

Holger Gothe
Ariane Höer
Ernst-Günther Hagenmeyer
Bertram Häussler

Die Bedeutung von innovativen Arzneimitteln für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland

IGES

<http://www.iges.de>

Schriftenreihe

Strukturforschung im Gesundheitswesen

Sonderband 1



Herausgegeben vom
Institut für Gesundheits- und
Sozialforschung
Berlin

Die Bedeutung von innovativen Arzneimitteln für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland

Holger Gothe

Ariane Höer

Ernst-Günther Hagenmeyer

Bertram Häussler

unter Mitarbeit von Cornelius Bartels

Antje Gottberg

Ulrike Novotny

Stefan Poloczek

Katja Przytarski

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	9
1.1	Herz- und Gefäßkrankheiten	10
1.1.1	Chronische Herzinsuffizienz	10
1.1.2	Beinvenenthrombose und Lungenembolie	10
1.2	Magen-Darm- und Stoffwechselkrankheiten	11
1.2.1	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)	11
1.2.2	Insulinpflichtiger Diabetes (Zuckerkrankheit)	11
1.3	Neurologische und psychiatrische Erkrankungen	12
1.3.1	Migräne	12
1.3.2	Multiple Sklerose	12
1.3.3	Depression	13
1.4	Krebserkrankungen	13
1.4.1	Die Geschichte der Zytostatika	13
1.4.2	Brustkrebs (Mammakarzinom)	13
1.4.3	Kindliche Leukämien	14
1.5	Immunsystem	14
1.5.1	HIV-Infektion und AIDS	14
1.5.2	Immunsuppression bei Organtransplantationen	15

Herz- und Gefäßkrankheiten

2	Chronische Herzinsuffizienz	17
2.1	Die Erkrankung	18
2.2	Die Bedeutung der Herzinsuffizienz für die Bevölkerung	22
2.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	22
2.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	23
2.3	Die Behandlung der Herzinsuffizienz	24
2.3.1	Derzeitiger Stand der Behandlung	25
2.3.2	Die historische Entwicklung der Behandlung	26
2.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz	27
2.4.1	ACE-Hemmer	28
2.4.2	AT ₁ -Blocker	29
2.4.3	Beta-Blocker	30
2.4.4	Der Aldosteron-Antagonist Spironolacton	32
2.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz	32
2.6	Perspektiven für die Zukunft	36
2.7	Literatur und Quellen	39

3	<i>Beinvenenthrombose und Lungenembolie</i>	43
3.1	Die Erkrankung	43
3.2	Die Bedeutung von Thromboembolien für die Bevölkerung	46
3.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	46
3.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	49
3.3	Die Vorbeugung und Behandlung der Thromboembolien	51
3.3.1	Vorbeugung (Prophylaxe)	51
3.3.2	Behandlung	52
3.3.3	Management der schweren Lungenembolie	54
3.3.4	Probleme bei der Behandlung	54
3.3.5	Historische Entwicklung der Behandlung	55
3.4	Innovative Arzneimittel in der Behandlung von Thromboembolien	56
3.4.1	Niedermolekulare Heparine (NMH)	56
3.4.2	Andere antithrombotisch wirkende Substanzen	57
3.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Thromboembolien	58
3.6	Perspektiven für die Zukunft	62
3.7	Literatur und Quellen	64
Magen-Darm- und Stoffwechselerkrankungen		
4	<i>Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)</i>	67
4.1	Die Erkrankung	67
4.2	Die Bedeutung von Magen-Darm-Geschwüren für die Bevölkerung	68
4.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	68
4.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	71
4.3	Die Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren	72
4.3.1	Derzeitiger Stand der Behandlung	72
4.3.2	Die historische Entwicklung der Behandlung	74
4.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren	76
4.4.1	H ₂ -Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer	77
4.4.2	Arzneimittel zur Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	80
4.4.3	Prostaglandin-Analoga	81
4.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren	81
4.5.1	H ₂ -Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer	82
4.5.2	Arzneimittel zur Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	85
4.5.3	Prostaglandin-Analoga	86
4.6	Perspektiven für die Zukunft	87
4.7	Literatur und Quellen	88

5	<i>Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)</i>	91
5.1	Die Erkrankung	91
5.2	Die Bedeutung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus für die Bevölkerung	93
5.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	93
5.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	96
5.3	Die Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus	97
5.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	97
5.3.2	Die intensivierte Insulintherapie	98
5.3.3	Historische Entwicklung der Behandlung	100
5.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus	103
5.4.1	Humaninsulin	103
5.4.2	Die Insulin-Analoga	105
5.4.3	Technische Neuerungen bei der Insulin-Therapie	106
5.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus	107
5.5.1	Die innovativen Insuline	108
5.5.2	Die intensivierte Insulintherapie	110
5.5.3	Technische Hilfen für die Therapie	112
5.6	Perspektiven für die Zukunft	112
5.7	Literatur und Quellen	114

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

6	<i>Migräne</i>	117
6.1	Die Erkrankung	117
6.2	Die Bedeutung der Migräne für die Bevölkerung	119
6.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	119
6.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	120
6.3	Die Behandlung und Vorbeugung der Migräne	121
6.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	121
6.3.2	Historische Entwicklung der Behandlung	123
6.4	Innovative Arzneimittel gegen Migräne	125
6.4.1	Innovative Arzneimittel zu Behandlung der akuten Migräne- attacke	125
6.4.2	Innovative Arzneimittel zur Vorbeugung der Migräne	128
6.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Migräne	129
6.5.1	Triptane im Vergleich zu Mutterkornalkaloiden	130
6.5.2	Ökonomische Vorteile der Triptane	130
6.5.3	Auswirkungen der Triptane auf die Lebensqualität	132

6.6	Perspektiven für die Zukunft	132
6.7	Literatur und Quellen	134
7	<i>Multiple Sklerose</i>	137
7.1	Die Erkrankung	137
7.2	Die Bedeutung der Multiplen Sklerose für die Bevölkerung	139
7.2.1	Die Häufigkeit der Multiplen Sklerose in Deutschland	139
7.2.2	Die Lebenserwartung für Patienten mit Multipler Sklerose	139
7.2.3	Die historische Entwicklung der Erkrankung	141
7.3	Die Behandlung der Multiplen Sklerose	141
7.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	141
7.3.2	Die historische Entwicklung der Behandlung	143
7.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose	145
7.4.1	Beta-Interferone	145
7.4.2	Glatirameracetat (Copolymer-1)	146
7.4.3	Immunglobuline	146
7.4.4	Azathioprin	147
7.4.5	Die Zytostatika Mitoxantron und Cyclophosphamid	147
7.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose	148
7.5.1	Die Gesamtkosten der Multiplen Sklerose	149
7.5.2	Kosten und Nutzen der Medikamente	151
7.6	Perspektiven für die Zukunft	155
7.7	Literatur und Quellen	156
8	<i>Depression</i>	159
8.1	Die Erkrankung	159
8.2	Die Bedeutung der Depression für die Bevölkerung	161
8.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	161
8.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung	162
8.3	Die Behandlung der Depression	163
8.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	163
8.3.2	Die historische Entwicklung der Behandlung	166
8.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Depression	167
8.4.1	Die Wiederaufnahme-Hemmer und „atypischen“ Antidepressiva	168
8.4.2	Die MAO-Hemmer	170
8.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Depression	171
8.5.1	Kosten der Erkrankung	172
8.5.2	Kosten und Nutzen der Medikamente	175
8.6	Perspektiven für die Zukunft	178
8.7	Literatur und Quellen	180

Krebserkrankungen

9	<i>Die Geschichte der Zytostatika</i>	183
9.1	Kurze Historie der Krebserkrankungen	183
9.2	Die Entwicklung der Arzneimittel zur Krebsbehandlung	186
9.2.1	Die Alkylanzien	186
9.2.2	Die Antimetabolite	188
9.2.3	Naturstoffe	190
9.2.4	Die pflanzlichen Zytostatika	190
9.2.5	Die Antibiotika	192
9.2.6	Körpereigene Substanzen und Antikörper	193
9.3	Resümee	193
9.4	Literatur und Quellen	195
10	<i>Brustkrebs (Mammakarzinom)</i>	197
10.1	Die Erkrankung	197
10.2	Die Bedeutung des Brustkrebses für die Bevölkerung	199
10.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	199
10.2.2	Risikofaktoren für Brustkrebs	200
10.2.3	Die historische Entwicklung des Erkrankung	201
10.3	Die Behandlung des Brustkrebses	201
10.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	202
10.3.2	Die historischen Entwicklung der Behandlung	207
10.4	Innovative Arzneimittel zur Brustkrebsbehandlung	208
10.4.1	Trastuzumab	209
10.4.2	Innovative Arzneimittel für die palliative endokrine Therapie	210
10.4.3	GnRH-Analoga	211
10.4.4	Neue Antiöstrogene	211
10.4.5	Neue Zytostatika	212
10.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs	213
10.5.1	Die Kosten der Brustkrebserkrankung	214
10.5.2	Auswirkungen der neuen Therapiemethoden	215
10.6	Perspektiven für die Zukunft	216
10.7	Literatur und Quellen	218
11	<i>Kindliche Leukämien</i>	223
11.1	Die Erkrankung	223
11.2	Die Bedeutung von kindlichen Leukämien für die Bevölkerung	224
11.2.1	Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung	224
11.2.2	Historische Entwicklung der Erkrankung	226
11.3	Die Behandlung von kindlichen Leukämien	227
11.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	227

11.3.2	Historische Entwicklung der Behandlung	229
11.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung kindlicher Leukämien	231
11.4.1	Die Entwicklung der Therapieprotokolle	231
11.4.2	Supportivtherapie bei kindlichen Leukämien	232
11.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung kindlichen Leukämien	233
11.5.1	Die Therapie der Leukämie allgemein	234
11.5.2	Wachstumsfaktoren für Blutzellen bei der Leukämiebehandlung	237
11.6	Perspektiven für die Zukunft	237
11.7	Literatur und Quellen	239

Immunsystem

12	<i>HIV-Infektion und AIDS</i>	241
12.1	Die Erkrankung	241
12.2	Die Bedeutung von HIV/AIDS für die Bevölkerung	243
12.2.1	Die Bedeutung der Erkrankung weltweit	243
12.2.2	Die historische Entwicklung der Erkrankung in Deutschland	245
12.3	Die Behandlung von HIV/AIDS	246
12.3.1	Derzeitiger Stand der Therapie	246
12.3.2	Historische Entwicklung der Behandlung	250
12.4	Innovative Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS	252
12.4.1	Innovative Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie	252
12.4.2	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)	252
12.4.3	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)	254
12.4.4	Protease-Hemmer (PI)	255
12.4.5	Innovative Arzneimittel zur Behandlung AIDS-definierender Infektionen	256
12.5	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS	257
12.6	Perspektiven für die Zukunft	261
12.7	Literatur und Quellen	263
13	<i>Immunsuppression bei Organtransplantationen</i>	267
13.1	Wie funktionieren Organtransplantationen?	267
13.2	Die Bedeutung von Organtransplantationen für die Bevölkerung	269
13.2.1	Transplantation bei Erkrankungen der Niere	270
13.2.2	Transplantation bei Erkrankungen des Herzens	271
13.2.3	Transplantation bei Erkrankungen der Leber	272
13.2.4	Transplantation bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse	272
13.2.5	Transplantation bei Erkrankungen der Lunge	273
13.2.6	Transplantation von Darmabschnitten	273

13.3	Historische Entwicklung von Transplantation und Immunsuppression	273
13.4	Immunsuppression bei Organtransplantationen: derzeitiger Stand der Therapie	276
13.5	Innovative Arzneimittel bei Organtransplantationen	279
13.5.1	Ciclosporin A und Tacrolimus	279
13.5.2	Mycophenolsäure	280
13.5.3	Sirolimus	280
13.5.4	Immunbiologika	280
13.6	Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel bei Organtransplantationen	281
13.6.1	Zugewinn an Lebensqualität nach Nierentransplantation	283
13.6.2	Zugewinn an Lebensqualität nach Herztransplantation	283
13.6.3	Zugewinn an Lebensqualität nach Lebertransplantation	284
13.7	Perspektiven für die Zukunft	284
13.8	Literatur und Quellen	286
14	<i>Methodischer Anhang</i>	289
14.1	Allgemeine Methodik	289
14.2	Abgesetzte Verpackungseinheiten innovativer Arzneimittel	289
14.2.1	Herzinsuffizienz	290
14.2.2	Beinvenenthrombose und Lungenembolie	290
14.2.3	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)	290
14.2.4	Insulinpflichtiger Diabetes	290
14.2.5	Migräne	290
14.2.6	Multiple Sklerose	291
14.2.7	Depression	291
14.2.8	Kindliche Leukämien	291
14.2.9	Brustkrebs (Mammakarzinom)	291
14.2.10	HIV-Infektion und AIDS	291
14.2.11	Immunsuppression bei Organtransplantation	292

1 Zusammenfassung

Die vorliegende, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) in Auftrag gegebene Übersicht widmet sich der Frage, welche Bedeutung innovative Arzneimittel für die Gesundheit der Bevölkerung in den vergangenen 20 bis 30 Jahren erlangt haben. In der Diskussion um neue Arzneimittel wird manchmal bestritten, dass sie wesentlich zum Fortschritt in der Behandlung von Erkrankungen beitragen. Die Texte liefern eine Bestandsaufnahme der aktuellen Situation für Deutschland am Beispiel von elf ausgewählten Indikationsgebieten, in denen Arzneimittelinnovationen besonders erkennbar geworden sind. Wesentliches Merkmal des Readers ist die Konzentration auf die gesundheitlich-medizinischen Aspekte des Themas sowie auf den Stellenwert, den das Thema Arzneimittelinnovation für den individuellen Patienten konkret erlangen kann.

Eine ökonomische Bewertung von innovativen Arzneimitteln abzugeben, ist nicht Ziel des Vorhabens. Vielmehr soll es um eine wissensbasierte Übersicht gehen, die – ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben – exemplarisch für bestimmte Erkrankungen die Entwicklungen und Ergebnisse der Arzneimittelforschung beschreibt, eingebettet in eine kurze Darstellung der Erkrankung, den aktuellen Stand der Behandlung, die epidemiologische Bedeutung der jeweiligen Erkrankung sowie deren historische Entwicklung. Da zwei Abschnitte des Readers sich mit den Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie bei Krebserkrankungen beschäftigen, wird zusätzlich ein kurzer historischer Abriss über die Entwicklung der Krebsmedikamente (Zytostatika) gegeben.

Bei der Betrachtung der ausgewählten Erkrankungen zeigt sich, dass innovative Arzneimittel Behandlungen verbessern bzw. überhaupt erst ermöglichen oder zu völlig neuen Therapiekonzepten führen können. Genannt seien hier die Leukämien bei Kindern, AIDS, die Magen-Darm-Geschwüre, die Transplantationsmedizin und die chronische Herzinsuffizienz. Thrombosen nach Operationen können heute wirkungsvoll verhindert und die Überlebenschancen bei Brustkrebs konnten wesentlich verbessert werden. Gegen Migräne und Multiple Sklerose wurden erstmals spezifisch wirkende Arzneimittel entwickelt. Diabetikern stehen heute hochreine Insuline zur Verfügung, die einfach und komfortabel anwendbar sind. Bei Depression erleichtert die breite Auswahl von wirksamen Arzneimitteln eine individuell angepasste Therapie. An diesen Beispielen wird deutlich, wie wichtig Arzneimittelinnovationen in der modernen Medizin sein können.

1.1 Herz- und Gefäßkrankheiten

1.1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf und betrifft in Deutschland etwa 3% der Bevölkerung. Die Pumpschwäche des Herzens führt zu einer immer geringeren körperlichen Belastbarkeit und schließlich zum Tod.

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz konnte durch ein detaillierteres Verständnis der Krankheitsmechanismen deutlich verbessert werden. Durch ACE-Hemmer oder Beta-Blocker lässt sich das relative Sterberisiko um bis zu einem Drittel senken. Die Herzinsuffizienz ist auch ein Beispiel dafür, wie neue Erkenntnisse die Beurteilung bewährter Wirkstoffe verändern und neue Forschungsrichtungen anstoßen: Einem Paradigmenwechsel gleich kam der Einsatz von Beta-Blockern, die lange Zeit als schädlich für Patienten mit Herzinsuffizienz galten. In jüngster Zeit wurde der Wert der sogenannten Aldosteron-Antagonisten wiederentdeckt. Neue innovative Wirkprinzipien, inklusive gentherapeutischer Ansätze, werden derzeit erforscht.

1.1.2 Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Beinvenenthrombosen und Lungenembolien entstehen durch Blutgerinnsel und können bei „Verstopfung“ größerer Blutgefäße in der Lunge zu lebensbedrohlichen Ereignissen werden. Besonders gefährdet sind ältere, immobile Personen und Patienten nach Operationen. In Deutschland werden jährlich über 50.000 Menschen mit Thromboembolien in Krankenhäusern behandelt, und etwa 7.500 sterben an Lungenembolien. Zur Vorbeugung stehen seit langem die Cumarine in Tablettenform und zu spritzende Heparine zur Verfügung. Beide Therapien erfordern eine ständige Überwachung der Blutgerinnungswerte, damit Nebenwirkungen (Blutungen) rechtzeitig vorgebeugt werden kann.

Innovative Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung dieser Komplikationen haben mit dazu beigetragen, dass heute auch ältere Personen chirurgisch behandelt werden können (z. B. operativer Gelenkersatz) und in den Genuss einer höheren Lebensqualität gelangen. So hat seit 1994 die Zahl der Gelenkoperationen bei älteren Menschen um 82% zugenommen. Trotz der Zunahme der Operationszahlen ist die Häufigkeit der im Krankenhaus behandelten Thromboembolien in den vergangenen zehn Jahren nicht angestiegen. Bei Schwangeren konnte die Zahl der Thromboembolien von mehr als 170 auf etwa 100 pro 100.000 Geburten reduziert werden. Gerinnungshemmende Arzneimittel mit weiter verbesserter Wirkung stehen kurz vor der Zulassung.

1.2 Magen-Darm- und Stoffwechselkrankheiten

1.2.1 Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)

Für Magen-Darm-Geschwüre gab es über lange Zeit kaum eine erfolgreich durchführbare medikamentöse Behandlung. Nicht selten musste ein Teil des Magens entfernt werden, um die Entstehung eines Geschwürs zu verhindern. Die Entwicklung der Therapie von Magen-Darm-Geschwüren in den vergangenen dreißig Jahren ist durch zwei Revolutionen gekennzeichnet. Zunächst wurden in den 70er Jahren gezielt die sogenannten H₂-Antagonisten zur Hemmung der Magensäuresekretion entwickelt. Nach Einführung dieser Wirkstoffgruppe ging die Zahl der Operationen wegen Magen-Darm-Geschwüren um etwa die Hälfte zurück. Den H₂-Antagonisten folgten die noch wirksameren Protonenpumpen-Hemmer.

Die zweite Revolution war die Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* als häufige Ursache von Magen-Darm-Geschwüren. Seit Mitte der 90er Jahre werden zur Eradikation („Ausrottung“) von *Helicobacter pylori* Arzneimittelinnovationen therapeutisch eingesetzt. Mit diesem Behandlungsverfahren wurde erstmals die Möglichkeit geschaffen, eine heilende Therapie von Magen-Darm-Geschwüren durchzuführen, wodurch sich enorme Kostenersparnisse ergeben könnten.

1.2.2 Insulinpflichtiger Diabetes (Zuckerkrankheit)

Es wird geschätzt, dass in Deutschland von derzeit etwa 3,7 Millionen Diabetikern 800.000 bis 1 Million Menschen Insulin spritzen müssen. Von diesen gehören 160.000 bis 265.000 zu den Typ-1-Diabetikern, die unbedingt auf Insulin angewiesen sind: Bis zur Entdeckung des Insulins und der ersten erfolgreichen Anwendung im Jahr 1923 war der Typ-1-Diabetes eine binnen kurzer Zeit tödlich verlaufende Erkrankung.

Durch eine intensivierete Insulintherapie kann das Auftreten und Fortschreiten von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus erfolgreich vermindert werden. Neue technische Hilfsmittel wie beispielsweise Insulin-Pens erleichtern die Durchführung anspruchsvoller Therapiekonzepte, weil sie die Therapietreue der Patienten erhöhen. Die Einführung des gentechnisch hergestellten Humaninsulins bedeutet eine gesicherte Insulinversorgung bei steigendem Bedarf. Die sogenannten Insulin-Analoga ermöglichen eine noch individuellere und komfortablere Behandlung. Weitere Innovationen – wie z. B. das inhalierbare Insulin – werden in naher Zukunft zur Verfügung stehen.

1.3 Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

1.3.1 Migräne

Von Migräne sind etwa 10% der Bevölkerung betroffen. Zum Ausmaß der Kosten für die Volkswirtschaft als Folge der Erkrankung gibt es nur Schätzungen, die sich in Deutschland auf etwa 2 Milliarden Euro belaufen.

Nachdem in den 60er Jahren die Bedeutung des Botenstoffs Serotonin für die Migräne erkannt wurde, setzte in den 70er Jahren die gezielte Entwicklung von Arzneimitteln zur Migränebehandlung ein. Als erfolgreiches Ergebnis wurde 1991 in Deutschland das erste Triptan auf den Markt gebracht. Mit den sogenannten Triptanen stehen innovative Arzneimittel zur Verfügung, die spezifisch die Beschwerden der Migräne lindern können. Die Triptane sind besser wirksam und verträglicher als bisherige Migränemittel, sie verbessern die Lebensqualität und vermindern Produktivitätsausfälle am Arbeitsplatz um 12 bis 90 Stunden pro Patient und Jahr.

1.3.2 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist wahrscheinlich eine Autoimmunerkrankung des Nervensystems, bei der es zu multiplen entzündlichen Herden kommt. Charakteristisch ist ein schubweiser Verlauf. Die Gesamtzahl der Erkrankten wird in Deutschland auf etwa 122.000 geschätzt.

Auch bei der Multiplen Sklerose wird die Erschließung neuer Therapieansätze dadurch erschwert, dass die Ursachen der Erkrankung nicht genau bekannt sind. Bisher zielen alle Ansätze bei der medikamentösen Behandlung und der Entwicklung neuer Arzneimittel auf eine Beeinflussung des Immunsystems (Immunmodulation) zur Unterdrückung der Autoimmunreaktion. Seit etwa 30 Jahren werden die Schübe mit Kortison behandelt; die Erkrankung kann dadurch jedoch nicht aufgehalten werden.

In den vergangenen 10 Jahren wurden große Fortschritte bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gemacht: Als therapeutischer Durchbruch kann die Einführung der neuen Arzneimittel Beta-Interferon und Glatirameracetat angesehen werden, die inzwischen als Mittel der 1. Wahl gelten. Durch solche innovativen Arzneimittel lässt sich die Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe vermindern. Das Eintreten der Behinderung wird ebenfalls hinausgezögert. Neue Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen werden helfen, künftig weitere spezifische Mittel gegen die Multiple Sklerose zur Verfügung zu stellen.

1.3.3 Depression

Etwa jeder zehnte Deutsche leidet einmal im Leben an einer Depression. Neben Arbeitsunfähigkeit und Arbeitsausfällen führt die Depression zu einer erhöhten Selbsttötungsrate. Wahrscheinlich die Hälfte der depressiven Erkrankungen wird nicht diagnostiziert und entzieht sich damit einer adäquaten Behandlung.

Die antidepressive Behandlung mit Arzneimitteln ist erst seit den 50er Jahren möglich. Ein Problem bei der über Monate nötigen Therapie sind die zwar überwiegend harmlosen, aber lästigen Nebenwirkungen. In den 80er Jahren wurden Antidepressiva entwickelt, die vor allem in Bezug auf ihr Nebenwirkungsprofil entscheidend verbessert werden konnten. Dadurch steht nun eine breite Auswahl an Antidepressiva zur Verfügung, die eine individuelle Anpassung der Therapie erlaubt und so die Therapietreue erhöht.

Die Entwicklung weiterer innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Depression zeigt hoffnungsvolle Perspektiven: Neue Antidepressiva werden möglicherweise an ganz anderen Zielstrukturen ihre Wirkung entfalten.

1.4 Krebserkrankungen

1.4.1 Die Geschichte der Zytostatika

Kein Gebiet der inneren Medizin kann auf so viele Fortschritte zurückblicken wie die Krebstherapie. Die Entwicklung von Zytostatika begann in den 40er Jahren und erlebt gegenwärtig einen neuen Innovationsschub durch Anwendung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung. Neben der Entwicklung neuer Wirkstoffe werden derzeit umfangreiche Anstrengungen unternommen, Therapieschemata zu optimieren und bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen zu erforschen.

1.4.2 Brustkrebs (Mammakarzinom)

Brustkrebs betrifft als häufigste Krebserkrankung bei Frauen fast jede zehnte Frau. Die Häufigkeit von Brustkrebs nimmt seit Jahren zu, die Sterblichkeit ist dagegen nahezu konstant geblieben.

Der Brustkrebs wird primär durch Operation und/oder Bestrahlung behandelt. Arzneimittel werden unterstützend eingesetzt und können das Überleben verlängern. Hier sind insbesondere die Medikamente zu nennen, die die Wirkung von Östrogenen auf den Tumor beeinflussen. Durch Antiöstrogene beispielsweise kann die Sterblichkeit bei Brustkrebs vor den Wechseljahren um 19%, nach den Wechseljahren um 17% vermindert werden.

Ganz neue Therapieansätze bieten in jüngster Zeit krebszellspezifische Antikörper. Insgesamt kann die Behandlung des Brustkrebses durch klinische Forschung und Innovationen stark individualisiert werden, d. h. dem Risiko der einzelnen Patientin angepasst werden, wodurch sich insgesamt auch die Lebensqualität der betroffenen Frauen erhöht.

1.4.3 Kindliche Leukämien

Leukämien sind die häufigste Krebsform bei Kindern: Jährlich erkranken in Deutschland knapp 600 Kinder neu an Leukämie. Noch in den 50er Jahren war die Leukämie nicht heilbar. Nach der Diagnosestellung hatten die Kinder eine Lebenserwartung von nur wenigen Monaten.

Die heute zur Behandlung von Leukämien eingesetzten Zytostatika stehen im Prinzip seit Ende der 60er Jahre zu Verfügung. Der erfolgreiche Einsatz dieser Arzneimittel wurde erst durch die in der klinischen Forschung durchgeführten kontrollierten Studien möglich. Heute liegen die Heilungschancen für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (80% aller kindlichen Leukämien) bei über 70%, für die akute myeloische Leukämie (18% der kindlichen Leukämien) bei über 50%. Dies bedeutet, dass von den jährlich etwa 600 in Deutschland neu an Leukämie erkrankenden Kindern fast 400 geheilt werden können.

1.5 Immunsystem

1.5.1 HIV-Infektion und AIDS

AIDS, das erworbene Immundefektsyndrom, ist eine neue, bisher unheilbare Infektionskrankheit, die sich seit den 80er Jahren weltweit ausbreitet. Die Krankheit wird durch das humane Immundefekt-Virus (HIV) ausgelöst. In Deutschland gibt es derzeit 38.000 HIV-Infizierte, von denen etwa 5.000 an AIDS erkrankt sind.

Bereits wenige Jahre nach Auftreten der Erkrankung entdeckte man, dass eine ehemals als Krebsmittel entwickelte Substanz (Zidovudin) gegen das HIV wirksam ist. Durch die rasche Aufklärung der Struktur und Funktion des Virus war es möglich, binnen kurzer Zeit weitere gegen das HIV gerichtete Arzneimittel (antiretrovirale Medikamente) zu entwickeln. Als besonders wirksam erwies sich die Kombination mehrerer antiretroviraler Medikamente – ein Therapieschema, das seit 1996 als „hoch-aktive antiretrovirale Therapie“ (HAART) angewendet wird.

Die neuen Medikamente senkten in Deutschland die Zahl der jährlichen AIDS-bedingten Todesfälle von über 2.000 auf etwa 600. Auch die Zahl der Klinikaufenthalte wurde reduziert. Mit Hilfe der neuen Medikamente lässt sich zudem

die Rate der Erkrankungsübertragung von der Mutter auf das Kind, die früher zwischen 15 und 20% lag, auf 1% zurückdrängen.

1.5.2 Immunsuppression bei Organtransplantationen

Organtransplantationen können nur dann erfolgreich sein, wenn das Spenderorgan vom Immunsystem des Empfängers nicht wieder abgestoßen wird. Um dies zu erreichen, muss zunächst ein möglichst genau „passendes“ Organ gefunden werden. Außerdem muss die Abstoßung des Spenderorgans durch medikamentöse Unterdrückung des Empfänger-Immunsystems mit Immunsuppressiva verhindert werden.

Erst durch den Einsatz immunsupprimierender Arzneimittel wurde es ermöglicht, dass lebensrettende Organe an fremde Empfänger gespendet werden konnten: Nur mit Hilfe dieser Arzneimittel lässt sich die Abstoßung des Spenderorgans verhindern. Neue Arzneimittel wie Ciclosporin verlängern außerdem die Funktionsfähigkeit des Spenderorgans. Ein weiterer Innovationsschritt wurde mit den Immunbiologika erzielt, mit Arzneimitteln also, die sich von körpereigenen Stoffen ableiten. Möglich wurde der Einsatz dieser Arzneimittel erst, seitdem mit Hilfe der Gentechnik ausreichende Mengen zur Verfügung gestellt werden konnten.

Die Entwicklung der immunsuppressiven Medikamente ist ein Beispiel für die erfolgreiche Umsetzung von Erkenntnissen über das menschliche Immunsystem aus der Grundlagenforschung in die Entwicklung und den Nutzen stiftenden Einsatz von innovativen Arzneimitteln.

Herz- und Gefäßkrankheiten

2 Chronische Herzinsuffizienz

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz konnte durch ein detaillierteres Verständnis der Krankheitsmechanismen deutlich verbessert werden. Durch ACE-Hemmer oder Beta-Blocker lässt sich das relative Sterberisiko¹ um bis zu einem Drittel senken. Die Herzinsuffizienz ist auch ein Beispiel dafür, wie neue Erkenntnisse die Beurteilung bewährter Wirkstoffe verändern (beispielsweise Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten) und neue Forschungsrichtungen anstoßen.

- *Die Herzinsuffizienz ist eine mit zunehmendem Lebensalter immer häufiger auftretende Funktionseinschränkung des Herzens, bei der es zu einer Pumpschwäche des Herzens kommt, die zu immer geringerer körperlicher Belastbarkeit und schließlich zum Tod führt.*
- *Die Herzinsuffizienz kann viele Ursachen haben, von denen der Bluthochdruck und die koronare Herzerkrankung die häufigsten sind. In den westlichen Industrieländern sind schätzungsweise 15 Mio. Menschen betroffen, in Deutschland etwa 3% der Bevölkerung.*
- *Früher beschränkte sich die medikamentöse Behandlung auf Wirkstoffe, die die Schlagkraft des Herzens verbesserten (Digitalis-Präparate). Später kamen harntreibende Mittel hinzu, mit denen sich die Ödeme ausschwemmen ließen, die durch die Herzinsuffizienz entstanden waren.*
- *In den vergangenen 20 Jahren hat man die komplizierten regulatorischen Mechanismen, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt sind, immer besser verstanden. Dadurch konnten innovative Arzneimittel wie die ACE-Hemmer erfolgreich, d. h. lebensverlängernd, bei der Herzinsuffizienz eingesetzt werden.*
- *Das bessere Verständnis der Grundlagen der Herzinsuffizienz ermöglichte auch den – ebenfalls lebensverlängernden – Einsatz von Beta-Blockern, die lange sogar als schädlich bei Herzinsuffizienz galten. Auch die Bedeutung anderer „alter“ Wirkstoffgruppen für die Behandlung der Herzinsuffizienz wurde neu bewertet.*

¹ Bezogen auf den Beobachtungszeitraum und im Vergleich zur Kontrollgruppe.

2.1 Die Erkrankung

Eine Herzinsuffizienz ist durch Luftnot, Müdigkeit und Flüssigkeitseinlagerungen im Körper gekennzeichnet.

Nach einer Definition der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (2000) „... ist das Herz bei der Herzinsuffizienz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe², Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt.“

Die unterschiedlichsten Krankheitsursachen können zu einer Herzinsuffizienz führen. Zu den häufigsten zählen der Bluthochdruck und die koronare Herzkrankheit.

Mögliche Ursachen der Herzinsuffizienz (in alphabetischer Reihenfolge)

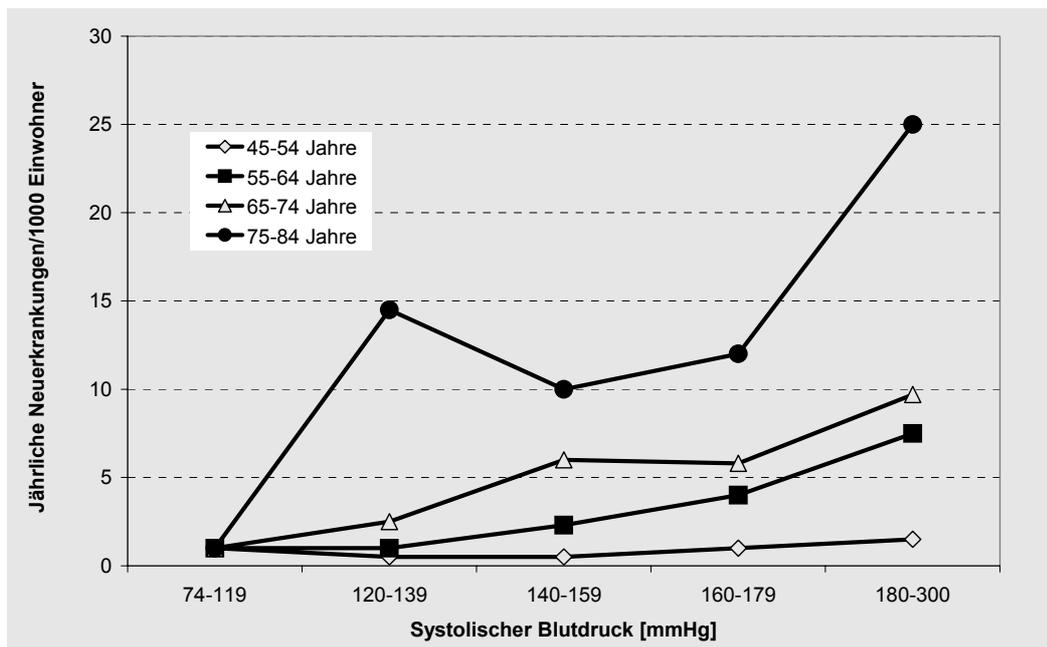
- Alkohol / Gifte
- Anämie / Volumenmangel
- Bluthochdruck
- Chemotherapeutika
- Erkrankungen des Herzbeutels (Pericarditis constrictiva)
- Herzklappenfehler, angeborene Herzfehler (Shuntvitien)
- Herzrhythmusstörungen
(unter- und oberhalb der sog. kritischen Herzfrequenz)
- Infektionen
(Virusmyokarditiden, Chagas-Krankheit, AIDS, Diphtherie)
- Ionisierende Strahlen
- Koronare Herzerkrankung
- Lungenerkrankungen („Cor pulmonale“)
- Medikamente
- Primäre Herzmuskelerkrankungen (hypertrophe Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion, rechtsventrikuläre arrhythmogene Kardiomyopathie)
- Speicherkrankheiten (Hämochromatose, Amyloidose)
- Stoffwechselerkrankungen
(Hyperthyreose, Hypothyreose, Diabetes mellitus)

In westlichen Ländern liegt der Herzinsuffizienz in 54 bis 70% der Fälle eine koronare Herzkrankheit zugrunde. Von diesen Patienten leidet etwa ein Drittel bis die Hälfte zusätzlich an einem Bluthochdruck. Einen Bluthochdruck als alleinige Ursache der chronischen Herzinsuffizienz nimmt man bei 8 bis 20% der Patienten an (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2000).

² Dyspnoe = Atemnot

Bei genauerer Betrachtung eines insuffizienten Herzmuskels finden sich unterschiedliche Angriffsorte, an denen schädigende Einflüsse zu einem Pumpversagen führen können. Bessere Kenntnisse der Zellphysiologie und Molekularbiologie haben mittlerweile zu einem differenzierten Bild von der Entstehung der Herzinsuffizienz geführt.

Abbildung 1: Jährliche Neudiagnosen von Herzinsuffizienz mit bestimmten Blutdruckwerten nach Altersgruppen – Ergebnisse der Framingham-Studie



Quelle: IGES nach Kannel et al. (1971)

Die Schädigung des Herzmuskels kann das gesamte Organ betreffen, es können aber auch nur isolierte Partien erkranken und zu einer Minderung der Pumpleistung führen (z. B. Aneurysmabildung³ nach Herzinfarkt). Die Erkrankung kann akut auftreten (z. B. durch plötzliche Fehlfunktion einer Herzklappe) oder chronisch bestehen. Sie betrifft meist die linke Herzkammer (Linksherzinsuffizienz), die mit ihrer Pumpleistung den großen Körperkreislauf aufrecht erhalten muss, ist aber auch als Erkrankung der rechten Herzhälfte bekannt. Da diese für die Versorgung des Lungenkreislaufes zuständig ist, entstehen Rechtsherzinsuffizienzen häufig in Zusammenhang mit Lungenschädigungen und Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder Lungenembolien. Einige angeborene Herzfehler führen durch Löcher in der Vorhof- oder Kammerscheidewand zu einer Überlastung der mus-

Der Herzmuskel kann in seiner Gesamtheit, aber auch nur an einigen Stellen geschädigt werden. Diese Schädigung kann plötzlich oder schleichend auftreten.

³ Ein Aneurysma ist eine Aussackung der Herzwand oder eines Blutgefäßes (z. B. Aortenaneurysma).

kelschwächeren rechten Herzhälfte (Shunt-Vitien), sodass hierbei Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz ebenfalls auftreten können.

Die häufigeren Pumpschwächen des Herzens treten bei der Auswurfbewegung auf – also dem Moment des Sich-Zusammenziehens der Herzkammern: bezeichnet wird dies als systolische Herzinsuffizienz. Seltener kann aber auch eine diastolische Herzinsuffizienz bestehen; hier behindert eine übermäßige Verdickung und/oder Versteifung des Muskels eine reguläre Entspannung der Herzkammern, die für eine ungestörte Füllung notwendig ist.

Tabelle 1: NYHA – Klassifikation bei Herzinsuffizienz

Die unterschiedlichen Schweregrade der Herzinsuffizienz werden in Stadien von I bis IV eingeteilt.

NYHA – Klassifikation bei Herzinsuffizienz	
Funktionelle Klassifikation	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Beeinträchtigung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.
Objektiver Befund	
A.	Keine objektiven Hinweise für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung.
B.	Objektive Hinweise für eine minimale Herz-Kreislauf-Erkrankung.
C.	Objektive Hinweise für eine mäßige bis hochgradige Herz-Kreislauf-Erkrankung.
D.	Objektive Hinweise für eine schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Quelle: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (2000)

Hinter der Diagnose „Herzinsuffizienz“ stehen also eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen oder pathophysiologischer Störungen. Im Einzelfall muss so-

mit erst einmal herausgefunden werden, welche Grunderkrankung für das Auftreten einer Herzinsuffizienz ursächlich ist. Das vorliegende Kapitel widmet sich der chronischen Herzinsuffizienz und versteht darunter vornehmlich das Pumpversagen der linken Herzkammer.

International wird die Herzinsuffizienz in vier Schweregrade eingeteilt, die von der New York Heart Association definiert wurden; im medizinischen Sprachgebrauch werden sie als NYHA-Stadium I bis IV bezeichnet. Durch eine ergänzende Angabe objektiver Befunde (A bis D) kann jedes Stadium weiter präzisiert werden (Tabelle 1).

Vom Schlüsselereignis der Herzinsuffizienz, der Schädigung des Herzmuskels, bis zum Auftreten des Symptomkomplexes der Herzinsuffizienz, wird eine mehr oder weniger lange Phase durchlaufen, in der wichtige Umbauvorgänge und Stoffwechselveränderungen stattfinden. Diese werden als kardiales Remodeling bezeichnet und führen zunächst zu einer sinnvollen Entlastung des Herz-Kreislauf-Systems. Halten sie länger an, kehren sie sich mit der Zeit jedoch zu einer Belastung des Systems um.

Diese sogenannten Adaptationsvorgänge beschreiten im Wesentlichen zwei Wege:

- **Hämodynamische Veränderungen:** Diese bestehen unter anderem in einer Erhöhung der Wandspannung der Herzkammermuskulatur, wodurch pro Herzschlag mehr Blut gepumpt werden kann.
- **Neurohumorale Veränderungen:** Dazu gehört die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die zu einer Erhöhung der Schlagkraft und der Herzfrequenz führt. Außerdem kommt es zu einer erhöhten Aktivität des sogenannten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (s. Abbildung 5). Über dieses gelangen einerseits Signale vom Herzen zur Niere, und es kommt zu lokalen Veränderungen im Gewebe des Herzmuskels und der Blutgefäße.

Diese Anpassungsvorgänge sind eigentlich für kurzfristige „Notfälle“ gedacht. Bei langfristiger Inanspruchnahme führen diese Prozesse letztlich zur weiteren Verschlechterung der Herzkraft.

Die genannten Adaptationsvorgänge führen außerdem zu einer Verengung der Blutgefäße und einer verminderten Kochsalzausscheidung (was eine verminderte Flüssigkeitsausscheidung nach sich zieht). Beides erhöht die Durchblutung der Organe, belastet aber auf Dauer das Herz. Erst die Kenntnis dieser Mechanismen führte zu einem therapeutischen Umdenken und zur Entwicklung neuer Medikamente, die in diese Adaptationsvorgänge eingreifen und die Herzinsuffizienzbehandlung revolutioniert haben.

Die Sicherung der Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz beruht zum einen auf der **typischen Symptomatik** des Patienten (Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe, anfallsweise auftretende nächtliche Atemnot, eventuell mit Husten, häufigem Wasserlassen in der Nacht) und zum anderen auf den klinischen Untersu-

Voraussetzung für eine sinnvolle Behandlung der Herzinsuffizienz ist, dass die Grunderkrankung erkannt wird.

Der Körper versucht, durch Aktivierung von Stoffwechselfvorgängen die Pumpschwäche des Herzens zu verbessern.

Herzinsuffiziente Patienten leiden unter Leistungsminderung, Luftnot, Flüssigkeitseinlagerungen und vermehrtem Wasserlassen in der Nacht.

chungsbefunden: Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme) in abhängigen Körperpartien, beschleunigtem Herzschlag, Rasselgeräuschen beim Abhören der Lungen, Anschwellen der Leber (Hepatomegalie), Vergrößerung des Herzens (Kardiomegalie), einem zusätzlichen Herzton, Stauung der Halsvenen.

Neben der körperlichen Untersuchung gehören zur Diagnosesicherung eine Laboruntersuchung, ein EKG und ein Echokardiogramm.

Bei jedem Patienten sollten eine Laboruntersuchung (Nierenfunktion, Elektrolyte, Blutbild), ein Elektrokardiogramm (EKG; zum Erkennen von Zeichen eines abgelaufenen Infarktes, Herzrhythmusstörungen) und ggf. ein Röntgenbild des Brustkorbes (Nachweis von Lungenstauung, Herzvergrößerung, Pleuraerguss) erfolgen. Mittlerweile eine Domäne der Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz ist die Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie), die das Ausmaß der Pumpleistungseinschränkung durch die Bestimmung des Anteils an Blut objektivieren kann, der vom Herzen in Umlauf gebracht wird (sog. Auswurfraction oder Ejektionsfraction). Sie kann eine systolische von einer diastolischen Herzinsuffizienz unterscheiden helfen, kann Herzklappenfehler oder Erkrankungen des Herzbeutels (Perikard) aufdecken und Herzmuskelverdickungen oder Vergrößerungen der Herzhöhlen quantifizieren. Zudem eignet sie sich hervorragend und nebenwirkungsfrei zur Verlaufskontrolle des Befundes in der sich anschließenden Behandlungsphase (Hoppe & Erdmann 2001).

2.2 Die Bedeutung der Herzinsuffizienz für die Bevölkerung

2.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Mit steigendem durchschnittlichem Lebensalter der Bevölkerung nimmt die Häufigkeit der Diagnose Herzinsuffizienz zu.

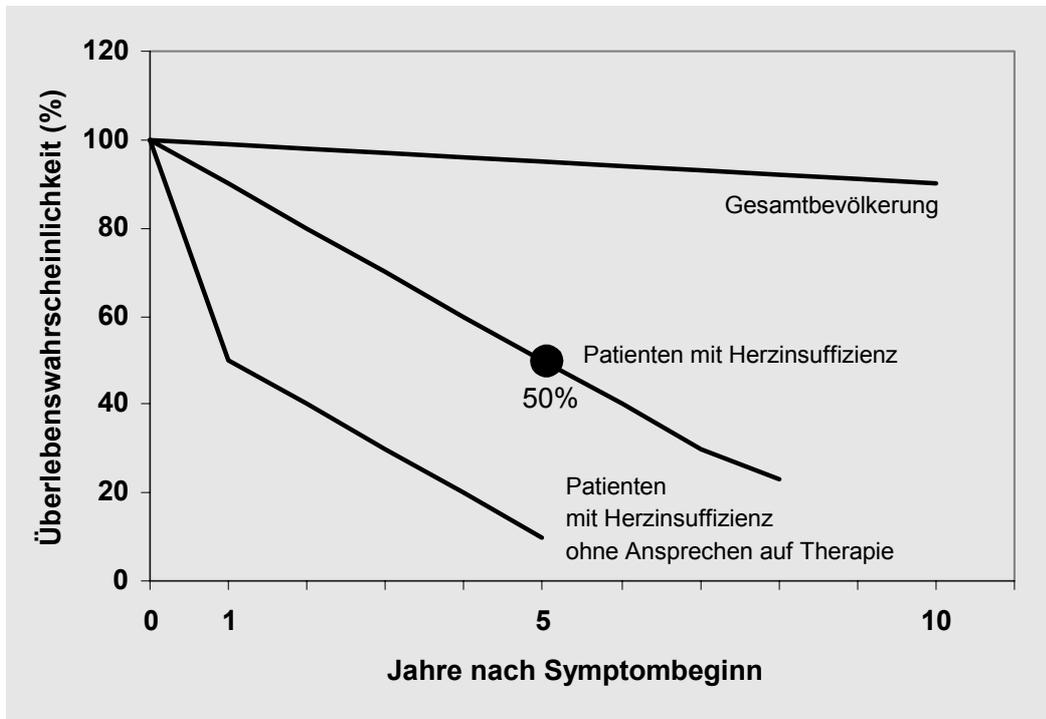
Die chronische Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung: In den westlichen Industrieländern sind schätzungsweise 15 Mio. Menschen betroffen. In Deutschland leiden 3% der Bevölkerung an Herzinsuffizienz (Dinkel et al. 1989). Im Zeitraum von 1970 bis 1985 hat sich die Anzahl der wegen einer Herzinsuffizienz stationär aufgenommenen Patienten verdreifacht. Dies ist sicherlich auf die veränderte Altersstruktur der Bevölkerung zurückzuführen: immer mehr Menschen erleben inzwischen „ihre“ Herzinsuffizienz. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leiden weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind bereits 2 bis 5% erkrankt, und bei den über 80-Jährigen tritt die Erkrankung in immerhin 10% der Fälle auf (Kannel & Belanger 1991). Mit einer Geschlechterrelation von 1,5:1 sind Männer häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen.

Die Lebenserwartung herzinsuffizienter Patienten war bis vor kurzem noch ähnlich stark vermindert wie bei einigen Tumorerkrankungen.

Die Prognose der Herzinsuffizienz (Abbildung 2) ist insgesamt noch immer schlecht. Sie lag lange mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 50% auf dem Niveau der Tumorerkrankungen. Noch 1971 überlebte nur die Hälfte der Patienten das erste Jahr nach Diagnosestellung. Die Anzahl der Todesfälle durch eine Herzinsuffizienz hat sich seit 1968 mehr als vervierfacht. Etwa 92% dieser Todesfälle treten bei den über 65-Jährigen auf; die Sterblichkeit ist bei Männern um ca. 25% höher als bei Frauen (Kannel & Belanger 1991). Inwieweit und wodurch sich

die Prognose durch die veränderten therapeutischen Möglichkeiten geändert hat, sollen die nächsten Abschnitte aufzeigen.

Abbildung 2: Die Prognose der Herzinsuffizienz



Quelle: IGES nach McKee (1971)

2.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

In jeder historischen Epoche gab es Patienten, die an einer Herzinsuffizienz litten. Die Berichte hierüber waren jedoch bis in das 18. Jahrhundert hinein eher anekdotischer Natur, da die Menschen früherer Jahrhunderte nicht das Lebensalter erreichten, in der eine Herzinsuffizienz auftritt: Die mittlere Lebenserwartung lag noch zu Beginn des viktorianischen Zeitalters bei 45 Jahren. Möglicherweise wurde auch die Herzinsuffizienz in früheren Zeiten nicht unbedingt als Herzerkrankung wahrgenommen. Das auffälligste Symptom der Herzinsuffizienz ist die Flüssigkeitseinlagerung, und diese hat sicher oft zu der Diagnose „Wassersucht“ geführt. Durch die in breiten Bevölkerungsschichten vorherrschende Lebensweise, die bei körperlicher Arbeit gerade ausreichende Nahrungsaufnahme bot, entfielen auch viele Risiken, die die Ausbildung einer Herzinsuffizienz unterstützen konnten. Es macht also durchaus den Eindruck, als sei die Erkrankung „Herzinsuffizienz“ in gewissem Sinne eine Wohlstandserkrankung und als größeres me-

dizinisches Problem erst nach dem Zweiten Weltkrieg in zunehmendem Maße wahrgenommen worden.

2.3 Die Behandlung der Herzinsuffizienz

Die Behandlung der Herzinsuffizienz hat zum Ziel, die Sterblichkeit zu senken, die Lebensqualität zu verbessern sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte zu verringern.

Jede symptomatische – also vom Patienten bemerkte Herzinsuffizienz – aber auch jede Einschränkung der Pumpleistung mit einer Ejektionsfraktion unter 40%, die nicht mit Beschwerden des Patienten einhergeht, stellt eine Behandlungsindikation dar. Die Auswurfleistung oder Ejektionsfraktion (s. Abschnitt 2.1) ist ein echokardiographisch oder mittels Herzkatheter errechneter Parameter, der die Auswurfleistung der linken Herzkammer benennt. Die normale Ejektionsfraktion liegt bei 60% und darüber.

Die Therapie der Herzinsuffizienz hat folgende Ziele: die Sterblichkeit zu senken, das Fortschreiten einer bestehenden Funktionsstörung aufzuhalten oder zu verlangsamen, Kreislaufparameter zu verbessern, eine Beschwerdebesserung und damit Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu bewirken sowie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte zu verringern.

Nicht-medikamentöse Therapie / Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz

1. Gewichtsnormalisierung
2. Begrenzte Kochsalzzufuhr
3. Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 2 Liter täglich
4. Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren
5. Begrenzter Alkoholkonsum (täglich höchstens 30g beim Mann, 20g bei der Frau), bei alkoholtoxischem Herzmuskelschaden Alkoholkarenz
6. Regelmäßige körperliche Bewegung bei stabiler Herzinsuffizienz, Bettruhe bei akuter Verschlechterung

Quelle: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (2000)

Die Patienten sollten durch Verhaltensmaßnahmen auch selbst zur Verbesserung ihres Zustandes beitragen.

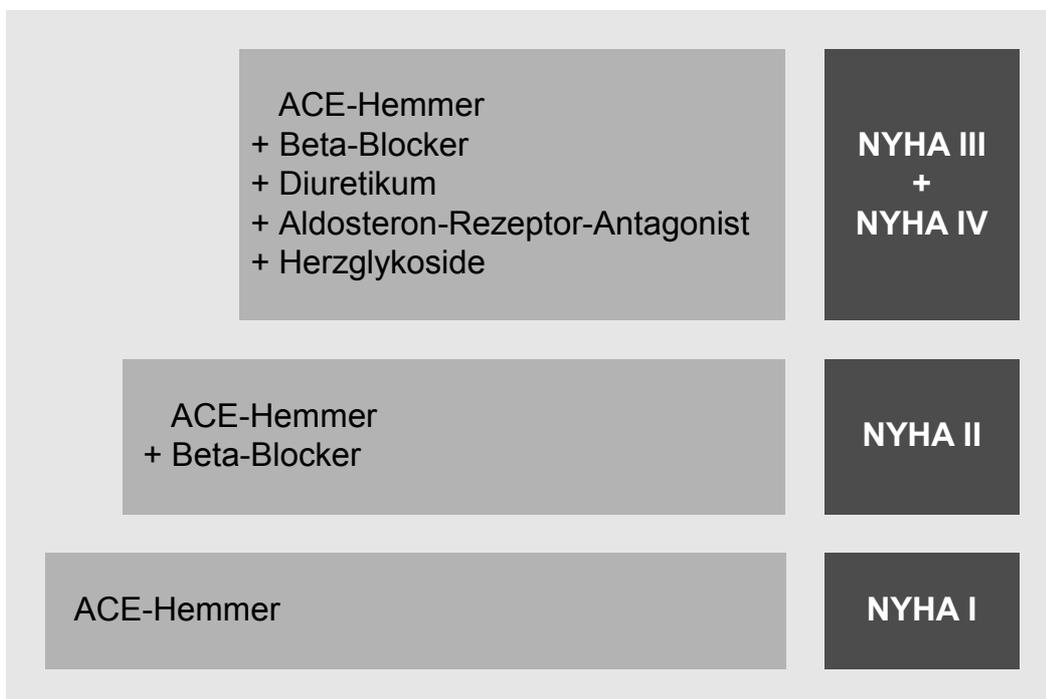
Wie einleitend dargestellt, können viele Erkrankungen zu einer Herzinsuffizienz führen. Liegt also eine behebbare Ursache vor, ist die Beseitigung dieser Ursache vorrangig (kausale Therapie). Besteht beispielsweise eine koronare Herzerkrankung, die zu Durchblutungsstörungen am Herzmuskel führt, so muss eine Verbesserung der Herzmuskeldurchblutung durch Aufdehnung des verengten Gefäßes mit einem Ballon (Ballondilatation) im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung (Angioplastie) oder Bypass-Operation erfolgen. Unterstützend muss jedoch auch hier eine zusätzliche medikamentöse Behandlung zumindest anfänglich durchge-

führt werden. Begleitend zur kausalen und/oder medikamentösen Therapie gelten für den Patienten bestimmte Verhaltensempfehlungen.

Kommen alle kausalen, medikamentösen und nicht-medikamentösen Bemühungen zu spät oder versagen, kann die Herzinsuffizienz in ein Endstadium, in die „terminale“ Herzinsuffizienz übergehen. In diesem Zusammenhang ist die Möglichkeit der Herztransplantation zu erwähnen, die erst nach intensiver pharmakologisch-pharmazeutischer Forschung mit Entwicklung der Substanz Cyclosporin A (zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen) zu einem etablierten therapeutischen Verfahren werden konnte (s. Kapitel Immunsuppression bei Organtransplantationen).

2.3.1 Derzeitiger Stand der Behandlung

Abbildung 3: Medikamentöse Stufentherapie bei chronischer Herzinsuffizienz. Berücksichtigt wurden nur die Wirkstoffe, die bei Patienten im jeweiligen NYHA-Stadium grundsätzlich indiziert sind. Abhängig von den Begleitumständen werden weitere Medikamente eingesetzt, beispielsweise Diuretika bei gleichzeitigem Bluthochdruck schon ab NYHA I.



Bei jedem Schweregrad der Herzinsuffizienz sollte mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.

Quelle: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (2000)

Die heute bei der Behandlung der Herzinsuffizienz zur Verfügung stehenden Arzneimittel werden – je nach Stadium der Herzinsuffizienz – in Kombination mit-

einander gegeben. Bei jedem Schweregrad ist der Einsatz eines ACE-Hemmers indiziert. Je nach Ausprägung der Flüssigkeitseinlagerung erfolgt die Gabe eines Diuretikums. Weitere Therapiesäulen sind die Beta-Blocker, die Aldosteron-Antagonisten sowie die Herzglykoside. Die Therapie mit Beta-Blockern ist bei kreislaufstabilen Patienten angezeigt und muss einschleichend begonnen werden (Abbildung 3). Die Substanzgruppe der AT₁-Rezeptor-Blocker kommt bislang nur zum Einsatz, wenn die ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit – meist Auftreten eines Reizhustens – nicht angewendet werden können.

2.3.2 Die historische Entwicklung der Behandlung

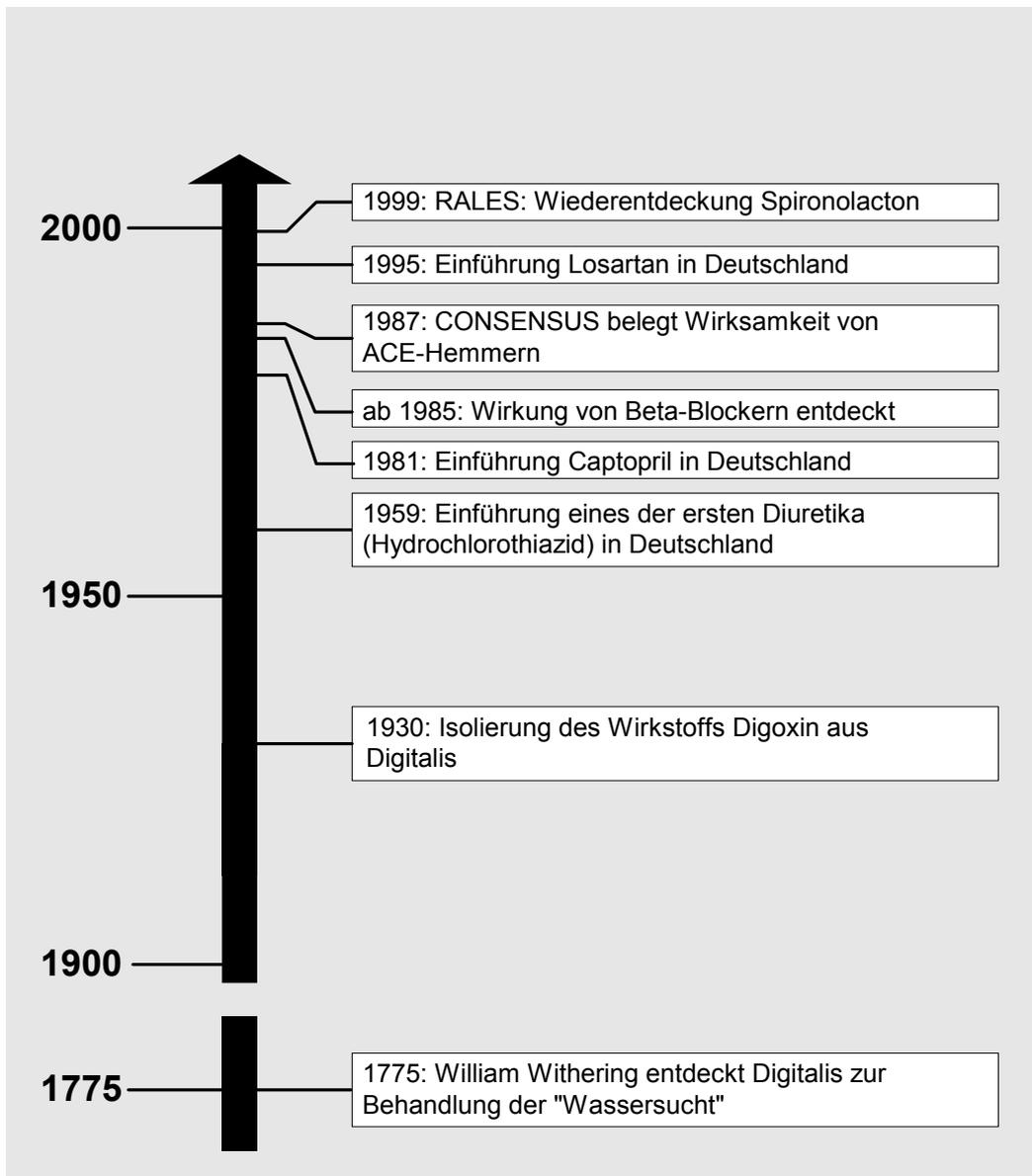
1775 wurden erste Fälle von Herzinsuffizienz erwähnt. 1930 wurde mit Digoxin der erste Wirkstoff zur gezielten Behandlung auf den Markt gebracht.

1775 erhielt der Arzt William Withering von einer Kräuterfrau das Rezept für einen Kräutertee, der die sogenannte Wassersucht behandeln sollte. Withering erkannte, dass jener Kräutertee Inhaltsstoffe aus den zwei Fingerhutarten *Digitalis purpurea* und *Digitalis lanata* enthielt und beschrieb 1785 in einem Buch 263 Fallgeschichten, in denen er herzinsuffiziente Patienten mit diesem Extrakt behandelte. Da unter der nun einsetzenden Digitalis-Euphorie das Mittel bei allen möglichen Krankheiten – mit verständlicherweise mäßigem Erfolg – eingesetzt wurde, schwand zunächst das Vertrauen in diese Pflanze, und erst 1875 wurden in Berlin erneut Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Digitalis bei Herzschwäche veröffentlicht. 1928 wurden die beiden Hauptbestandteile Digitoxin und Digitalin erkannt. Zwei Jahre später wurde reines Digoxin isoliert und als erstes pharmazeutisches Produkt gegen Herzinsuffizienz auf den Markt gebracht.

Im weiteren Verlauf wurden harntreibende Mittel in Kombination mit Digitalis eingesetzt, die das Ausschwemmen von Ödemen förderten. Es wurde erkannt, dass es unter Digitalis-Therapie zu einer Zunahme von Kalzium in der Herzmuskelzelle kommt mit der Folge einer gesteigerten Kraftentwicklung. Dies war der Beginn der Klärung der komplizierten Abläufe des Herz-Kreislauf-Systems bei der Krankheit Herzinsuffizienz und Grundstein für die Entwicklung differenzierter Medikamente, die nachfolgend genannt werden sollen.

Der „alte“ Finger-Hut wird als Digitalispräparat weiterhin bei der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Große Studien zeigen zwar, dass sein Einsatz keine Lebensverlängerung mit sich bringt, jedoch eine deutliche Verbesserung des Befindens und eine Reduzierung von Krankenhausaufenthalten (DIG-Studie 1997).

Abbildung 4: Meilensteine in der Behandlung der Herzinsuffizienz



Quelle: IGES nach Literaturangaben

2.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Die schlechte Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz führte zu erheblichen Anstrengungen, neue Medikamente zu entwickeln, die gezielt in die komplexen pathophysiologischen Vorgänge eingreifen sollten, die bei anhaltender Pumpleistungsschwäche des Herzmuskels einsetzen. Der fortschreitende Erkenntnisgewinn führte aber auch dazu, dass schon lange bekannte, bei anderen Erkrankungen ein-

gesetzte Medikamente sich als segensreich erwiesen und in geänderter Dosierung oder leicht veränderter Galenik⁴ eingesetzt wurden. Da sich hierdurch weitere Verbesserungen in der Überlebenszeit und Lebensqualität der Patienten ergaben, sind diese medikamentösen Therapien ebenfalls als „innovativ“ zu bezeichnen.

2.4.1 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer blockieren das Angiotensin-Konversions-Enzym und führen zu einer Entlastung des Herzmuskels und einer Abnahme der Flüssigkeitseinlagerung.

Als wesentlich für die sich ungünstig auswirkende Blutgefäßverengung und die verminderte Ausscheidung von Kochsalz (Natriumretention) bei Herzinsuffizienz wurde die Rolle eines Regelkreises erkannt, nämlich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Unter Einwirkung eines Enzyms wird in diesem Regelkreis aus Angiotensin I das Angiotensin II gebildet. Dieses Enzym wird ACE (Angiotensin-Konversions-Enzym) genannt. Mit Blockierung dieses Enzyms kommt es durch eine Verminderung der Angiotensin-II-Bildung zu einer Blutdrucksenkung, einer Entlastung des erkrankten Herzmuskels mit Anstieg der Herzkraft und Abnahme der Flüssigkeitseinlagerung. Um diese Effekte zu erzielen, wurde die Substanzgruppe der ACE-Hemmer entwickelt, die anfangs aus dem Gift der brasilianischen Lanzenotter isoliert wurden. In mehreren großen Studien haben die ACE-Hemmer inzwischen ihre Effektivität bei der Behandlung der Herzinsuffizienz unter Beweis gestellt.

1987 wurde erstmals in einer großen Studie die Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz bewiesen.

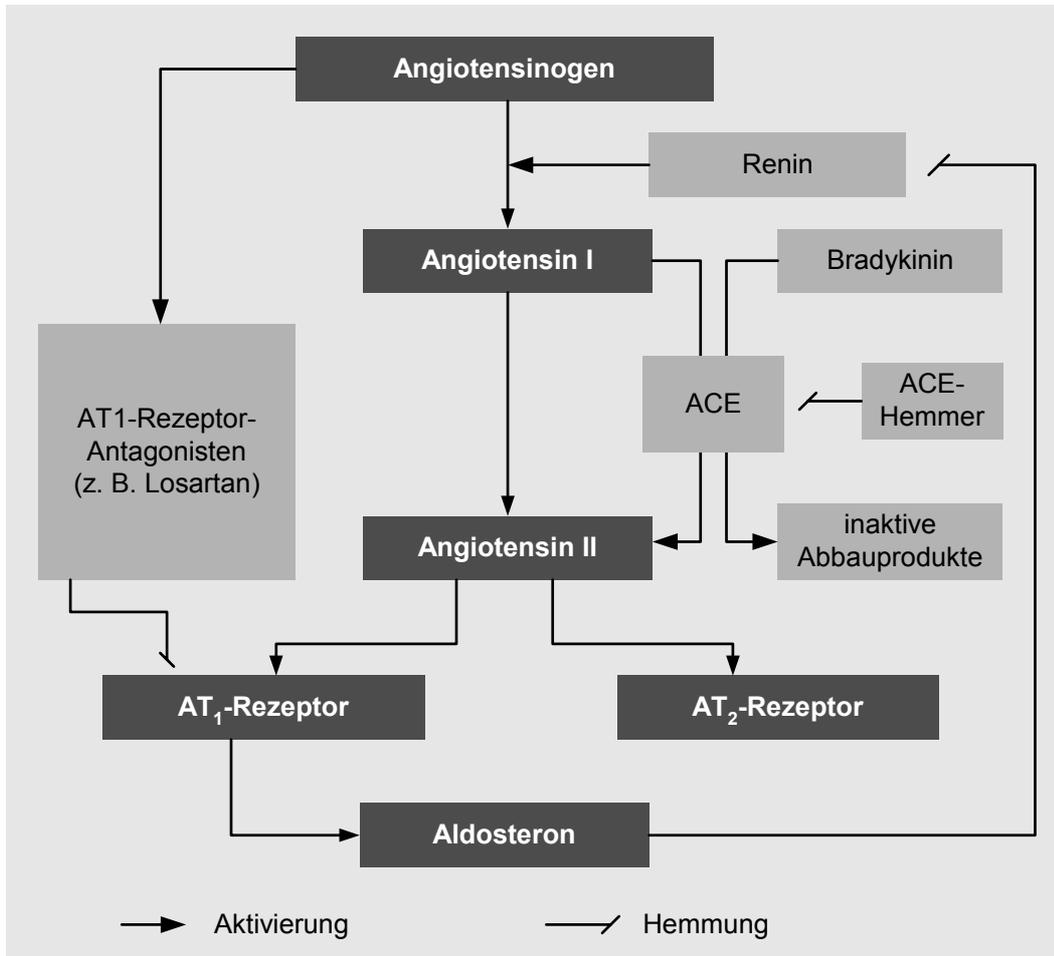
Die prognostisch günstige Wirkung der ACE-Hemmer setzt einige Wochen nach Therapiebeginn ein. Seit 1987 ist es nicht mehr vertretbar, Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz die Gabe eines ACE-Hemmers vorzuenthalten: In jenem Jahr wurden die Ergebnisse der CONSENSUS-Studie veröffentlicht, die eine deutlich geringere Todeswahrscheinlichkeit derjenigen Patienten zeigte, die den ACE-Hemmer Enalapril erhielten. Behandelt wurden in der Studie Patienten mit Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA IV – also schwer erkrankte Menschen. Mittlerweile haben weitere Studien gezeigt, dass auch Patienten mit weniger ausgeprägter Herzinsuffizienz von einer ACE-Hemmer-Gabe profitieren – auch, wenn sie bereits mit anderen gängigen Medikamenten behandelt werden.

Eine günstige Wirkung bei Herzinsuffizienz zeigten in klinischen Studien bislang auch Benazepril, Captopril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril und Trandolapril, die daher neben dem erwähnten Enalapril ebenfalls zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind. Diese Substanzen können auch zur Behandlung des Bluthochdruckes eingesetzt werden, bei dessen Erforschung das Angiotensin-Konversions-Enzym entdeckt wurde.

⁴ Der Begriff Galenik entstand in Anlehnung an den Namen des Arztes Claudius Galen (130 bis ca. 200 n. Chr.). Die Galenik ist die Arzneiformenlehre, beschäftigt sich also mit Herstellung und Eigenschaften bestimmter Arzneiformen (z. B. Tabletten, Kapseln, Säfte usw.).

2.4.2 AT₁-Blocker

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit den unterschiedlichen medikamentösen Angriffspunkten



Quelle: IGES nach Schofer & Mathey (1997)

Die genannten ACE-Hemmer blockieren nicht vollständig die Bildung des Angiotensin II; seine Ausschüttung kann noch durch andere Enzyme reguliert werden (Abbildung 5). Damit Angiotensin seine Wirkung entfalten kann, muss es zunächst an spezifische Rezeptoren andocken. So wie in ein bestimmtes Schloss nur ein bestimmter Schlüssel passt, sind auch diese Rezeptoren aufgrund ihrer Spezifität nur für bestimmte Substanzen empfänglich. Es bot sich daher an, Wirkstoffe zu entwickeln, die geeignet sind, diese Rezeptoren – die sog. AT₁-Rezeptoren – spezifisch zu blockieren. Solche Wirkstoffe sind Losartan, Eprosartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan und Telmisartan. Zugelassen zur Therapie der Herzinsuffizienz ist zur Zeit das Losartan, das – wie die anderen fünf– auch bei der Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden kann. Da in Studien (z. B. ELITE) gezeigt wurde, dass diese Substanzgruppe im Vergleich zur ACE-Hemmer-Therapie

Der AT₁-Blocker Losartan wird zur Zeit an Stelle von ACE-Hemmern eingesetzt, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden.

gleich gut, aber nicht besser auf die Herzinsuffizienz wirkt, werden AT₁-Blocker gegenwärtig allenfalls dann eingesetzt, wenn eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit zum Therapieabbruch führt. Inwieweit eine Kombinationstherapie beider Substanzen eine weitere Verbesserung bringt, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

2.4.3 Beta-Blocker

Bei eingeschränkter Pumpkraft wird das Herz durch körpereigene Stresshormone „angepeitscht“.

Das Herz reagiert auf das Hormon Noradrenalin mit einer Steigerung der Herzkraft sowie einer Erhöhung der Herzschlagfolge. Vermittelt wird dieser Effekt durch sogenannte beta-adrenerge Rezeptoren. Drei verschiedene Typen werden unterschieden, der Beta-1-Subtyp wird in Zellmembranen des Herzens nachgewiesen. Werden diese Rezeptoren nun dauerhaft stimuliert, nimmt ihre Empfindlichkeit und auch ihre Anzahl ab. Eine solche Dauerstimulation geschieht bei nachlassender Pumpkraft des Herzens durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Die verminderte Rezeptorempfindlichkeit und -anzahl spielt eine bedeutende Rolle für den Verlauf der Herzinsuffizienz: Eine folgerichtige Überlegung war somit, die Beta-Rezeptoren vor einer Dauerstimulation zu schützen. Dies gelingt, durch ihre Blockierung – mittels der Substanzgruppe der Beta-Rezeptoren-Blocker.

Zunächst beschränkte sich der Einsatz der Beta-Rezeptoren-Blocker auf die Behandlung des Bluthochdruckes, der koronaren Herzerkrankung, bestimmter Herzrhythmusstörungen sowie der Migräne und der Schilddrüsenüberfunktion.

Beta-Blocker können diesen Mechanismus zugunsten einer Steigerung der Pumpkraft durchbrechen.

Da es durch Blockade der Beta-Rezeptoren am gesunden Herzen zu einer Drosselung der Pumpkraft kommt, wurde lange Zeit die Gabe von Beta-Blockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz als nicht erlaubt (kontraindiziert) angesehen. Erst als die komplexen zellmembranvermittelten Vorgänge am Herzen besser erforscht wurden und ihre Wirksamkeit in mehreren großen Studien belegt wurde, wurde der Einsatz von Beta-Blockern bei der Herzinsuffizienztherapie „salonfähig“. Allein durch Absenkung der Herzschlagfolge kam es zu einer Steigerung der Pumpkraft. Die Beta-Blocker wurden teilweise in ihrer Galenik geändert, damit ein kontinuierlicher Blutspiegel ohne Schwankungen erreicht werden kann (z. B. Metoprolol CR).

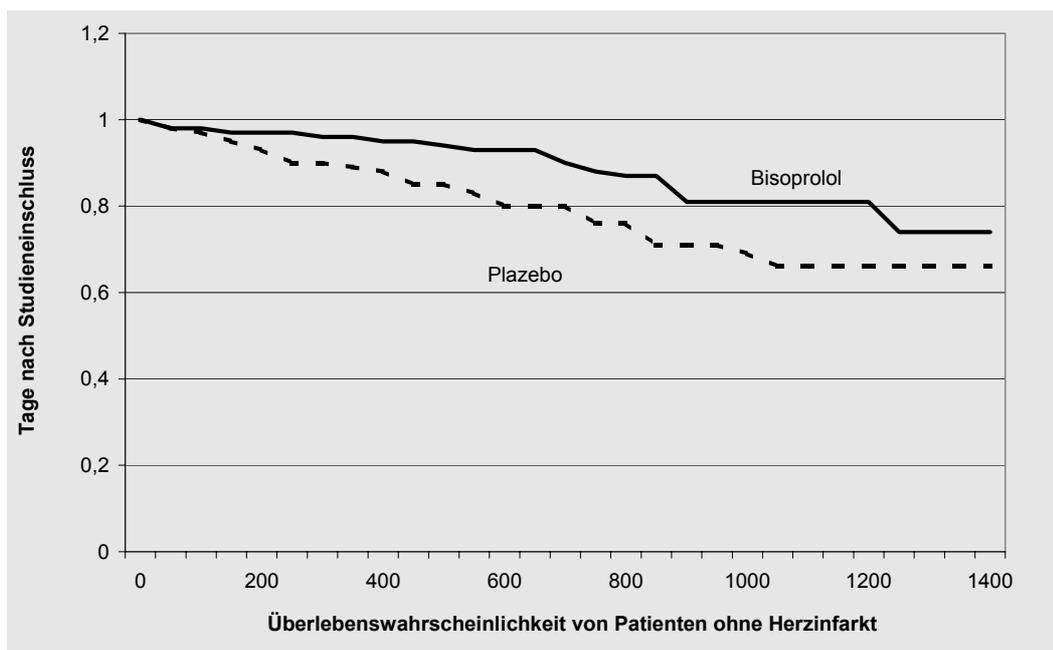
Die Herzkraft verbessert sich nach dreimonatiger Therapie mit Beta-Blockern für den Patienten spürbar.

Eine Beta-Blocker-Therapie kann nur bei herzinsuffizienten Patienten mit stabiler Kreislauflage eingeleitet werden. Die Patienten sollten unter Therapie mit ACE-Hemmern stehen. Wichtig ist, dass anfangs nur mit einem Bruchteil der sonst (z. B. bei Bluthochdruck) üblichen Dosierung von Beta-Blockern behandelt wird. Diese Dosierung muss sehr langsam unter engmaschiger Kreislaufkontrolle gesteigert werden, da es zunächst zu einer Abnahme der Pumpleistung sowie zu einer Zunahme des Druckes im Bereich der Herzkammern kommt. Dies wird von manchen Patienten in der frühen Phase der Behandlung als unangenehm empfunden; eine gute Patientenführung ist daher unerlässlich. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass erst nach drei Monaten die Pumpleistung des Her-

zens zunimmt, ihnen dann aber eine spürbare Verbesserung des Allgemeinbefindens bringt. Ist diese Phase erreicht, verbessert sich das Allgemeinbefinden nachhaltig, und es kommt zu einer deutlichen Lebensverlängerung im Vergleich zu Patienten ohne Therapie mit Beta-Blockern (Abbildung 6).

Der erste Beta-Blocker, der eine Zulassung für die Indikation Herzinsuffizienz erhielt, war das Carvedilol. Gegenüber anderen Beta-Blockern weist Carvedilol eine Besonderheit auf: Es blockiert nicht nur Beta-Rezeptoren, sondern in geringerem Umfang auch sogenannte Alpha-Rezeptoren. Diese Alpha-Rezeptoren finden sich beispielsweise in den Blutgefäßen und führen dort zu einer Blutgefäßverengung. Die Blockade der Alpha-Rezeptoren durch Carvedilol hemmt die Blutgefäßverengung. Ob diese Wirkung des Carvedilols auf Alpha-Rezeptoren an der positiven Wirkung von Carvedilol bei Herzinsuffizienz eine Rolle spielt, oder ob allein die Wirkung an den Beta-Rezeptoren für die klinischen Effekte verantwortlich ist, konnte bislang nicht geklärt werden (Frishman 1999).

Abbildung 6: Ein Beispiel für die Wirkung der Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (CIBIS-II-Studie): Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit herzinsuffizienter Patienten durch Therapie mit dem Beta-Blocker Bisoprolol



Quelle: IGES nach CIBIS-II (2001)

Es sind also drei Beta-Blocker – Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol – auf ihre Wirkung bei der Herzinsuffizienz in großen Studien untersucht worden. Diese sind auch in Deutschland zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen. Vor allem das Schreckgespenst des „plötzlichen Herztodes“ – also des unerwarteten Versterbens durch Herzrhythmusstörungen – lässt sich durch Einnahme eines Beta-Blockers deutlich zurückdrängen.

Der „plötzliche Herztod“ tritt bei herzinsuffizienten Patienten unter Beta-Blocker-Therapie deutlich seltener auf.

2.4.4 Der Aldosteron-Antagonist Spironolacton

Spironolacton ist ein entwässerndes Medikament (Diuretikum). Schon seit Jahrzehnten ist es im medizinischen Einsatz und wird bei Flüssigkeitseinlagerungen im Bauchraum (Aszites), in den Beinen (Beinödemen) oder in der Lunge (Lungenödem) gegeben. Es bewirkt eine vermehrte Urinausscheidung durch Hemmung der Nierenwirkung des Hormons Aldosteron.

Patienten mit Herzinsuffizienz haben im Blut einen zu hohen Spiegel des Hormons Aldosteron.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Erforschung der Herzinsuffizienz fiel auf, dass der Blutspiegel des Hormons Aldosteron bei herzinsuffizienten Patienten stark erhöht ist. Zu viel Aldosteron bewirkt, dass Kochsalz im Körper zurückgehalten und Flüssigkeit eingelagert wird (Ödembildung). Im Gegenzug werden die Blut-salze Kalium und Magnesium vermehrt ausgeschieden. Dies kann Herzrhythmusstörungen fördern und damit das Auftreten des bereits genannten „plötzlichen Herztodes“ begünstigen. Außerdem führt ein zu hoher Aldosteron-Spiegel zu einem Elastizitätsverlust des Herzmuskels.

Das lang bekannte Spironolacton überraschte die Fachwelt damit, dass sein Einsatz bei Herzinsuffizienz die Rate der Krankenhauseinweisungen um 35% senkte.

Da die Substanzgruppe der weiter oben beschriebenen ACE-Hemmer die Produktion von Aldosteron nicht auf Dauer zu hemmen vermag, erschien es sinnvoll, dieses Hormon mit einem Zusatzmittel zu blockieren. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit Spironolacton wurde in einer großen Untersuchung (RALES-Studie) geprüft. Im Unterschied zu früheren Therapien wurde Spironolacton in einer früher für unwirksam gehaltenen Dosis verabreicht: 25 mg pro Tag erhielten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur bestehenden Therapie. Die Ergebnisse sorgten für eine Sensation in der medizinischen Fachwelt: das altgediente Spironolacton führte zu einer 30%igen Absenkung der Sterberate und zu einer um 35% geringeren Krankenhauseinweisungsrate (Schwinger 1999).

Bei mittelschwerer und schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Gruppen III und IV) sollte somit die zusätzliche Gabe von Spironolacton Standard sein. Ob es auch bei weniger schwer ausgeprägter Herzinsuffizienz den Patienten einen Vorteil bringt, ist zur Zeit noch nicht durch kontrollierte Studien belegt, erscheint jedoch wahrscheinlich.

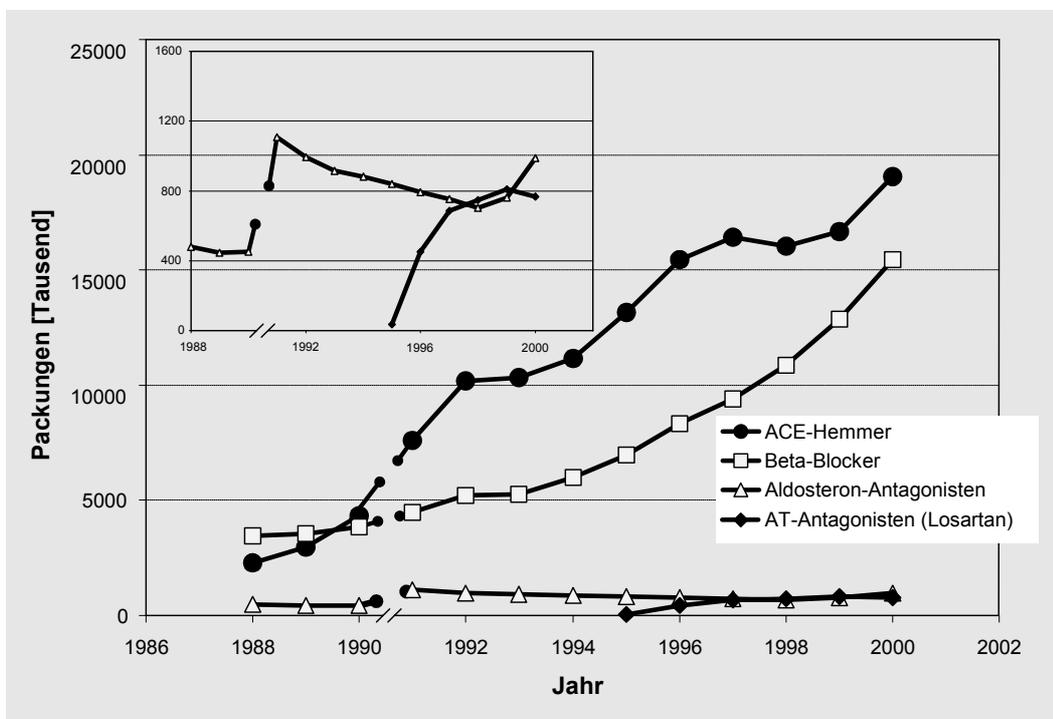
2.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Durch den Einsatz innovativer Arzneimittel lässt sich die Prognose herzinsuffizienter Patienten deutlich verbessern.

In Abbildung 7 sind die Mengen der abgesetzten Packungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz dargestellt. Zu beachten ist, dass fast alle gezeigten Wirkstoffgruppen auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden, insbesondere bei der Behandlung des Bluthochdrucks. Es lässt sich also kein Bezug zwischen den Absatzmengen insgesamt und den bei Herzinsuffizienz abgesetzten Mengen oder Anteilen der Wirkstoffgruppen herstellen, obwohl bei den ACE-Hemmern und Beta-Blockern nur solche berücksichtigt wurden, die auch für die Indikation Herzinsuffizienz zugelassen sind. Die ACE-Hemmer und Beta-Blocker werden immer

noch mit steigender Tendenz verordnet. Für den AT-Blocker Losartan (bislang einziger AT-Blocker mit Zulassung für Herzinsuffizienz) ist inzwischen offenbar eine Sättigung des Marktes erreicht. Interessant ist die Verlaufskurve von Spironolacton. Sie weist einen Sprung von 1990 nach 1991 auf. Dieser Sprung beruht wahrscheinlich darauf, dass ab 1991 auch die Verordnungen in den neuen Bundesländern berücksichtigt werden. Seit 1991 fallen die Verordnungen von Spironolacton langsam aber kontinuierlich. Diese Abwärtsbewegung kehrt sich aber ab 1998 um, was sicher auf die Neubewertung von Spironolacton bei der Behandlung der Herzinsuffizienz zurückzuführen ist.

Abbildung 7: Abgesetzte Packungen von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz von 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Bei der Beschreibung der einzelnen Wirkstoffgruppen wurde bereits auf Studienergebnisse hingewiesen, die belegen, wie weit sich die Sterberate der an einer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten durch Einsatz dieser innovativen Medikamente reduzieren lässt. Die Ergebnisse einiger wichtiger Studien zur Wirkung von ACE-Hemmern und Beta-Blockern sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefasst. Dass jedes gewonnene Lebensjahr für den individuellen Patienten ein unbezahlbares Gut ist, dürfte unbestritten sein. Wieviel ein solches weiteres Lebensjahr die Allgemeinheit kostet, ist auch heute noch schwer zu bestimmen, da es an zu-

verlässigem Zahlenmaterial mangelt, das in der Rückschau die Betrachtung eines längeren Zeitraumes gestatten würde.

Die erfolgreiche Behandlung der Herzinsuffizienz wird sich kaum auf die Statistik der Arbeitsunfähigkeitstage oder der Frühberentungen auswirken, denn die Erkrankung entwickelt sich überwiegend erst nach Erreichen des Rentenalters. Für die Versicherungsträger liegt das Hauptaugenmerk auf den erheblichen Kosten, die infolge von Krankenhausaufenthalten entstehen.

Tabelle 2: Ergebnisse wichtiger kontrollierter Studien zur Wirkung von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz: Senkung der Sterblichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe

Studie	Behandlung der Kontrollgruppe	Senkung der Sterblichkeit (relatives Risiko in %) ⁵
CONSENSUS (1987)	Plazebo (zusätzlich zu konventioneller Therapie)	27
SOLVD treatment (1991)	Plazebo (zusätzlich zu konventioneller Therapie)	16
V-HeFt II (Cohn et al. 1991)	Dihydralazin und Isosorbiddinitrat	28

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Dass jedes gewonnene Lebensjahr für den individuellen Patienten ein unbezahlbares Gut ist, dürfte unbestritten sein. Wieviel ein solches weiteres Lebensjahr die Allgemeinheit kostet, ist auch heute noch schwer zu bestimmen, da es an zuverlässigem Zahlenmaterial mangelt, das in der Rückschau die Betrachtung eines längeren Zeitraumes gestatten würde.

Die heutige Behandlung der Herzinsuffizienz senkt die Zahl der Klinikeinweisungen.

Die erfolgreiche Behandlung der Herzinsuffizienz wird sich kaum auf die Statistik der Arbeitsunfähigkeitstage oder der Frühberentungen auswirken, denn die Erkrankung entwickelt sich überwiegend erst nach Erreichen des Rentenalters. Für die Versicherungsträger liegt das Hauptaugenmerk auf den erheblichen Kosten, die infolge von Krankenhausaufenthalten entstehen.

⁵ Verminderung des relativen Risiko heißt, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie so viele Patienten weniger sterben, wie in Prozent angegeben.

Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse verschiedener Studien zur Anwendung von Beta-Blockern bei Herzinsuffizienz

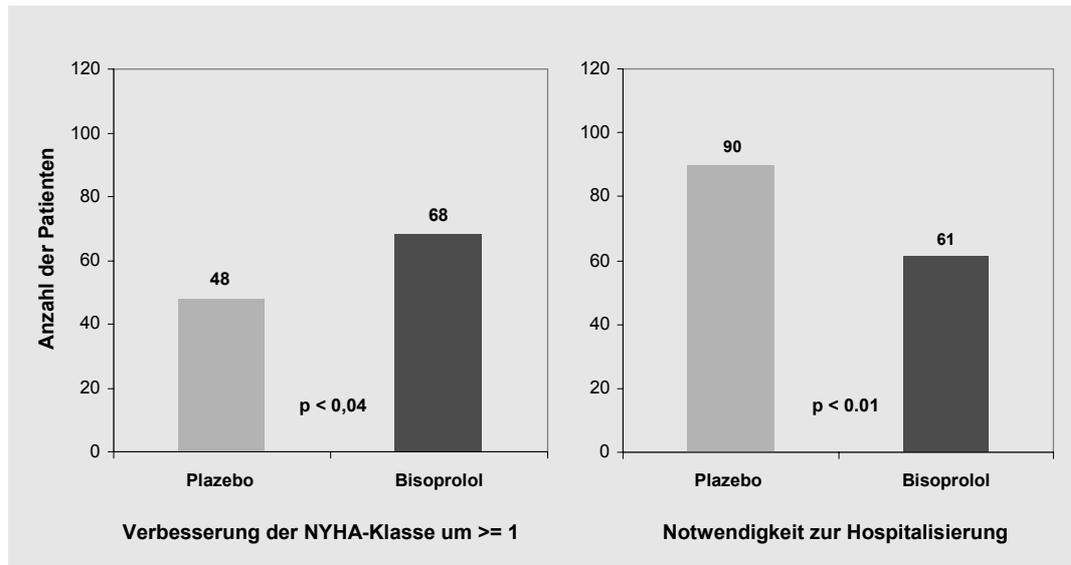
Studie	Anzahl Patienten	Geprüfter Beta-Blocker	Sterblichkeit Beta-Blocker-Gruppe (%)	Sterblichkeit Kontrollgruppe (%)
Versch. kleinere Studien (Krum 1999)	149	Carvedilol	4,5	3,3
Versch. kleinere Studien (Krum 1999)	222	Andere Beta-Blocker	7,1	9,1
MDC (Waagstein et al. 1993)	383	Metoprolol	11,9	11,1
CIBIS I (CIBIS 1995)	641	Bisoprolol	16,6	20,9
ANZ (ANZ Group 1997)	415	Carvedilol	9,7	12,5
US Multicentre (Packer et al. 1996)	1094	Carvedilol	3,2	7,1
MERIT-HF (MERIT-HF 1999)	3991	Metoprolol	7,2	11,0
CIBIS II (CIBIS-II 2001)	2639	Bisoprolol	11,8	17,2
COPERNICUS (Packer et al. 2001)	2289	Carvedilol	11,4	18,5

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Die CIBIS-II-Studie ist eine der ersten Studien, in deren Verlauf eine ökonomische Analyse durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie erhielten herzinsuffiziente Patienten (NYHA III oder IV) zusätzlich zu der bestehenden Therapie aus ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis den Beta-Blocker Bisoprolol oder ein Placebo. In der Gruppe der mit Bisoprolol therapierten Patienten lag die Sterberate um 34% niedriger, und es kam zu 36% weniger Krankenhauseinweisungen (s. Abbildung 8). Da bereits im Verlauf der Studie erkennbar wurde, dass ein so günstiger Effekt erzielt werden konnte, brauchte die Studie gar nicht bis zum ursprünglich geplanten Ende fortgesetzt zu werden, sondern wurde vorzeitig abgebrochen. In der CIBIS-II-Studie wurde auch genau aufgeschlüsselt, über welchen Zeitraum und in welcher Abteilung die Patienten jeweils stationär aufge-

nommen waren, welche Kosten der Klinik durch die Patienten entstanden und welche Beträge dem Kostenträger pro Bett und Tag in Rechnung gestellt wurden.

Abbildung 8: Verringerung der Krankenhausaufenthalte sowie Verbesserung des NYHA-Stadiums durch Therapie mit dem Beta-Blocker Bisoprolol – Ergebnisse der CIBIS-II-Studie



Quelle: IGES nach CIBIS Investigators and Committees (1994)

In Deutschland, England und Frankreich waren trotz der unterschiedlichen Gesundheitssysteme die Ergebnisse in der CIBIS-II-Studie sehr ähnlich: Unter zusätzlicher Bisoprolol-Therapie fielen die Kosten um 5 bis 10% niedriger aus. Für Deutschland ergaben sich die folgenden Zahlen: 11.563 DM kostete im Mittel die Behandlung eines Patienten unter Standardmedikation; fast 800 DM weniger – nämlich 10.784 DM – kostete die Behandlung, wenn der Patient zusätzlich einen Beta-Blocker erhielt.

2.6 Perspektiven für die Zukunft

Das immer tiefere Eindringen in die Zellvorgänge des Herz-Kreislauf-Systems führt zur Entdeckung immer neuer Mechanismen, in die pharmakologisch eingegriffen werden könnte.

Gute Behandlungsergebnisse erhofft man sich von den neuen Vasopeptidase-Hemmern.

Die größten Hoffnungen werden derzeit in den Wirkstoff Omapatrilat gesetzt, den ersten Vertreter der neuen Wirkstoffgruppe der Vasopeptidase-Hemmer. Omapatrilat hemmt das Enzym ACE, wirkt also genau wie ein ACE-Hemmer. Zusätzlich verstärkt Omapatrilat die Wirkung des körpereigenen ANP (atriales natriuretisches Peptid). ANP ist neben ACE ein weiteres Schlüsselenzym bei der Regula-

tion von Herz-Kreislauf-Funktionen: Es ist sozusagen der Gegenspieler des ACE und wird bei einer Dehnung der Herzvorhöfe ausgeschüttet. ANP (und somit auch ein Vasopeptidase-Hemmer) führt zu einer vermehrten Flüssigkeits- und Salzausscheidung sowie einer Erweiterung der Blutgefäße (Burnett 1999; Quaschnig et al. 2000). Die bisherigen Ergebnisse mit Omapatrilat sind sehr ermutigend. Erste vorläufige Studienergebnisse (IMPRESS) zeigen, dass Omapatrilat im Vergleich zu einem ACE-Hemmer bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Sterblichkeit deutlich senken konnte. Ergebnisse einer weiteren großen Studie zur Anwendung von Omapatrilat bei Herzinsuffizienz (OVERTURE) werden 2003 erwartet. Die Zulassung von Omapatrilat – zunächst für die Behandlung des Bluthochdrucks – ist für die USA und Europa bereits beantragt (Heinzl 2000).

Auch das Neurohormon Endothelin-1 und seine Ansatzstellen, die ET-1-Rezeptoren werden untersucht. Endothelin-1, das bei Herzinsuffizienz vermehrt im Blut nachweisbar ist, führt dazu, dass an den Herzmuskelzellen schädigende Umbauvorgänge angestoßen werden und die Blutgefäße sich unerwünschterweise zusammenziehen (z. B. Nambi et al. 2001). Die Wirkung des Endothelins an den ET-1-Rezeptoren lässt sich durch sogenannte ET-1-Antagonisten hemmen. Ein solcher Antagonist ist das Bosentan (Clozel et al. 1994). Auch für Bosentan konnten positive Wirkungen bei Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Es sind allerdings noch viele Fragen offen, und die bisher durchgeführten Studien zur Anwendung von Bosentan bei Herzinsuffizienz haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (Seed et al. 2001).

Schon bevor das Spironolacton sozusagen „wiederentdeckt“ wurde, versuchte man, diesen Wirkstoff zu verbessern, denn Spironolacton blockiert nicht nur die Wirkungen des Aldosterons (s. Abschnitt 2.4.4), sondern beeinflusst auch andere Hormonsysteme, was zu unerwünschten Wirkungen führen kann. Mit Eplerenon ist ein Wirkstoff entwickelt worden, der spezifischer als das Spironolacton wirkt, ein sogenannter SARA (spezifischer Aldosteron-Rezeptor-Antagonist). Man erhofft sich von der höheren Spezifität eine geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen. Derzeit wird die Wirkung von Eplerenon in der EPHEBUS (Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study) an Patienten geprüft. Eines der Einschlusskriterien für die Studie ist das Vorhandensein einer Linksherzinsuffizienz (Brunner 2000; Pfeffer 2001).

Ein neues Wirkprinzip, mit dem die Pumpkraft des erkrankten Herzmuskels gesteigert werden kann, ist die Erhöhung seiner Empfindlichkeit gegenüber Kalzium. Kalzium ist auf mikroskopischer Ebene für die Stärke des Sich-Zusammenziehens der Herzmuskelfasern von Bedeutung. In Entwicklung sind mehrere sog. Kalzium-Sensitizer wie beispielsweise Pimobendan (Le Jemtel et al. 1992), Levosimendan oder Substanzen, die noch keinen eigenen Namen haben wie EMD-53998 oder MCI-154. Auch für diese Wirkstoffgruppe gibt es noch viele unbeantwortete Fragen in Bezug darauf, ob eine positive Wirkung bei Herzinsuffizienz tatsächlich gegeben ist (z. B. Matthew & Katz 1998).

Für Bosentan sind die Ergebnisse bei Herzinsuffizienz widersprüchlich.

Verbesserte Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten befinden sich bereits in klinischer Prüfung.

Kalzium-Sensitizer führen zu einer Erhöhung der Pumpleistung.

Zur Zeit wird auch der Einsatz von Wachstumshormonen bei herzinsuffizienten Patienten erforscht. In kleineren Untersuchungen wurden bereits Erfolge berichtet (Fazio et al. 1996), es fehlen aber Studien, in denen die Substanzen gegen Präparate ohne Eigenwirkung (Plazebo) getestet werden.

Im Rahmen der Stammzellforschung gibt es ebenfalls interessante Ansätze. Konzeptionell weiter fortgeschritten sind gentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten: Unter anderem hofft man, dass durch das Einbringen bestimmter Gene in die Herzmuskelzellen das Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese) im Herzmuskelgewebe – und damit dessen Durchblutung – verbessert werden kann (z. B. Francis et al. 2001). Diese Forschungen befinden sich aber noch im vorklinischen Stadium.

Die Hoffnungen kommender Patientengenerationen richten sich auf Wirkstoffe, die die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Vorfeld verhindern.

Insgesamt gesehen konnte die vor Jahrzehnten noch schlechte Prognose der Erkrankung Herzinsuffizienz durch große Anstrengungen auf pharmakologisch-pharmazeutischem Gebiet bereits deutlich verbessert werden. Die Hoffnungen kommender Patientengenerationen richten sich auf Wirkstoffe, deren Erforschung gegenwärtig in vielen Laboratorien vorangetrieben wird und die möglicherweise nicht nur die Behandlung einer manifesten Herzinsuffizienz verbessern, sondern deren Entwicklung im Vorfeld abwenden helfen.

2.7 Literatur und Quellen

- ANZ (1997) Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia / New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 349:375-380
- Böhm M (1996) Betablockertherapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 85 (Suppl. 7):1-37
- Bulpitt CJ (1996) Quality of life with ACE inhibitors in chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 27 (Suppl. 2):S31-S35
- Burnett JC (1999) Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens* 17:S37-S43
- CIBIS Investigators and Committees (1994) A randomized trial of β -Blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90:1765-1773
- CIBIS-II (2001) Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II). *Eur Heart J* 22:1021-1031
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 325:303-310
- Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Loffler BM, Burri K, Cassal JM, Hirth G, Muller M, Neidhart W, et al. (1994) Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 270:228-235
- CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429-1435
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2000) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Keislaufforschung: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm
- DIG-Studie (1997) Keine Lebensverlängerung durch Digoxin bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus. Optimale Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Der Arzneimittelbrief* 31:29-30
- Dinkel R, Büchner K, Holtz J (1989) Chronische Herzinsuffizienz. Sozioökonomische Bedeutung in der Bundesrepublik Deutschland. *MMW* 131:686-689
- Erdmann E (2000) Herzinsuffizienz – Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

- Ertle G (2000) CIBIS-II-Studie – Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Internist* 41:1270-1272
- ESC (2001) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *European Heart Journal* 22:1527–1560
- Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, Pardo F, Biondi B, Sacca L (1996) A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med* 334:809-814
- Francis SC, Raizada MK, Mangi AA, Melo LG, Dzau VJ, Vale PR, Isner JM, Losordo DW, Chao J, Katovich MJ, Berecek KH (2001) Genetic targeting for cardiovascular therapeutics: are we near the summit or just beginning the climb? *Physiol Genomics* 7:79-94
- Frishman WH (1999) Carvedilol. *New Engl J Med* 339:1759-1765
- Heinzl S (2000) Vasopeptidase-Hemmer: Omapatrilat bei Hypertonie und Herzinsuffizienz. *Arzneimitteltherapie* 18:45-48
- Hoppe UC, Erdmann E (2001) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Hrsg. vom Vorstand der Gesellschaft für Kardiologie, Herz-und Kreislaufforschung. *Zeitschrift für Kardiologie* 90:218-237
- Kannel WB, Belanger AJ (1991) Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121:951-957
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz KJ (1971) Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *American Journal of Cardiology* 27:335ff.
- Konertz W, Baumann G (1996) Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 85 (Suppl. 4):1-73
- Kulbertus H (1999) L'étude clinique du mois. L'étude MERIT-HF. (Clinical study of the month. The MERIT-HF study.) *Revue Medicale de Liège* 54:623-624
- Krum H (1999) β -Blockers in heart failure. *Drugs* 58:203-210
- Le Jemtel S, Nicklas T, Troha J, Cohn J (1992) Beneficial effects of Pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure – Results of a multicenter trial. *Circulation* 85:942-949
- Levy P, Lechat P, Leizorovicz A et al. (1998) A cost-minimization of heartfailure therapy with bisoprolol in the French setting: an analysis from CIBIS trial data. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Cardiovasc Drug Ther* 12:301-305
- Mathew L, Katz SD (1998) Calcium sensitising agents in heart failure. *Drugs Aging* 12:191-204
- MERIT-HF (1999) Effect of metoprolol CR / XL in chronic heart failure: Metoprolol CR / XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007

- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971) The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. *New Engl J Med* 285:1441
- Nambi P, Clozel M, Feuerstein G (2001) Endothelin and heart failure. *Heart Fail Rev* 6:335-340
- Overbeck P (1999) Bei Herzinsuffizienz bleiben ACE-Hemmer Therapie der Wahl. ELITE II hat die Hoffnung auf weiteren Fortschritt in der Herzinsuffizienz-Therapie nicht erfüllt. *Ärzte-Zeitung* (12./13.11.1999) 206:210
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med* 334:1349-1355
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. for the Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study Group (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658
- Pfeffer MA (2001) New treasures from old? EPHEsus. Eplerenone Post-AHI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 15:11-13
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709-717
- Quaschnig T, Corti R, Ruschitzka FT, Noll G, Lüscher TF (2000) Vasopeptidase-Inhibitoren: Klinische Implikationen einer neuen Medikamentenklasse. *Dtsch med Wschr* 125:499-503
- Riecker G (1993) Consensus-Konferenz „Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“. *Zeitschrift für Kardiologie* 82:200-206
- Riegger AJ (1992) Stellenwert von ACE-Hemmstoffen bei Herzinsuffizienz *Zeitschrift für Kardiologie* 81 (Suppl. 4):93-96
- Schofer J, Mathey D (1997) Herzinsuffizienz – Fortschritte in der Therapie. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2000) Taschenbuch der Arzneibehandlung. Urban & Fischer, München und Jena, und GOVI-Verlag, Eschborn
- Schwinger RH (1999) Der Aldosteronantagonist Spironolacton verlängert das Überleben chronisch herzinsuffizienter Patienten. Ergebnisse der RALES- Studie (The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The Randomized Aldactone Evaluation Study. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 124:987-988
- Seed A, Love MP, McMurray JJ (2001) Clinical experience with endothelin receptor antagonists in chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 6:317-323

- SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JH (1995) Improving survival for patients with advanced heart failure: A study of 737 consecutive patients. *J Amer Coll Cardiol* 26:1417
- The Consensus Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Eng J Med* 316:1429-1435
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group. *Lancet* 342:1441-1446

3 Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Besonders groß ist die Gefahr von Thrombosen und Lungenembolien nach Operationen oder auch in der Schwangerschaft. Innovative Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung dieser Komplikationen haben dazu geführt, dass trotz einer Erhöhung der Operationszahlen (z. B. 82% mehr Gelenkoperationen bei Älteren seit 1994) die Häufigkeit der im Krankenhaus behandelten Thromboembolien nicht anstieg. Bei Schwangeren konnte die Zahl der Thromboembolien von mehr als 170 auf etwa 100 pro 100.000 Geburten reduziert werden.

- *Thromboembolien sind dramatische Ereignisse mit oft tödlichem Ausgang. Sie zählen zu den Hauptverursachern schwerwiegender Komplikationen im Krankenhaus und stellen besonders für operierte Patienten eine latente Bedrohung dar.*
- *Geeignete Vorbeugemaßnahmen können diese Gefahr deutlich vermindern. Zwei Typen von blutverdünnenden Medikamenten (Antikoagulantien) spielen in der Vorbeugung und Behandlung eine entscheidende Rolle:*
- *Die Cumarine werden als Tabletten eingenommen. Sie benötigen in der Regel eine langfristige und aufwändige Betreuung durch den Hausarzt.*
- *Die Heparine hingegen werden in Spritzenform verabreicht. Ihre neuesten Vertreter sind die niedermolekularen Heparine. Sie weisen gegenüber der klassischen Substanz erhebliche Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Anwendungskomfort auf.*
- *Die neuesten Entwicklungen mit verbesserter Wirksamkeit sind die Hirudine, die sich von Proteinen aus dem Speichel des Blutegels ableiten, und das vollsynthetische Fondaparinux, das als erster Vertreter einer völlig neuen Wirkstoffgruppe gilt.*

3.1 Die Erkrankung

Bereits im Jahr 1846 hatte Rudolf Virchow mit Untersuchungen über Thrombose und Embolie begonnen. Im Tierversuch brachte er Fremdkörper in Form von Korkstückchen, Holundermark oder Muskelfleisch in die Blutbahn ein. Es zeigte sich, dass Blutgerinnsel in der gleichen Weise wie die Fremdkörper festgehalten und transportiert werden. Er formulierte 1856 drei wesentliche Entstehungsme-

Die Ursachen für Thrombosen und Embolien sind seit 1856 bekannt.

chanismen, die zu einer Thrombose führen und bis heute weitgehend ihre Gültigkeit behalten haben (**Virchow-Trias**):

- **Gefäßwandveränderungen** bezeichnen raue Stellen der Gefäßinnenwand, an denen sich vorbeiströmende Blutpartikel festsetzen können.
- **Veränderte Blutzusammensetzung** bedeutet entweder eine Verdickung der Blutkonsistenz oder einen angeborenen Mangel an gerinnungshemmenden Substanzen.
- Eine **Störung des Blutflusses** entsteht durch mechanische Behinderung oder Verlangsamung des Blutflusses (Abknicken einer Vene, Ausfall der Muskelpumpe bei Bettlägerigkeit).

Ein fataler Vorgang wird ausgelöst, wenn mehrere dieser Faktoren zusammenwirken.

Ein Gerinnsel der Beinvenen wird häufig in die Lungenstrombahn transportiert.

Am Anfang steht der akute Verschluss zumeist einer Beinvene durch ein Blutgerinnsel, das von der Gefäßwand ausgeht (Thrombus = griechisch Klumpen). Venen bringen „verbrauchtes“ Blut zum Herzen zurück. Löst sich nun der Thrombus, wird er mit dem Blutstrom transportiert, seine neue Bezeichnung ist jetzt Embolus (griechisch Keil, Pfropf). Er gelangt zunächst in die rechte Herzkammer und von dort weiter in die Aufzweigungen der Lungengefäße. Der dadurch hervorgerufene Verschluss einer Lungenader wird Lungenembolie genannt. Das Ausmaß des Verschlusses hängt von der Größe des eingeschwemmten Materials ab.

Thrombose und Embolie werden heute zu Thromboembolie zusammengefasst.

Venenthrombose und Lungenembolie haben – obwohl zwei verschiedene Krankheitsbilder – einen gemeinsamen Entstehungsmechanismus. Im modernen Sprachgebrauch werden sie deswegen unter dem Begriff Thromboembolien zusammengefasst.

Die Manifestationsformen können sehr unterschiedlich sein: Sie reichen von völliger Beschwerdefreiheit über plötzliche starke Schmerzen im Bein bis hin zu massiver Luftnot und schwersten Schockzuständen.

Während die Lungenembolie als Akutkomplikation der Beinvenenthrombose zu sehen ist, handelt es sich beim Postthrombotischen Syndrom um die klassische Spätkomplikation (nach 5 bis 10 Jahren). Sie tritt bei bis zu 50% der Patienten auf (Johnson et al. 1995) und verursacht eine irreversible Schädigung der Beinvenen und des umgebenden Gewebes. Die Patienten sind durch Schwellungen, Schmerzen, Krampfadern und „offene Beine“ (Ulcus cruris) nachhaltig beeinträchtigt.

Bestimmte Risikogruppen sind besonders gefährdet.

Die Entstehungsmechanismen machen verständlich, in welchen Risikokonstellationen Patienten durch Thromboembolien besonders bedroht sind:

- Im Umfeld einer Verletzung oder Operation wirken alle Faktoren der Virchow-Trias zusammen: Schon während der Gewebsverletzung steigt die Ge-

fahr der Thrombusbildung durch Einschwemmung von Gewebspartikeln und Verletzung kleinerer Venen. Im Anschluss führt Immobilisierung (Bettlägerigkeit, Gips) zusammen mit einem Flüssigkeitsdefizit zu einer Strömungsverlangsamung des Blutflusses in den Beinen. Die postoperative Phase stellt somit die ideale Ausgangssituation für die Entstehung von Thromboembolien dar. Hiervon sind auch junge, sonst gesunde Patienten nach einer erfolgreich durchgeführten Operation betroffen. In dieser Situation hat eine effektive Prophylaxe größte Bedeutung.

- Während der Schwangerschaft und im Wochenbett, vor allem nach einem Kaiserschnitt, verhält es sich ähnlich. Zusätzlich begünstigen hier hormonelle Faktoren die Entwicklung von Thromboembolien.
- Internistische Erkrankungen und Pflegebedürftigkeit erhöhen das Thromboembolie-Risiko. Zu den Hauptverursachern zählen Schlaganfall (Bettlägerigkeit), Herzinfarkt, Herzmuskelschwäche und Tumorerkrankung.
- Lebensgewohnheiten sind inzwischen als Modulatoren des Thromboembolie-Risikos eindeutig identifiziert. Nach Tabakkonsum, Übergewicht und Einnahme von Medikamenten zur Empfängnisverhütung (oralen Kontrazeptiva) ist aktuell auch längeres Sitzen auf beengtem Raum als Risikofaktor ins öffentliche Bewusstsein gelangt (Economy-Class-Syndrome).
- Lange Zeit wurde unterschätzt, wie häufig eine genetisch bedingte Thromboembolieneigung besteht. Der wichtigste Vertreter dieser komplexen Krankheitsbilder ist die sogenannte APC-Resistenz⁶. Auslöser ist eine Veränderung im Erbgut (Mutation im Faktor-V-Gen), die bei ca. 3 bis 7% der Bevölkerung auftritt. Sie lässt sich bei der Hälfte der Patienten mit wiederholt aufgetretenen Thrombosen nachweisen.

⁶ APC steht für „aktiviertes Protein C“. Das körpereigene Protein C hemmt die Blutgerinnung. Diese Hemmung wird über einen Blutgerinnungsfaktor, den Faktor V, vermittelt. Bei der APC-Resistenz ist der Faktor V durch eine Mutation geringfügig verändert und Protein C kann seine gerinnungshemmende Wirkung nicht mehr entfalten.

3.2 Die Bedeutung von Thromboembolien für die Bevölkerung

3.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

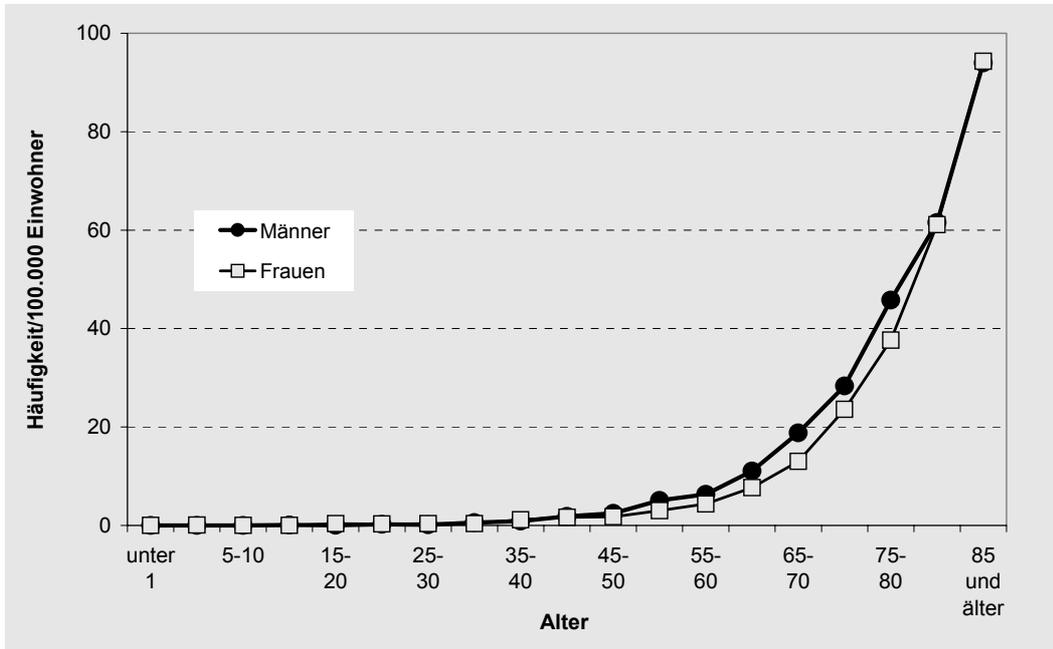
Häufigkeit von Thromboembolien	
Krankenhausfälle	
[Absolute Zahl, Deutschland 1999]	
Lungenembolie	29.600
Venenthrombose	24.200
Todesfälle	
[Absolute Zahl, Deutschland 1999]	
Lungenembolie	7.500
Geschätzte Häufigkeit einer Thrombose	
im Jahr	0,1 – 0,2%
im Leben	2,5 – 5,0%

Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes und nach van den Belt (2000) sowie Browse (1999)

In Deutschland wurden 1999 knapp 54.000 Menschen mit Thromboembolien in Krankenhäusern behandelt.

Die tatsächliche Häufigkeit dürfte sehr viel höher liegen, da viele Thromboembolien symptomlos und somit unentdeckt bleiben. Männer haben ein etwas höheres Risiko als Frauen (ca. 1,2:1). Ab dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens alle 10 Jahre (s. Abbildung 9).

Abbildung 9: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Todesursache Lungenembolie in Deutschland

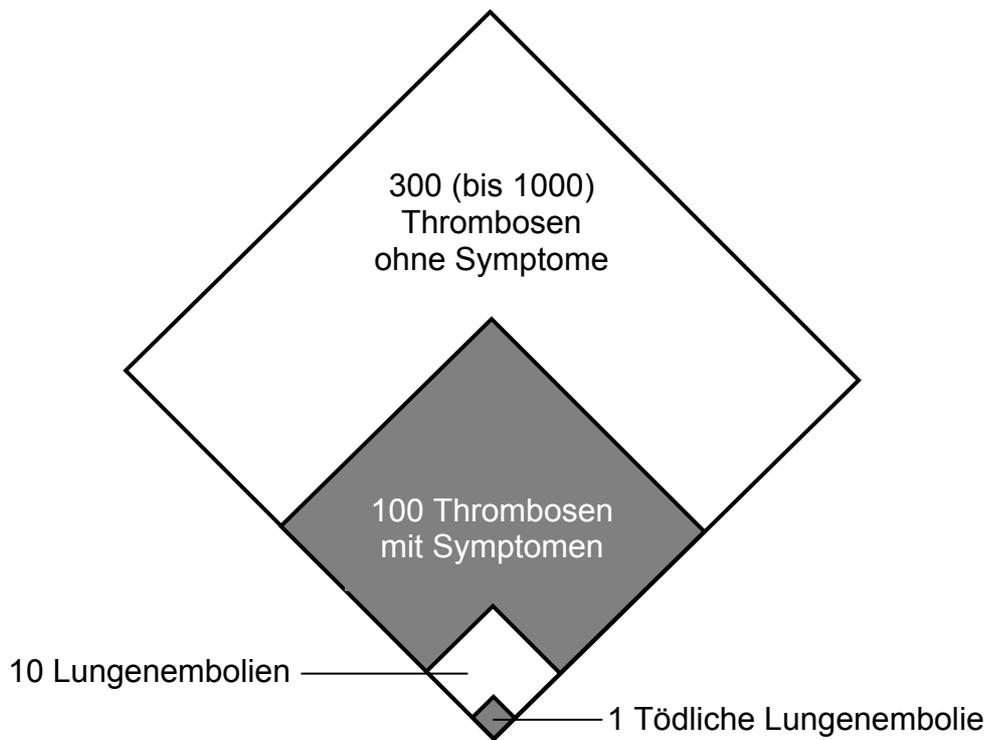


Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes

Liegen einer oder gar mehrere Risikofaktoren vor, erhöht sich die Gefahr drastisch. Eine aktuelle Studie zeigt, dass bei Krankenhauspatienten das Thromboembolie-Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung bis auf das 100-fache gesteigert ist (Heit et al. 2001). 16 Millionen Patienten, die jährlich in deutschen Krankenhäusern behandelt werden, sind somit die größte Risikogruppe. Einen Spitzenplatz nehmen Patienten mit Hüftgelenksfrakturen ein – ohne Prophylaxe droht ihnen in 30 bis 50% eine Thromboembolie (Haake & Berkman 1989). In der Praxis findet die Einstufung von Patienten in bestimmte Risikogruppen (Risikostratifizierung) anhand festgelegter Kriterien statt (s. Tabelle 4).

Krankenhauspatienten stellen den größten Risikopool für Thromboembolien dar.

Abbildung 10: Geschätztes Häufigkeitsverhältnis von Thromboembolien



Quelle: IGES nach Bounameaux (1994)

Tabelle 4: Risikokategorien für Krankenhauspatienten

Risikokategorie	Beispiele	Thrombose-Risiko	Lungenembolie-Risiko
Klein	Kleine Operation Alter unter 40 Jahre Keine Risikofaktoren	2%	0,2%
Mittel	Große Operation Immobilisierung Alter 40 bis 60 Jahre Keine Risikofaktoren	10-20%	1-2%
Groß	Große Operation Alter über 60 Risikofaktoren	20-40%	2-4%
Sehr groß	Vorausgegangene Thrombose Tumorerkrankung Schlaganfall, Schock Orthopädische Operation	40-80%	4-10%

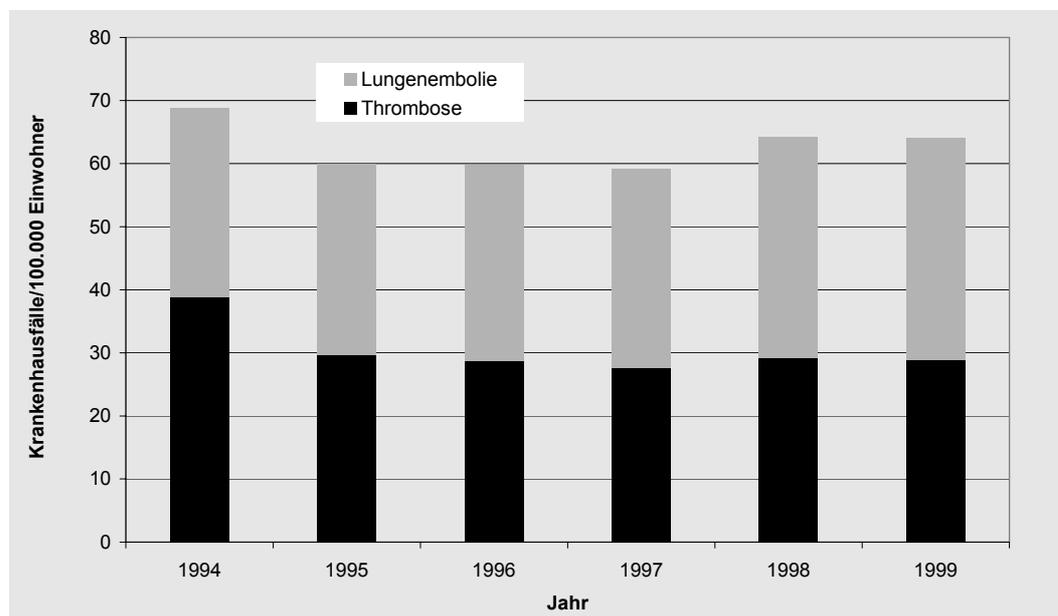
Quelle: IGES nach Dalen & Hirsh (1998)

Die Lungenembolie ist in westlichen Gesellschaften immer noch die häufigste Todesursache für werdende Mütter. Mit Einführung adäquater Präventionskonzepte ging die Sterblichkeit von 15 auf 1% zurück (Wessler & Gitel 1984).

3.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

In den 60er Jahren stand man Thromboembolien noch mit einer gewissen Hilflosigkeit gegenüber. Ein gängiges Therapiekonzept bestand darin, für ein halbes Jahr Bettruhe zu verordnen. Erst mit dem Siegeszug der Heparine in den 70er Jahren begannen Thromboembolien ihren Schrecken zu verlieren.

Abbildung 11: Häufigkeit von Thromboembolien in Deutschland



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2002)

Thromboembolien nehmen seit Jahren nicht mehr zu.

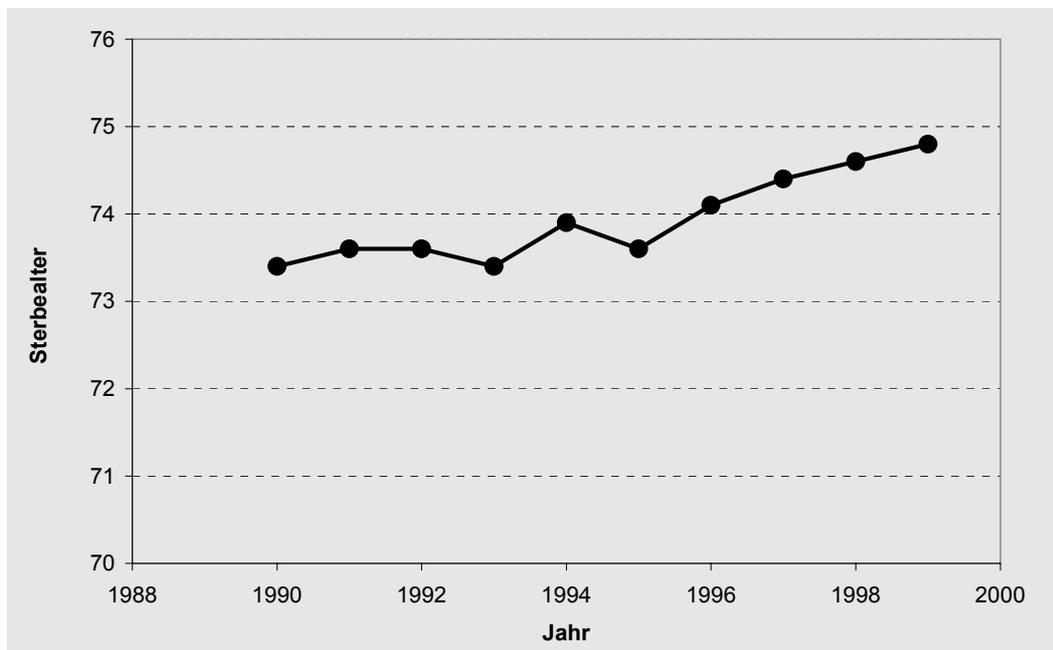
In den vergangenen zehn Jahren blieb die Anzahl der im Krankenhaus behandelten Thromboembolien relativ konstant (s. Abbildung 11). Für die Erklärung dieser scheinbaren Stagnation kommt eine Reihe möglicher Ursachen in Frage:

- Das Durchschnittsalter der Bevölkerung steigt.
- Das Durchschnittsalter der Krankenhauspatienten steigt.
- Die Anzahl der Operationen bei alten Patienten steigt.
- Der Anteil multimorbider⁷ Patienten steigt.
- Der Anteil Pflegebedürftiger steigt.
- Mit moderner Diagnostik werden mehr Thromboembolien erkannt.

Tatsächlich zeigt sich, dass im gleichen Zeitraum das Sterbealter von Patienten mit Lungenembolie deutlich ansteigt (s. Abbildung 12). Dies kann ein Beleg dafür sein, dass Lungenembolien – wenn überhaupt – erst mit höherem Lebensalter auftreten oder die inzwischen erzielten Behandlungserfolge dazu beitragen, dass jüngere Patienten, die früher noch dem akuten Geschehen zum Opfer gefallen sind, heutzutage eine Lungenembolie überleben.

⁷ Bei multimorbiden Patienten finden sich mehrere Erkrankungen gleichzeitig.

Abbildung 12: Entwicklung des durchschnittlichen Sterbealters bei Lungenembolie in den vergangenen zehn Jahren



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2002)

3.3 Die Vorbeugung und Behandlung der Thromboembolien

Für das klinische Management von Thromboembolien gelten in Deutschland die Leitlinien etablierter medizinischer Fachgesellschaften. Sie orientieren sich im wesentlichen an den Ergebnissen internationaler Konsensuskonferenzen.

Das Management von Thromboembolien wird international einheitlich gehandhabt.

Die Kernthemen sind:

- Vorbeugung (Prophylaxe)
- Behandlung (Therapie)
- Management der schweren Lungenembolie
- Probleme bei der Behandlung

3.3.1 Vorbeugung (Prophylaxe)

In den genannten Risikogruppen kommt der Prävention von Thromboembolien größte Bedeutung zu. Besonders nach Operationen ist sie ausschlaggebend für einen langfristigen Behandlungserfolg.

Die Prävention von Thromboembolien basiert auf physikalischen und medikamentösen Maßnahmen.

An der Basis stehen sogenannte physikalische Maßnahmen: Krankengymnastik etwa aktiviert die venöse Muskelpumpe, das Tragen leichter Kompressionsstrümpfe reduziert das Blutvolumen in Bein- und Beckenvenen. Die gewünschte Beschleunigung des venösen Blutstroms ist die Folge.

Der Schwerpunkt gängiger Präventionskonzepte liegt jedoch in der vorbeugenden Verabreichung von Heparinen: Bereits im Jahr 1916 entdeckt, sind Heparine seit langem die weltweit am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Prävention und Therapie von Thromboembolien. Sie greifen auf verschiedenen Ebenen in das komplexe System der Blutgerinnung ein. Wesentlich ist dabei die Aktivierung der körpereigenen Substanz Antithrombin III. In niedriger Dosierung (Low-dose Heparinisierung) sind Heparine effektiv, ohne das Blutungsrisiko zu steigern. Im Rahmen der Prävention werden sie zumeist in das Unterhautfettgewebe (subkutan) injiziert.

3.3.2 Behandlung

Für die Behandlung von Thromboembolien gibt es zwei Ansätze:

- Die Beinvenenthrombus wird durch Medikamente (Thrombolyse) oder Operation (Thrombektomie) beseitigt.
- Die Vergrößerung des Thrombus bzw. eine Neubildung an anderer Stelle wird durch medikamentöse Blutverdünnung (Antikoagulation) verhindert (Progressions- und Rezidivprophylaxe).

Die Thrombolyse ist erfolgversprechend, wenn sie innerhalb weniger Stunden nach Thrombusbildung eingeleitet wird. Insbesondere für ältere Patienten birgt sie das Risiko nicht beherrschbarer Blutungskomplikationen. Die gezielte Entfernung mittels Operation bringt nur bei ausgedehnten Oberschenkelthrombosen und jungen Patienten Vorteile.

Die Behandlung von Thromboembolien ist somit eine Domäne der Pharmakotherapie. Klassischerweise besteht sie aus mehreren Stufen (s. Abbildung 13):

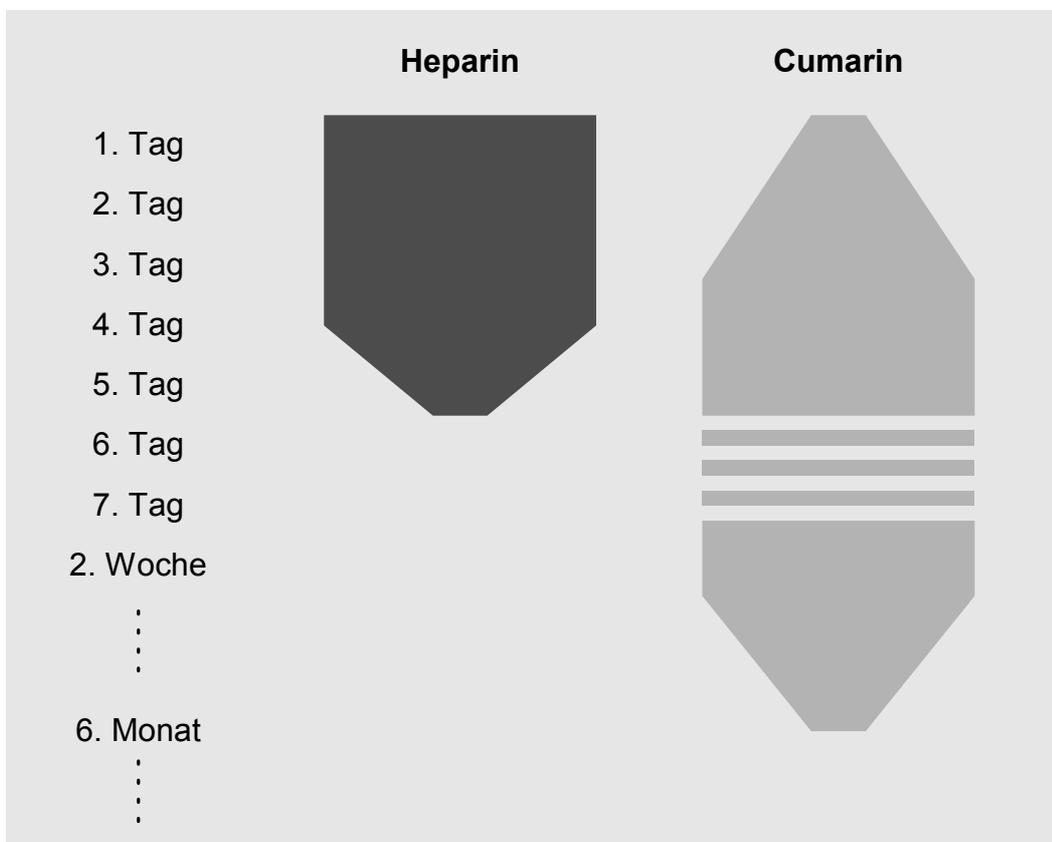
Cumarine und Heparine sind die Säulen der klassischen Therapie.

- Vollheparinisierung: Sie ist die Erstmaßnahme nach Auftreten einer Thromboembolie. Heparin wird in diesem Fall direkt in eine Vene (intravenös) injiziert, die Wirkung tritt sofort ein. Um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden wird das Ausmaß der Blutverdünnung über einen spezifischen Laborwert, die partielle Thromboplastinzeit, engmaschig kontrolliert.
- Parallele Gabe von Cumarinen: Vitamin K ist ein wichtiger Faktor für die intakte Blutgerinnung. Hemmt man diesen mit Cumarinen, so findet ebenfalls eine effektive Blutverdünnung statt. Cumarine werden als Tabletten eingenommen (orale Antikoagulantien). Ein wirksamer Blutspiegel wird in der

Regel erst nach vier bis fünf Tagen erreicht. An diesem Punkt wird die Vollheparinisierung beendet.

- Langzeitgabe von Cumarinen: Zur definitiven Versorgung von Thromboembolien werden orale Antikoagulantien normalerweise über drei bis sechs Monate eingenommen. In nicht beeinflussbaren Risikokonstellationen, etwa bei Tumorerkrankungen oder genetisch bedingter Thromboembolieeigung, und bei wiederholten Thromboembolien ist die Therapie von Dauer.

Abbildung 13: Schema für die Therapie von Thromboembolien. Die Breite der Balken soll die jeweilige Dosis veranschaulichen.



Quelle: IGES, eigene Darstellung

Der Schlüssel für eine wirksame und sichere Anwendung von Cumarinen liegt in der ständigen Kontrolle des Wirkspiegels mittels Labordiagnostik. Eine geläufige Bestimmung ist der sogenannte Quick-Wert, auch Prothrombinzeit genannt. Er gibt Aufschluss darüber, wie gut das Blut gerinnt. Ein Quickwert von 70% besagt z. B., dass die Aktivität des Thromboplastins im Blut 70% der Aktivität einer Normalprobe entspricht. Da die Ergebnisse von verschiedenen Laboren nur begrenzt miteinander vergleichbar sind, wird zusätzlich noch der INR-Wert (International Normalized Ratio) angegeben. Die INR ist eine methodenunabhängige

Größe, die auf einen WHO-Standard bezogen ist. In einem Patientenausweis werden die Anzahl der einzunehmenden Tabletten und die aktuellen Laborwerte dokumentiert.

3.3.3 Management der schweren Lungenembolie

Schwere Lungenembolien führen häufig zum Tod des Patienten.

Schwere Lungenembolien sind ein dramatisches, akut lebensbedrohliches Ereignis: Die Pumpfunktion des Herzens versagt, der Kreislauf bricht zusammen und die Sauerstoffaufnahme der Lunge ist massiv gestört. Rettung ist in dieser Situation nur durch eine rasche Beseitigung des Verschlusses in den Lungengefäßen möglich. Hierfür stehen zwei Verfahren zur Verfügung:

- Die operative Entfernung ist immer ein Hochrisikoeingriff mit hoher Sterblichkeit. Inzwischen wird er nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.
- Die medikamentöse Auflösung des Gerinnsels (Thrombolyse) gilt heute als Therapie der Wahl. Hierzu werden die gleichen Medikamente eingesetzt, die sich bereits in der Behandlung des frischen Herzinfarkts seit Jahren bewährt haben. Allerdings setzen sie die Blutgerinnung im ganzen Körper außer Kraft und können deswegen schwerste Blutungskomplikationen verursachen. Für frisch operierte Patienten etwa kommen sie somit nicht in Frage.

3.3.4 Probleme bei der Behandlung

Unter der Behandlung mit Heparinen ist die Wahrscheinlichkeit schwerer Blutungen ausgesprochen gering. Leichte Blutungen treten bei bis zu 10% der Patienten auf. Bei langfristiger Anwendung in hohen Dosierungen steigt das Risiko für eine Osteoporose (Verminderung des Knochenkalks).

Die HIT ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Heparintherapie.

Das schwerwiegendste Problem ist das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Es handelt sich hierbei um eine Verringerung der Blutplättchen (Thrombozyten) bei länger dauernder oder wiederholter Behandlung mit Heparin. Das Ausmaß kann dramatische Formen annehmen: Der Typ II der HIT führt unbehandelt über eine generalisierte Minderdurchblutung zu Gewebsuntergang und Organversagen.

Obwohl bereits 1958 beschrieben, ist man sich über die tatsächliche Häufigkeit des Phänomens HIT erst in jüngerer Zeit bewusst geworden: Die leichte Verlaufsform Typ I lässt sich bei ca. 10% der Patienten beobachten, der lebensbedrohliche Typ II hingegen bei 0,5 bis 2%.

Bei den Cumarinen muss ebenfalls mit dem Auftreten unerwünschter Blutungen gerechnet werden. Pro Jahr werden bei 1.000 behandelten Patienten 75 Blutungskomplikationen, davon 15 schwere und 5 tödliche angegeben. (Hiller & Riess

1998). In der Schwangerschaft dürfen Cumarine nicht eingesetzt werden, da sie zu Missbildungen und Blutungen beim Kind führen können.

Ungünstigerweise interagieren Cumarine mit einer Vielzahl anderer Medikamente oder auch mit Nahrungsmitteln. Erhebliche Verstärkungen oder Abschwächungen in der blutverdünnenden Wirkung sind die Folge. Dies ist der Hauptgrund für häufige Laborkontrollen und Dosisänderungen durch den behandelnden Arzt.

Cumarine haben viele Nachteile in der Anwendung.

3.3.5 Historische Entwicklung der Behandlung

Die Erstbeschreibung eines thrombotischen Geschehens lieferte Blankaart 1701: "*Wenn sich Partikel verhaken und nicht mehr recht bewegen können ... entstehen gefährliche Gefäßverstopfungen in der Peripherie*". 150 Jahre später führte Virchow eine moderne, wissenschaftliche Sichtweise des Phänomens ein.

Trotzdem sollte es noch viele Jahrzehnte dauern, bis mit der Entwicklung der Cumarine und Heparine wirkungsvolle Medikamente gegen Thromboembolien zur Verfügung standen:

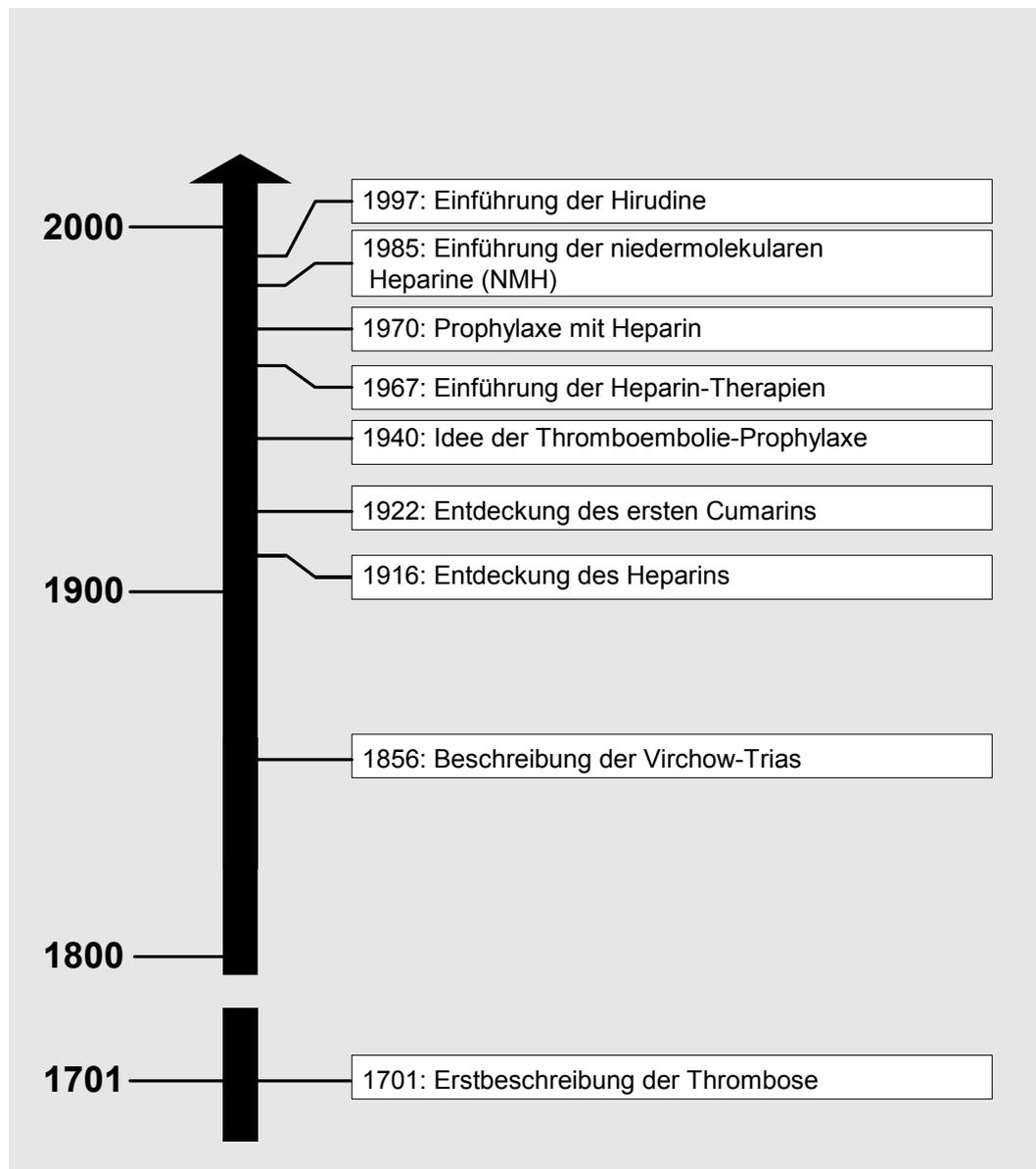
Verdorbenes Rindfutter wies den Weg zu wichtigen Gerinnungshemmern, den Cumarinen.

Der gerinnungshemmenden Wirkung der Cumarine kam man in den 20er Jahren über einen Zufall auf die Spur: In Kanada verendete seinerzeit eine große Zahl von Kühen an inneren Blutungen. Als verantwortliche Substanz wurde das Dicoumarol isoliert, welches sich in verdorbenem Süßklee bildet.

- Seit den 50er Jahren wird der Wirkstoff im Wesentlichen unverändert in Form diverser Cumarinabkömmlinge therapeutisch genutzt.
- Obwohl 1928 erstmals am Menschen eingesetzt, blieb das präventive Potenzial der Heparine zunächst unerkannt. Erst mit Beginn der 70er Jahre etablierte sich die routinemäßige Anwendung mit prophylaktischer Zielsetzung.

Ihre Weiterentwicklung, die niedermolekularen Heparine (NMH) haben mit den 90er Jahren Einzug in die Krankenhäuser gehalten. Anfangs nur für die Prophylaxe bei Hochrisikopatienten zugelassen, sind sie inzwischen auf dem besten Wege, die klassischen Behandlungskonzepte der Thromboembolie zu revolutionieren.

Abbildung 14: Meilensteine in der Geschichte der Thromboembolien



Quelle: IGES nach Literaturangaben

3.4 Innovative Arzneimittel in der Behandlung von Thromboembolien

3.4.1 Niedermolekulare Heparine (NMH)

Niedermolekulare Heparine sind in Deutschland seit gut zehn Jahren etabliert (s. Tabelle 5). Sie werden durch Zerlegung des klassischen Heparins in einzelne Be-

standteile (Fraktionierung) hergestellt und haben daher kürzere Molekülketten und ein niedrigeres Molekulargewicht. Dadurch verbessern sich ihre pharmakologischen Eigenschaften:

- Sie sind gleichmäßiger beschaffen (höhere Homogenität), werden vom Organismus rascher aufgenommen und stehen ihm dadurch schneller zur Verfügung (bessere Bioverfügbarkeit). Dies ermöglicht eine zuverlässigere Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie eine längere Halbwertszeit.
- Aufgrund ihrer veränderten Struktur wirken sie gezielter an den Schaltstellen des Gerinnungssystems: Sie blockieren vor allem einen bestimmten Gerinnungsfaktor, den sogenannten Faktor Xa.

NMH sind eine moderne Weiterentwicklung der Heparine.

Tabelle 5: Zeitpunkt der Markteinführung der in Deutschland zugelassenen niedermolekularen Heparine

Wirkstoff	Markteinführung
Certoparin	1993
Dalteparin	1985
Enoxaparin	1989
Nadroparin	1988
Reviparin	1993
Tinzaparin	1993

Quelle: IGES nach Angaben des VFA

3.4.2 Andere antithrombotisch wirkende Substanzen

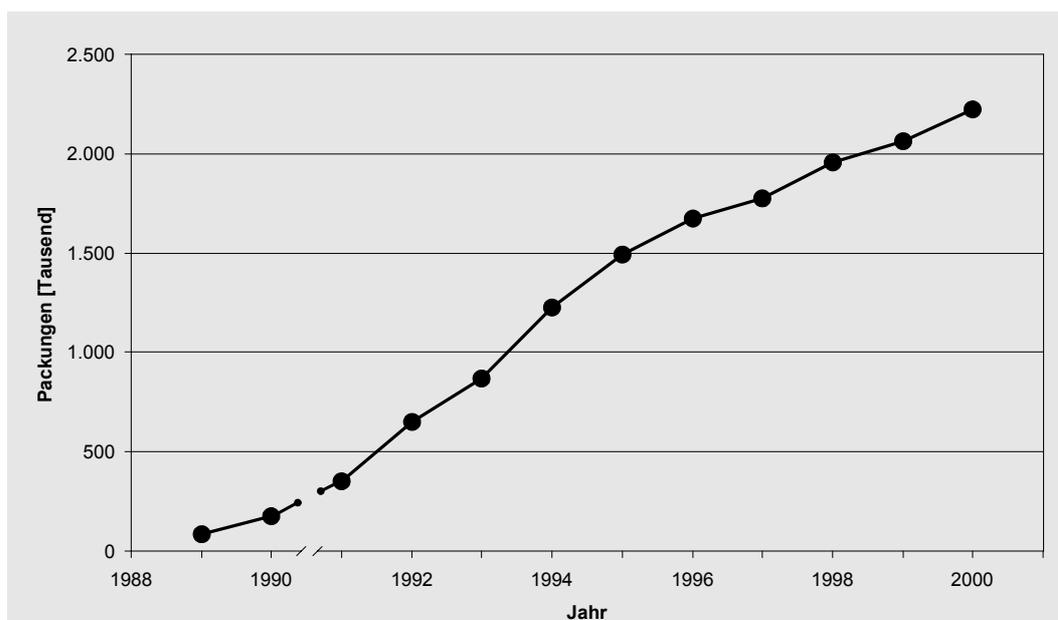
Die Heparin-induzierte-Thrombozytopenie (HIT) ist eine häufige Komplikation der Heparintherapie. Hierbei verklumpen im ungünstigsten Fall die Blutplättchen (Thrombozyten) und verschließen die organversorgenden Gefäße. Die Anzahl erkannter Fälle steigt jährlich. Inzwischen existieren für die schwere Verlaufsform der HIT (Typ II) neue und sichere Alternativen zu Heparin, die bereits eingesetzt werden sollen, wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient die Komplikation HIT erleiden könnte:

Der HIT kann mit speziellen Substanzen wirkungsvoll begegnet werden.

- Lepirudin ist eine Weiterentwicklung von Hirudin, das 1884 als gerinnungshemmende Substanz im Speichel von Blutegeln entdeckt wurde. Heute wird es gentechnisch hergestellt (rekombinantes Hirudin) und steht somit für eine breite Anwendung zur Verfügung.
- Desirudin ist eine Variante des rekombinanten Hirudins, die zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzt wird.
- Danaparoid ist ein Heparinabkömmling, der gleichberechtigt zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT Typ II empfohlen wird. Es kann allerdings in 10% der Fälle zu einer Kreuzreaktion mit Heparin kommen, d. h., dass in diesen Fällen auch Danaparoid zur Auslösung einer HIT führt. Aufgrund einer Halbwertszeit von 24 Stunden ist die gerinnungshemmende Wirkung schlechter steuerbar (Baglin 2001): Die Dosierung kann nicht so gut darauf abgestimmt werden, wie stark die aktuell jeweils erzielte Gerinnungshemmung ist.

3.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Thromboembolien

Abbildung 15: Anzahl der abgesetzten Packungen niedermolekularer Heparine in Deutschland. Die Angaben beziehen sich auf die in Tabelle 5 genannten niedermolekularen Heparine. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Die Verordnungszahlen der niedermolekularen Heparine sind seit ihrer Markteinführung eindrucksvoll angestiegen (s. Abbildung 15). Diese Entwicklung dürfte in erster Linie auf eine Reihe von Vorteilen dieser Wirkstoffe zurückzuführen sein:

- Der antithrombotische Effekt bei Hochrisikopatienten ist besser.
- Die einmal tägliche Gabe reicht in der Regel aus.
- Eine Laborkontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung ist meist nicht erforderlich.
- Die gefürchtete Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) tritt seltener auf.
- Das Blutungs- und Osteoporoserisiko ist geringer.

Niedermolekulare Heparine spielen ihre Überlegenheit vor allem in den operativen Fachgebieten aus.

Die Gesamtzahl der in Deutschland durchgeführten Operationen hat sich in den vergangenen Jahren deutlich erhöht (s. Tabelle 6). Bei genauerer Betrachtung fand der Zuwachs vor allem bei älteren Patienten in Segmenten mit hohem Thromboembolie-Risiko statt:

- Große bauchchirurgische Eingriffe
- Orthopädische Operationen mit dem Einbau künstlicher Gelenke

Tabelle 6: Veränderung der Operationszahlen von 1994 bis 1999

Deutschland	Anzahl der Operationen 1994	Anzahl der Operationen 1999	Zunahme in %
Alle Patienten	5.192.763	6.368.877	+ 23%
Patienten über 75 Jahre	558.136	836.186	+ 50%
davon Bauchoperationen	24.970	37.551	+ 50%
davon Gelenkoperationen	31.496	57.286	+ 82%

Große Risikogruppen profitieren vom Einsatz der NMH.

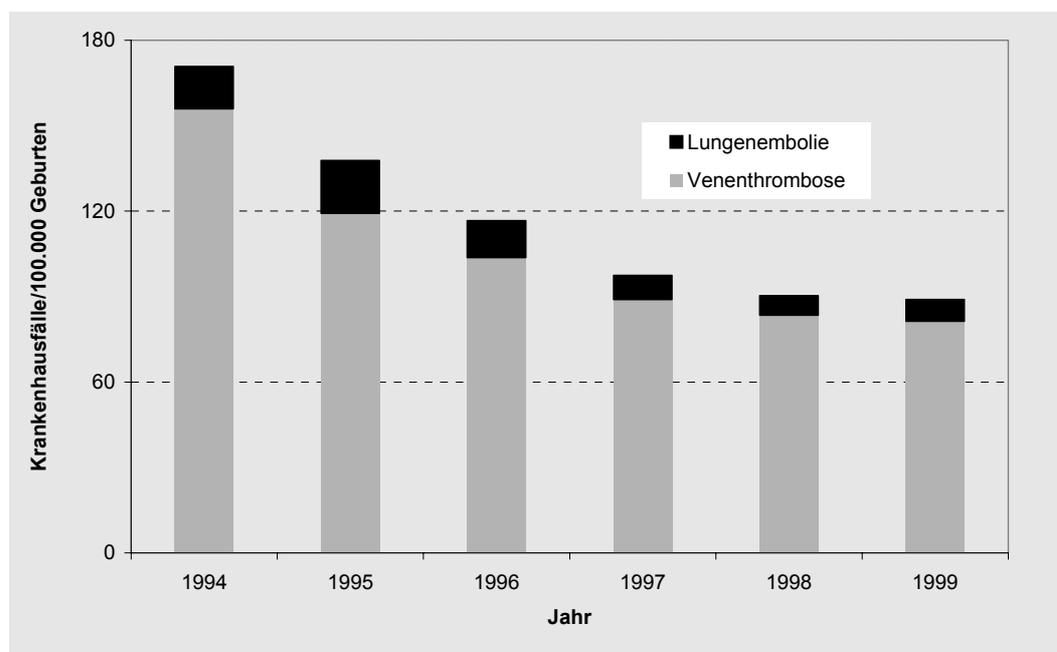
Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2002)

Für den offensiven Hüft- und Kniegelenkersatz sprechen gute Gründe: Die Rückgewinnung der Mobilität und die Perspektive eines selbstständigen und schmerz-

freien Alltags über viele weitere Jahre bedeuten einen hohen Zugewinn an Lebensqualität. Die Indikation wird heute vor allem aufgrund operationstechnischer Fortschritte wesentlich großzügiger gestellt. Trotzdem ist die Rate der Thromboembolien nicht angestiegen. Dieser Effekt beruht nicht zuletzt auf einem modernen Präventionskonzept mit niedermolekularen Heparinen.

Bei Schwangeren ist die Anzahl der im Krankenhaus behandelten Thromboembolien deutlich zurückgegangen (s. Abbildung 16). Dies ist um so erstaunlicher, als sich der Anteil der Entbindungen per Kaiserschnitt seit den 80er Jahren verdoppelt hat. Der positive Trend ist sicher nicht alleine der Einführung niedermolekularer Heparine zu verdanken. Vielmehr spiegelt er ein verbessertes Risiko-Management für Schwangere wider. Gleichzeitig hat sich die Qualität der Thromboembolie-Prophylaxe beim Kaiserschnitt erhöht.

Abbildung 16: Thromboembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2002)

Jede Form der Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten ist für den Patienten unangenehm. Bei den klassischen Substanzen wird die Akzeptanz durch die regelmäßig erforderlichen Blutabnahmen zusätzlich gemindert:

Klassische Antikoagulantien sind für die Patienten mit vielen Nachteilen verbunden.

- Niedrig dosiertes Heparin (Prävention) wird mehrmals täglich ins Unterhautfettgewebe gespritzt, meist am Bauch oder Oberschenkel.
- Hochdosiertes Heparin (Therapie) muss als mehrtägige Dauerinfusion über eine Venenkanüle verabreicht werden.

- Cumarine lassen sich nicht nach ein Standardschema anwenden. Dosis und Einnahmetage müssen individuell angepasst werden, ändern sich häufig und erfordern deswegen eine enge Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient. Trotzdem fühlen sich viele Patienten unsicher, ob die gerinnungshemmende Wirkung ausreicht (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Therapieschemata für Antikoagulantien

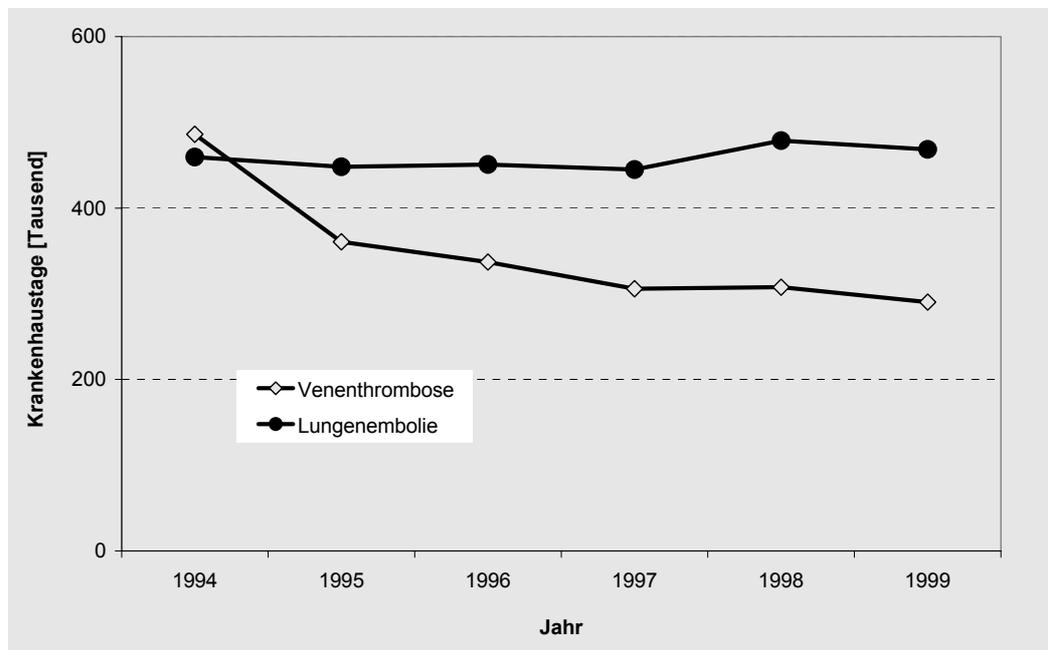
	Anwendung	Dosierung	Laborkontrolle
Heparin	Low-Dose	2-3x täglich subkutan	2x pro Woche
	Vollheparinisierung	intravenöse Dauerinfusion	1-2x täglich
Cumarin	Therapiebeginn	1x täglich oral wechselnde Do- sierung	1x täglich ab 7. Tag: 2x pro Woche
	Dauertherapie	nach Laborwert meist wechseln- de Dosierung	mindestens alle 2 bis 4 Wochen zusätzlich bei neuer Erkrankung oder neuen Medikamenten
NMH	alle Anwendungen	meist 1x täglich subkutan	(nur in Ausnahmefällen)

Quelle: IGES eigene Darstellung

Niedermolekulare Heparine weisen also eine Reihe von Vorteilen auf, indem sie Dosiskontinuität garantieren, wobei die Anzahl der erforderlichen Injektionen dennoch begrenzt bleibt. Zudem wird möglich, auf zusätzliche Laborkontrollen zu verzichten. Dadurch haben sie rasch Einzug in moderne, leitliniengestützte Behandlungskonzepte gefunden. Darin, dass sie vermehrt zum Einsatz kommen, liegt vermutlich auch eine der Ursachen für den Rückgang der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer Venenthrombosen (s. Abbildung 17).

Für Patienten, die auf eine Langzeit-Antikoagulation angewiesen sind, Cumarine jedoch nicht einnehmen dürfen (z. B. Schwangere), werden niedermolekulare Heparine bereits ausdrücklich empfohlen.

Abbildung 17: Häufigkeit von Thromboembolien in Deutschland, angegeben als Krankenhaustage



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2002)

Der Einsatz von NMH ist gesundheitsökonomisch sinnvoll.

Die niedermolekularen Heparine sind im Vergleich zu den klassischen Antikoagulantien deutlich teurer. Dies dürfte einer der Hauptgründe sein, warum sie noch nicht als Substanzen der ersten Wahl in den Leitlinien geführt werden. Hinsichtlich der Gesamtherapiekosten entfalten sie jedoch ein enormes Potenzial für Einsparungen und effiziente Arbeitsabläufe, indem sie dabei helfen, folgende Ziele zu erreichen:

- Reduktion der Laboruntersuchungen
- Weniger Personalbindung (Injektionen, Blutentnahmen, Therapieänderung)
- Verringerung der Komplikationsrate (Fehldosierung, Blutung, HIT)
- Verkürzung der stationären Behandlungsdauer

3.6 Perspektiven für die Zukunft

Der Stellenwert von NMH wird weiter ansteigen.

Die demographische Entwicklung führt in Verbindung mit medizinischem Fortschritt zu einer steigenden Zahl von Patienten mit hohem Thromboembolie-Risiko. Valide Leitlinien zur Prävention und Therapie existieren zwar, sind aber vielerorts noch nicht optimal umgesetzt. Für die Verbesserung der Situation spie-

len Medikamente mit hohem Anwendungskomfort bei maximaler Wirksamkeit eine Schlüsselrolle. Niedermolekulare Heparine kommen diesen Kriterien bereits sehr nahe, haben ihre Möglichkeiten aber bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Ihr neuer Fokus liegt zunehmend auf der Langzeitbehandlung von Thromboembolien. Ihre einfache Anwendbarkeit ebnet den Weg für die ambulante Versorgung. Eine Verringerung der Krankenhaustage um 60% ist durchaus nicht unrealistisch (Lensing et al. 1999). So konnte für Deutschland nachgewiesen werden, dass 80% aller Patienten unter ambulanten Bedingungen mit NMH behandelt werden konnten (Schwarz et al. 2001).

In diesem Zusammenhang ist der neue Wirkstoff Fondaparinux erwähnenswert. Dabei handelt es sich um ein neuartiges gerinnungshemmendes Mittel. Fondaparinux ist eine synthetische Substanz, die als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe von Antithrombotika gilt, die selektiv den Faktor Xa hemmen (s. Abschnitt 3.4.2). Nach beschleunigtem Zulassungsverfahren wurde es im Dezember 2001 in den USA zugelassen; die Vermarktung in den USA startete im ersten Quartal 2002. Auch in Europa ist Fondaparinux bereits zugelassen und in Deutschland seit 2002 auf dem Markt.

Fondaparinux ist der erste Vertreter einer völlig neuen Wirkstoffgruppe. Es zeigte bisher sehr gute Ergebnisse.

Mehrere kürzlich veröffentlichte groß angelegte klinische Studien deuten darauf hin, dass Fondaparinux bei Patienten, die sich orthopädischen Operationen unterziehen müssen, wirksamer ist als ein niedermolekulares Heparin (Feret 2001). Eine kleinere Studie liefert auch Hinweise darauf, dass es als zusätzliches Thrombolytikum bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine gewisse Rolle spielen könnte (Coussement et al. 2001). Bei Hochrisikoeingriffen (z. B. große Knieoperationen) hat sich Fondaparinux ebenfalls gegenüber niedermolekularem Heparin als wirksamer erwiesen (Bauer et al. 2001). Wenn sich die Überlegenheit von Fondaparinux gegenüber niedermolekularen Heparinen in den Endergebnissen aller klinischen Studien bewahrheitet, könnte es zur bevorzugten Behandlungsoption im Rahmen der orthopädischen Chirurgie werden.

Eine weitere Neuentwicklung sind die oralen Heparine: Dafür wurden herkömmliche Heparine so umstrukturiert, dass sie über die Darmschleimhaut resorbiert werden können. Zur Zeit befinden sich solche Substanzen in klinischer Erprobung (z. B. Gonze et al. 2000). Wann diese Wirkstoffe Einzug in die medizinische Praxis halten ist noch unklar.

Auch Heparine zum Einnehmen werden erforscht.

Die Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Thrombosebehandlung sind damit ein anschaulicher Beleg für das in der Medizin ebenso wie in der Arzneimittelforschung geltende Prinzip „panta rhei“: Alles ist im Fluss.

3.7 Literatur und Quellen

- Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151:933-938
- Baglin TP (2001) Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Pathol* 54:272-274
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study (2001) Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 345:1305-1310
- Blättler W, Partsch H, Hertel T (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Bein-/Beckenvenenthrombose. *Phlebologie* 27:84-88
- Bounameaux H (1994) Low-molecular-weight heparins in prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases. Marcel Dekker, New York
- Browse N, Burnand K, Thomas ML (1999) Diseases of the veins. Edward Arnold, London
- Clagett G, Anderson F, Jr, Geerts W, Heit J, Knudson M, Lieberman J, Merli G, Wheeler H (1998) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 114:S531-S560
- Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, Michels R, Vahanian A, Vanderheyen M, Rupprecht HJ, Van de Werf F (2001) A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 22(18):1716-1724
- Dalen JE, Hirsh J (1998) Proceedings of the American College of Chest Physicians 5th Consensus on Antithrombotic Therapy. *Chest* 114:S439-S440
- Dalen JE, Paraskos JA, Ockene IS, Alpert JS, Hirsh J (1986) Venous thromboembolism. Scope of the problem. *Chest* 89:S370-S373
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2000) Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 41:911-916
- Feret B (2001) Fondaparinux – A novel synthetic antithrombotic for prevention of venous thromboembolism. *Formulary* 36:831-837
- Ginsberg J, Hirsh J (1998) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 114:S524-S530

- Goldhaber SZ (1998) Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 339:93-104
- Gonze MD, Salartash K, Sternbergh WC, III, Baughman RA, Leone-Bay A, Money SR (2000) Orally administered unfractionated heparin with carrier agent is therapeutic for deep venous thrombosis. *Circulation* 101:2658-2661
- Haake DA, Berkman SA (1989) Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop* 212-231
- Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O'Fallon WM (2001) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 76:1102-1110
- Hiller E, Riess H (1998) Hämorrhagische Diathese und Thrombose. 2. Aufl., S. 127. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, Stuttgart
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V (2001) Guide to anticoagulant therapy: Heparin : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 103:2994-3018
- Hirsh J, Dalen J, Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt J (1998a) Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 114:S445-SS469
- Hirsh J, Warkentin T, Raschke R, Granger C, Ohman E, Dalen J (1998b) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 114:S489-510
- Hyers T, Agnelli G, Hull R, Weg J, Morris T, Samama M, Tapson V (1998) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 114:S561-578
- Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. (1995) Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 21:307-312
- Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Buller HR (1999) Deep-vein thrombosis. *Lancet* 353:479-485
- Levine M, Raskob G, Landefeld S, Kearon C (1998) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 114:S511-S523
- MacLean J (1916) The thromboplastive action of cephalin. *Am J Physiol* 41:250-257
- Partsch H, Blättler W (1998) Leitlinien zur Thromboembolie-Prophylaxe. *Phlebologie* 27:96-99
- Robert Koch-Institut (1998) Bundesgesundheitsurvey 1998
- Schipperges H (1994) Rudolf Virchow. S. 60ff. Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbek

- Schraibman IG, Milne AA, Royle EM (2001) Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003076
- Schwarz T, Schmidt B, Hohlein U, Beyer J, Schroder HE, Schellong SM (2001) Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 322:1212-1213
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158:585-593
- Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut (2002) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de vom 03.01.2002
- Todd CJ, Palmer C, Camilleri-Ferrante C, Freeman CJ, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N (1995) Differences in mortality after fracture of hip. *BMJ* 311:1025
- van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, Burihan E (2000) Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* CD001100
- van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH (2000) Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* CD002001
- Verstraete M (1997) Fortnightly review: Prophylaxis of venous thromboembolism. *BMJ* 314:123-125
- Weitz J, Hirsh J (1998) New antithrombotic agents. *Chest* 114:715S-727S
- Wessler S, Gitel SN (1984) Warfarin. From bedside to bench. *N Engl J Med* 311:645-652
- Wienert V, Altenkämper H, Berg D, Fuckner M, Jünger M, Rabe E, Stemmer R (1998a) Leitlinien zum medizinischen Kompressionsstrumpf (MKS). *Phlebologie* 27:89-91
- Wienert V, Altenkämper H, Berg D, Fuckner M, Jünger M, Rabe E, Stemmer R (1998b) Leitlinien zum medizinischen Thromboseprohylaxestrumpf (MTS). *Phlebologie* 27:94-95

Magen-Darm- und Stoffwechselkrankheiten

4 Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)

Durch innovative Arzneimittel gegen Magen-Darm-Geschwüre konnte zunächst die Zahl der wegen dieser Erkrankung notwendigen Operationen etwa um die Hälfte gesenkt werden. Nach Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* als Ursache der Magen-Darm-Geschwüre wurde – durch Einsatz neuer Medikamente – die Erkrankung prinzipiell erstmals heilbar.

- *Das peptische Ulkus ist den Ärzten seit etwa 200 Jahren bekannt. Über fast ein Jahrhundert dominierte die chirurgische Behandlung, bei der ein Teil des Magens entfernt wurde.*
- *Ende der 70er Jahre wurden die H₂-Antagonisten als innovative Medikamente eingeführt. Sie revolutionierten die Therapie: Operative Eingriffe wegen Magen-Darm-Geschwüren gingen drastisch zurück.*
- *Den H₂-Antagonisten folgten als noch wirksamere und ebenso gut verträgliche Arzneimittel die Protonenpumpen-Hemmer.*
- *1983 wurde das Bakterium *Helicobacter pylori* als Ursache der meisten peptischen Ulzera entdeckt. Das Magen-Geschwür wurde damit von der psychosomatischen Erkrankung zur Infektionskrankheit.*

4.1 Die Erkrankung

Magen-Darm-Geschwüre treten im Bereich der Magenschleimhaut (Ulcus ventriculi) oder der Schleimhaut des Zwölffinger-Darms (Ulcus duodeni) auf. Wichtigstes Symptom von Magen-Darm-Geschwüren sind Schmerzen, die manchmal durch Nahrungsaufnahme gebessert werden. Bei bis zu 30% der Patienten führt ein Ulkus nicht zu Beschwerden, und oft besteht auch kein Zusammenhang zwischen der Größe des Geschwürs und dem Ausmaß der Beschwerden (Weihrach 1998). Neben den Schmerzen können weitere sogenannte dyspeptische Beschwerden auftreten, wie Magendruck, Völlegefühl, Übelkeit oder saures Aufstoßen. Dyspepsie kann am besten mit „Missempfindungen und Störungen im Bereich des Magens“ beschrieben werden und kann auch durch funktionelle Störungen, eine Krebserkrankung oder eine Refluxösophagitis (Refluxkrankheit: Ent-

Schmerzen sind das wichtigste Symptom bei Magen-Darm-Geschwüren.

zündung der Speiseröhre durch Rückfluss von saurem Magensaft) hervorgerufen werden. Eine sichere Diagnose lässt sich durch eine Magen-Darm-Spiegelung (Gastroduodenoskopie) stellen.

Unbehandelt kann ein Magen-Darm-Geschwür zu Komplikationen führen. Beispielsweise können Blutungen auftreten, oder es kann zu einem Durchbruch (Perforation) des Geschwürs kommen. Magen-Darm-Geschwüre heilen häufig auch ohne eine Behandlung aus, aber der spontane Heilungsprozess wird durch eine medikamentöse Behandlung beschleunigt. Vor allem werden die Patienten durch die Behandlung rascher schmerzfrei. Wenn die Ursachen des Ulkus nicht beseitigt werden, kommt es sehr oft (in 50 bis 80% der Fälle) zu Rückfällen, Rezidive genannt.

Häufigste Ursache für Magen-Darm-Geschwüre ist das Bakterium Helicobacter pylori.

Für die Entwicklung und vor allem das Fortbestehen von Magen-Darm-Geschwüren gilt auch heute noch: „Ohne Säure kein Ulkus“. Es ist anzunehmen, dass bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren ein Ungleichgewicht zwischen aggressiven Faktoren wie der Magensäure und schützenden Faktoren (z. B. der Schleimbildung) besteht. Dieses Ungleichgewicht begünstigt die Entstehung von Geschwüren und verzögert ihre Abheilung. Die wichtigsten Ursachen für Magen-Darm-Geschwüre sind:

- Infektion mit dem Bakterium Helicobacter pylori
- Einnahme sogenannter nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR; schmerz- und entzündungshemmende Arzneistoffe wie z. B. Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen u. v. a.)
- Vermehrte Produktion von Säure, z. B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom. Bei dieser seltenen Erkrankung schüttet ein Tumor in der Bauchspeicheldrüse oder im Dünndarm das Hormon Gastrin aus, was zu einer extremen Stimulation der Magensäureproduktion führt.

Magen-Darm-Geschwüre werden durch verschiedene Faktoren begünstigt, besonders durch Rauchen, Alkoholgenuss, psychische Belastungen und hohes Alter. Schwere Erkrankungen wie z. B. Schock, Blutvergiftung oder ausgedehnte Verbrennungen können zu einem sogenannten Stress-Ulkus führen.

4.2 Die Bedeutung von Magen-Darm-Geschwüren für die Bevölkerung

4.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Dyspeptische Beschwerden sind sehr häufig. Angaben für Großbritannien (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 1996), die wahrscheinlich für Deutschland in der gleichen Größenordnung liegen werden, beziffern den Anteil der Be-

völkerung, der an Dyspepsie leidet, mit 40%. Die Mehrzahl (35% der Bevölkerung) sucht deswegen einen Arzt auf. Bei der einen Hälfte der Patienten liegen funktionelle Störungen vor, d. h. es lassen sich keine offensichtlichen organischen Ursachen finden. Bei der anderen Hälfte der Patienten mit dyspeptischen Beschwerden lassen sich mit Hilfe einer endoskopischen Untersuchung krankhafte Veränderungen feststellen. Die häufigsten Erkrankungen sind Refluxkrankheit, gefolgt von Zwölffingerdarm-Geschwür, Magen-Geschwür und – an letzter Stelle – Magen- und Speiseröhren-Krebs.

Mehr als ein Drittel der Bevölkerung leidet an Dyspepsie. 5 bis 10% erkranken einmal im Leben an einem Magen-Darm-Geschwür.

Ulkus und *Helicobacter pylori* in Deutschland

Mindestens einmal im Leben erkranken an Ulkus:

Gesamte Bevölkerung	5 bis 10%
Personen mit <i>Helicobacter pylori</i>	10 bis 20%

Häufigkeit der *Helicobacter pylori*-Infektion

Gesamte Bevölkerung	39%
bis 21 Jahre	21%
ab 51 Jahre	50%

Helicobacter-pylori-Infektion bei Magen-Darm-Geschwüren

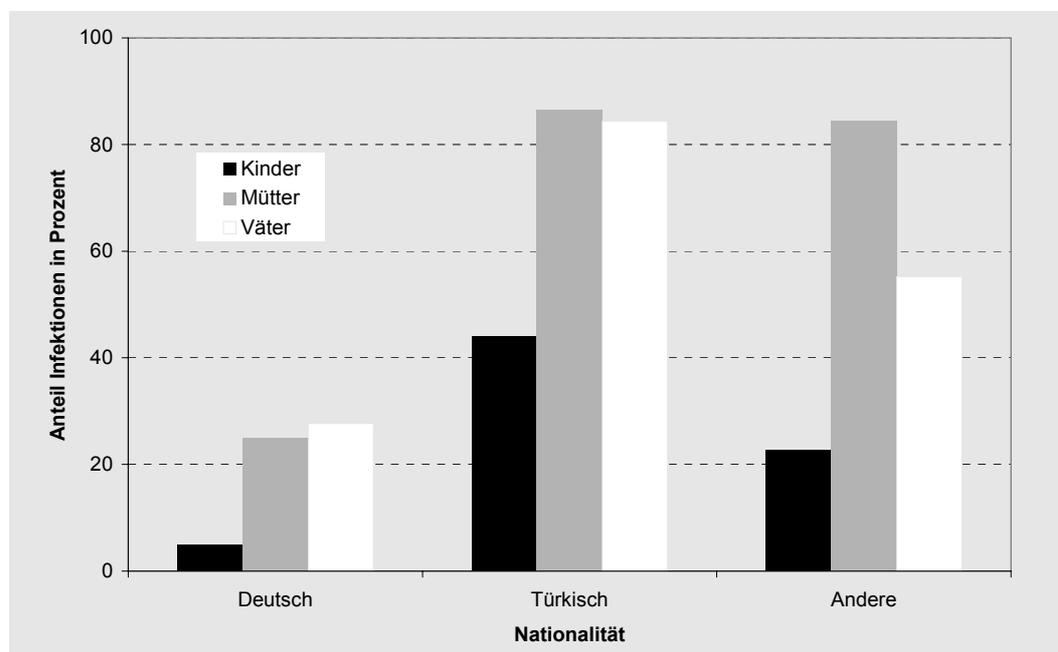
Magen-Geschwür	80 bis 85%
Zwölffingerdarm-Geschwür	95%

Quelle: AkdÄ (2000); Breuer et al. (1996); Berg et al. (2001)

In Industrieländern sind 10 bis 50% der Erwachsenen mit *Helicobacter pylori* infiziert, in Entwicklungsländern sind es 80 bis 90% (Rothenbacher et al. 2001). Die Häufigkeit von Magen-Darm-Geschwüren ist ebenfalls in den verschiedenen Regionen der Welt sehr unterschiedlich: In Japan findet sich pro Jahr nur bei einem von 1.000 Einwohnern ein Magen-Darm-Geschwür, während die Inzidenz in Schottland fast dreimal so hoch ist. Auch das Verhältnis von Männern zu Frauen unter den Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren zeigt beträchtliche Variationen. In den USA liegt es z. B. bei 1:1, während sich in Indien 18 von 19 Ulzera bei Männern finden lassen (Lam 1993). Auch in Deutschland gibt es eine unterschiedliche Verteilung der *Helicobacter-pylori*-Infektion bei verschiedenen Nationalitäten: In einer in Ulm durchgeführten Untersuchung an Vorschulkindern und deren Eltern ließ sich der Keim bei der türkischstämmigen Bevölkerung im Vergleich zu allen Vergleichsgruppen am häufigsten nachweisen (s. Abbildung 18). 1.221 von 1.522 Vorschulkindern und der sie begleitende Elternteil nahmen an der Untersuchung teil. Die Autoren gehen davon aus, dass in Deutschland der Keim vor allem von den Müttern auf die Kinder weitergegeben wird und die Weitergabe von der Mutter auf das Kind am häufigsten in den ersten zwei Lebensjahren stattfindet.

In Industrieländern ist die Infektion mit *Helicobacter pylori* seltener als in Entwicklungsländern.

Abbildung 18: Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Vorschulkindern und deren Eltern in Ulm im Jahr 1997 (n=1.221)



Quelle: Rothenbacher et al. (2001)

Helicobacter pylori ist ein Risikofaktor für Magen-Darm-Geschwüre und wahrscheinlich für Magen-Krebs.

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* ist ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung von Magen-Darm-Geschwüren. Es ist aber noch unklar, wie die Infektion zur Bildung eines Magen-Darm-Geschwürs führt und warum nur eine Minderheit der mit *Helicobacter pylori* infizierten Menschen auch tatsächlich ein Magen-Darm-Geschwür entwickelt. Die Infektion mit *Helicobacter pylori* ist außerdem ein Risikofaktor für die Entstehung des sogenannten MALT-Lymphoms des Magens (MALT = **m**ucosa **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue; in der Schleimhaut gelegenes lymphatisches Gewebe) und für die sogenannte Riesenfalten-Gastritis. Sehr wahrscheinlich begünstigt *Helicobacter pylori* auch die Entstehung des Magen-Krebses, der atrophischen Gastritis (Magenschleimhautentzündung mit Rückbildung der Schleimhaut) und möglicherweise der funktionellen Dyspepsie (Caspary et al. 1996).

Medikamente gegen Rheuma verursachen bei etwa 0,5% der Bevölkerung Magen-Geschwüre.

Ein großes Problem stellen Magen-Darm-Geschwüre bei Patienten dar, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden müssen. Etwa 5% der Bevölkerung nehmen in Deutschland regelmäßig NSAR ein. Von diesen entwickelt die Hälfte Magenbeschwerden. Nach der „10er Regel“ entsteht bei 10% der regelmäßig mit NSAR behandelten Patienten ein Magen-Darm-Geschwür. Von diesen wiederum kommt es bei 10% zu Komplikationen, und von den Patienten mit Komplikationen sterben 10% (Blum et al. 1998).

4.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

Die Diagnose Magen-Geschwür wurde ab Ende des 18. Jahrhunderts regelmäßig gestellt, zuvor mögen einzelne Ärzte allenfalls eine Ahnung von dieser Erkrankung gehabt haben. Bestimmte Symptome, wie die Abhängigkeit der Schmerzen von den Mahlzeiten wurden bereits im 10. Jahrhundert von Avicenna beschrieben. Das Zwölffingerdarm-Geschwür ist seit 1824 bekannt, und seit Mitte des 19. Jahrhunderts wurde vermutet, dass sich aus einem Magen-Geschwür ein Magen-Krebs entwickeln kann (Sournia et al. 2001).

Als ein Auslöser des akuten Magen-Geschwürs wurde 1938 die Acetylsalicylsäure erkannt. In den 50er Jahren wurde die Ursache des Zollinger-Ellison-Syndroms entdeckt. Dass Stress und Emotionen einen Einfluss auf die Magensäuresekretion haben, ist seit 1838 bekannt. Abgesehen von direkt nachweisbaren Faktoren (Tumor beim Zollinger-Ellison-Syndrom, Medikamente) wurde spätestens seit Mitte des 20. Jahrhunderts vermutet, dass Magen-Darm-Geschwüre zum großen Teil psychosomatische Ursachen haben und man prägte den Begriff der „Ulkuspersönlichkeit“ (Sournia et al. 2001).

Im Jahr 1984 publizierten Marshall und Warren eine bahnbrechende Arbeit: Sie hatten in Biopsiematerial aus Magen-Geschwüren ein unbekanntes Bakterium nachgewiesen, das zunächst *Campylobacter pylori* genannt wurde (Marshall & Warren 1984) und heute unter dem Namen *Helicobacter pylori* bekannt ist. In einem Selbstversuch trank Marshall eine Portion dieses Bakteriums und entwickelte daraufhin eine Magenschleimhautentzündung (Marshall et al. 1985). Die Entdeckung von *Helicobacter pylori* läutete einen Paradigmenwechsel ein: Das Magen-Darm-Geschwür wurde von der psychosomatischen Erkrankung zur Infektionskrankheit. Dieser radikale Umschwung wurde zunächst skeptisch betrachtet. Erst seit Mitte der 90er Jahre ist *Helicobacter pylori* als häufigste Ursache der Ulkuskrankheit wirklich anerkannt (Leiß 2001).

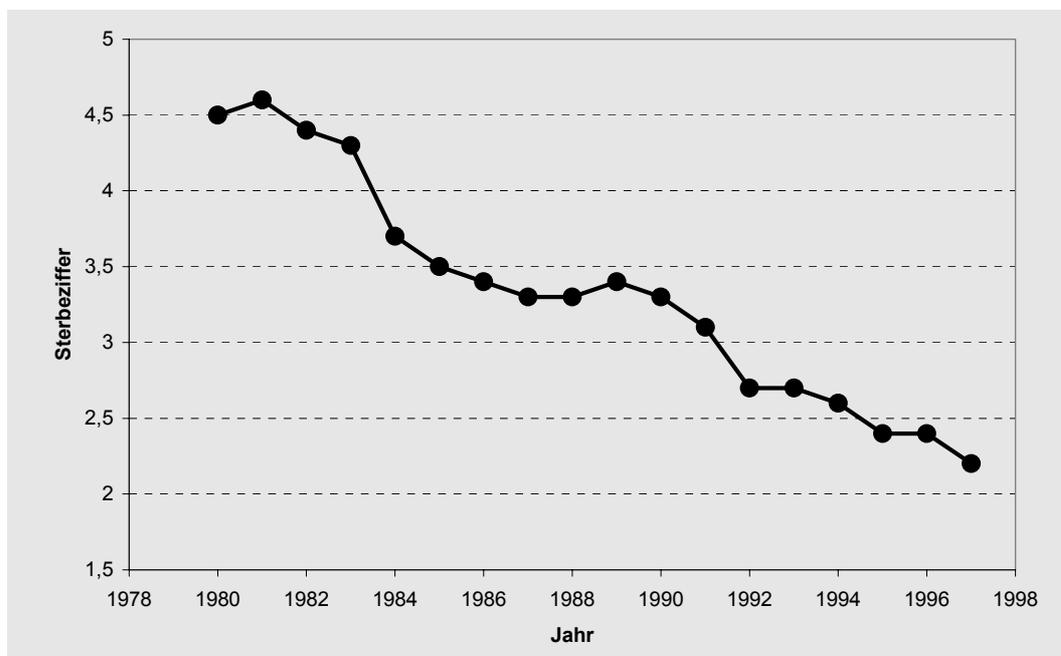
Die Sterbeziffern für die alte Bundesrepublik zeigen, dass das Magen-Geschwür als Todesursache seit 1980 kontinuierlich seltener wird (s. Abbildung 19). Bereits von 1952 bis 1980 war die Sterbeziffer für Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüre in der Bundesrepublik von 7,0 auf 6,0 gesunken (Sonnenberg & Fritsch 1983). Es wird angenommen, dass seit Beginn des 20. Jahrhunderts die Anzahl der Klinikaufenthalte, Operationen und Todesfälle durch Magen-Darm-Geschwüre sinkt. Für eine Detmolder Klinik gibt es Angaben, nach denen die Anzahl der Operationen wegen Magen-Darm-Geschwüren seit 1949 kontinuierlich anstieg, 1964 einen Gipfel erreichte, der bis 1978 anhielt, und anschließend bis 1989 (dem Ende der Untersuchung) ständig zurückging (Braun 1991).

Die Ursachen von Magen-Darm-Geschwüren wurden erst im 20. Jahrhundert entdeckt.

Die Entdeckung eines Bakteriums verändert die Sichtweise der Magen-Darm-Geschwüre radikal.

Seit Ende des Zweiten Weltkriegs ist die Zahl der Todesfälle durch Magen-Darm-Geschwüre rückläufig.

Abbildung 19: Altersstandardisierte Sterbeziffer (pro 100.000 Einwohner) für beide Geschlechter und alle Altersgruppen im Gebiet der früheren Bundesrepublik von 1980 bis 1997 für die Diagnose Magen-Geschwür (ICD 531 nach ICD-9). Die Sterbeziffern ab 1998 wurden nicht berücksichtigt, weil ihnen ein anderer Diagnoseschlüssel zugrunde liegt.



Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (2002)

4.3 Die Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren

4.3.1 Derzeitiger Stand der Behandlung

Die Behandlung der Infektion mit Helicobacter pylori steht heute im Vordergrund.

Bei der Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren steht heute die sogenannte Eradikation („Ausrottung“) des Bakteriums *Helicobacter pylori* ganz im Vordergrund. Wird bei einem Magen-Darm-Geschwür der Keim nachgewiesen, dann ist die sogenannte Tripeltherapie die Behandlung der Wahl. Tripeltherapie bedeutet Dreifach-Behandlung. Es werden dabei drei verschiedene Medikamente über 7 Tage hinweg eingenommen. Die Eradikationsraten werden für die Tripeltherapie mit 79 bis 96% angegeben (Malfertheimer et al. 1997). Bei Versagen der Tripeltherapie steht als Reserve die sogenannte Quadrupeltherapie (Vierfachtherapie) zur Verfügung. Die Quadrupeltherapie weist ebenfalls Eradikationsraten von bis zu 95% auf (Scholz & Schwabe 2000). Allerdings treten hier wesentlich häufiger unerwünschte Wirkungen auf, sodass 5 bis 10% der Patienten die Behandlung

abbrechen, während bei der Tripeltherapie weniger als 5% der Patienten die Behandlung nicht zu Ende führen (Caspary et al. 1996).

Empfohlene Therapieschemata zur Eradikation von *Helicobacter pylori*

Therapie der Wahl:

Protonenpumpen-Hemmer + 2 Antibiotika (7 Tage)

Protonenpumpen-Hemmer

+ Clarithromycin und Amoxicillin

oder

+ Clarithromycin und Metronidazol

Therapie der 2. Wahl:

Protonenpumpen-Hemmer + Bismutsalz + 2 Antibiotika (7 Tage)

Protonenpumpen-Hemmer

+ Bismutsubsalicylat

+ Metronidazol und Tetrazyklin

Quelle: European Helicobacter Study Group (2000)

Bei Komplikationen, wie Blutungen aus einem Magen-Darm-Geschwür, muss selbstverständlich die Blutung – durch beispielsweise einen endoskopischen Eingriff – gestoppt werden. Schwererwiegende Komplikationen wie der Durchbruch eines Geschwürs erfordern einen chirurgischen Eingriff. Bei blutendem Geschwür wird außerdem sofort die Tripeltherapie begonnen.

Komplikationen erfordern einen chirurgischen Eingriff.

Tritt unter Dauertherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika ein Magen-Darm-Geschwür auf, so wird bei Nachweis von *Helicobacter pylori* zunächst die Eradikation durchgeführt. Eine Magenschutztherapie unter nicht-steroidalen Antirheumatika wird unter verschiedenen Bedingungen empfohlen, insbesondere bei einem Magen-Darm-Geschwür in der Vorgeschichte oder bei älteren Patienten. Die Magenschutztherapie wird mit Misoprostol oder einem Protonenpumpen-Hemmer durchgeführt.

Eine Magenschutztherapie kann bei Behandlung mit antirheumatischen Medikamenten sinnvoll sein.

Tabelle 8: Empfehlungen zur Eradikation von *Helicobacter pylori*. Genannt sind nur Indikationen, die durch kontrollierte Studien belegt sind oder für die eine positive Wirkung der Eradikation indirekt nachgewiesen wurde.

Diagnose	Eradikationstherapie
<ul style="list-style-type: none"> • Magen- oder Zwölffingerdarm-Geschwür (auch bei abgeheiltem oder bei blutendem Geschwür) • MALT-Lymphome • Atrophische Gastritis 	sehr empfehlenswert
<ul style="list-style-type: none"> • bestimmte Patientengruppen mit funktioneller Dyspepsie • regelmäßige Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika 	ratsam

Quelle: IGES nach European Helicobacter Study Group (2000)

4.3.2 Die historische Entwicklung der Behandlung

Da das Magen-Darm-Geschwür im Prinzip erst seit Beginn des 19. Jahrhunderts bekannt ist, lässt sich seine Behandlung auch erst seit diesem Zeitraum verfolgen. Grundlage der Behandlung dürften anfangs verschiedenste Diäten gewesen sein. Heute weiß man, dass eine spezielle Diät überflüssig ist und die Patienten das essen sollen, was ihnen subjektiv bekommt. Etwa ein Jahrhundert lang spielte die chirurgische Behandlung eine wichtige Rolle.

4.3.2.1 Operative Behandlung

Die Standardoperation wurde schon um 1880 von Billroth erstmals durchgeführt.

Die ersten Operationen von Magen-Darm-Geschwüren wurden um 1880 durchgeführt. Unter den ersten Operationstechniken befand sich bereits die erstmals von Billroth durchgeführte teilweise Magenentfernung (Zweidrittel-Resektion des Magens), die sich ab Ende der 20er Jahre des vergangenen Jahrhunderts durchsetzte und als Standardmethode etablierte (Sournia et al. 2001). Die Operation konnte unangenehme Folgen haben, von denen die alltäglichen Beeinträchtigungen durch das fehlende Magenvolumen noch die harmlosesten waren.

Die Magen-Teilresektion wurde seit 1941 durch die Vagotomie ergänzt. Dabei wird der Anteil des Vagusnervs, der für die Innervation des Magens zuständig ist, durchtrennt. Auch dieses Verfahren führte zu teils erheblichen Nebenwirkungen,

beispielsweise zu anhaltenden Durchfällen, die die Arbeitsunfähigkeit der Patienten nach sich ziehen konnten (Heberer et al. 1983).

Noch zu Beginn der 80er Jahre galten die operativen Verfahren bei wiederkehrenden (rezidivierenden) Magen-Darm-Geschwüren als indiziert, während sie heute nur noch bei Komplikationen eine Bedeutung haben.

4.3.2.2 Medikamentöse Behandlung

Als medikamentöse Behandlung ist durchaus schon die vor fast 200 Jahren ausgesprochene Empfehlung anzusehen, beim Magen-Geschwür Milch zu trinken. Milch puffert die Magensäure ab und lindert die Beschwerden. Fast genauso alt wie die Milchtherapie ist die Gabe von Bismutsalzen, die damals noch Wismutsalze hießen (Sournia et al. 2001). Bismutsalze haben in den vergangenen Jahren als Mittel der zweiten Wahl zur Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Renaissance erlebt. Sie unterstützen durch ihre antibiotische Wirkung gegen *Helicobacter pylori* das Abheilen von Ulzera.

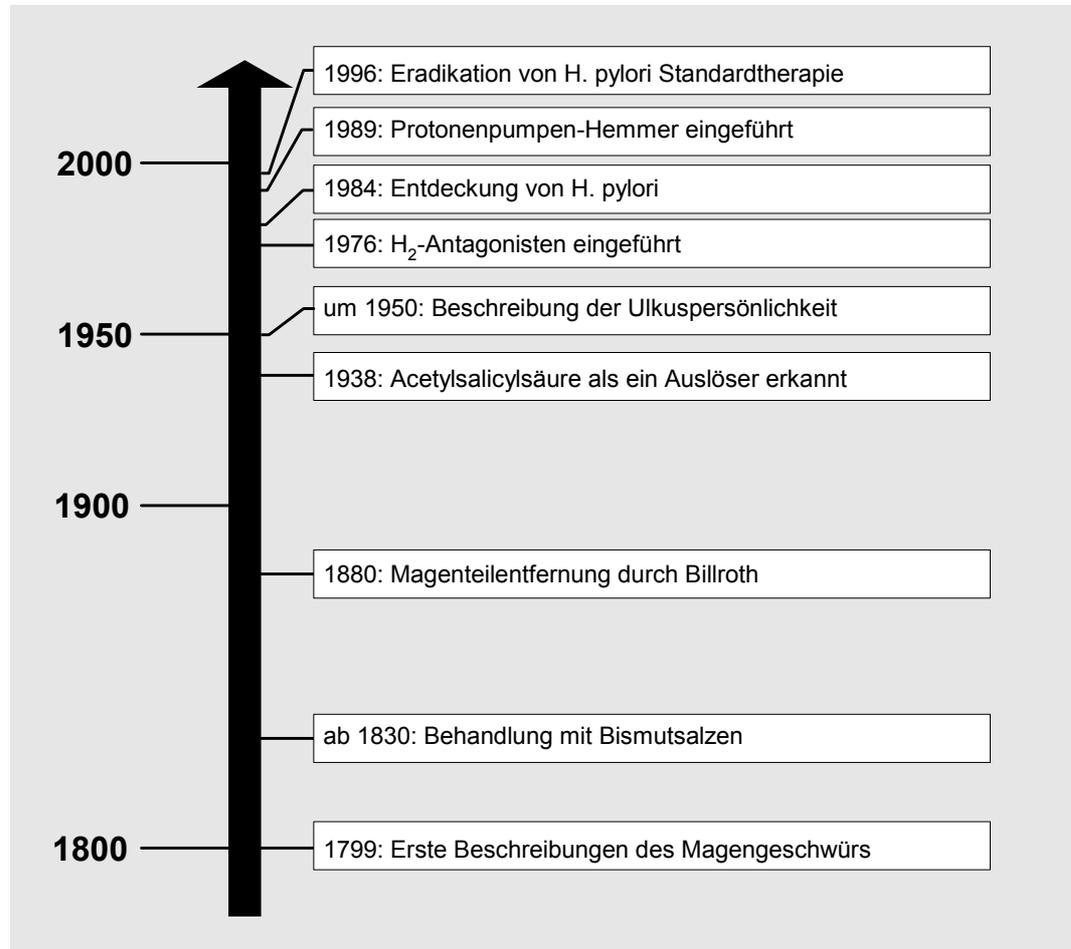
Um die Säure zu puffern wurde eine Vielzahl von Antazida entwickelt, vom Natriumbicarbonat, das als „Bullrich-Salz“ immer noch in vielen Hausapotheken zu finden ist, bis zu den Antazida im eigentlichen Sinne, den Magnesium- und Aluminiumsalzen, die die Säure im Magen binden. Die Antazida waren durchaus wirksam, mussten aber mehrmals täglich in größeren Mengen eingenommen werden. Neben vielen anderen Medikamenten wurde auch Atropin versucht, das die Magensäuresekretion zwar hemmte, aber leider viele unangenehme Nebenwirkungen hat, wie beispielsweise Mundtrockenheit oder Herzrasen. Eine bessere Verträglichkeit erhoffte man sich vom Pirenzepin, das genau wie Atropin wirkt, bei dem sich die Wirkung aber weitgehend auf den Magen beschränkt. Die ersten Studien zur Wirksamkeit von Pirenzepin wurden in den 70er Jahren veröffentlicht (z. B. Gasbarrini et al. 1979). Pirenzepin hatte aber kaum Gelegenheit, sich noch Lorbeeren zu verdienen, denn gleichzeitig war ein Medikament mit einem völlig neuen Wirkungsprinzip entwickelt worden, nämlich der erste H₂-Antagonist Cimetidin.

Es ist nicht übertrieben, die Entwicklung der H₂-Antagonisten und den einige Jahre später folgenden Protonenpumpen-Hemmern als Revolution zu bezeichnen. Schließlich wurde die Behandlung der Magen-Darm-Geschwüre noch einmal auf den Kopf gestellt, nachdem der Keim *Helicobacter pylori* als häufigste Ursache der Geschwüre entdeckt worden war. Die nur eine Woche dauernde Eradikationstherapie, die neben den Protonenpumpen-Hemmern noch Antibiotika einschließt, bedeutet für viele Patienten eine dauerhafte Heilung von Magen-Darm-Geschwüren, während alle bis dahin gebräuchlichen Medikamente meist nicht verhindern konnten, dass das Geschwür erneut auftrat.

Vor 200 Jahren empfahl man Milch und Bismut zur Behandlung.

Erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurden wirksame und spezifische Therapien entwickelt.

Abbildung 20: Meilensteine bei Ursachen und Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

4.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren

Bei der Entwicklung innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren lassen sich vier Gruppen unterscheiden:

- H₂-Antagonisten
- Protonenpumpen-Hemmer
- Arzneimittel zur Eradikation von Helicobacter pylori
- Prostaglandin-Analoga

4.4.1 H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer

Die Säuresekretion des Magens ist ein fein regulierter Prozess, an dem mehrere Komponenten beteiligt sind. In der Magenschleimhaut gibt es spezialisierte Zellen (Parietal- oder Belegzellen), die Salzsäure produzieren. Wichtigster Stimulus für die Säureproduktion ist der Botenstoff Histamin. Daneben sorgen das Hormon Gastrin sowie Acetylcholin (der Botenstoff des Vagusnervs) für eine vermehrte Säuresekretion. Diese Erkenntnisse stammen vor allem aus den 60er Jahren und wurden kontrovers diskutiert. Histamin war als Botenstoff lange bekannt, und es wurden seit den 40er Jahren Arzneimittel gegen die Histaminwirkung bei der Allergie (Antihistaminika) eingesetzt. Es wäre also zu erwarten gewesen, dass diese Antihistaminika auch die Magensäuresekretion hemmen, doch hatten die zur Verfügung stehenden Antihistaminika diese Wirkung nicht.

Ab 1964 begann James Black sich dafür zu interessieren, dass nur ein Teil der Histaminwirkung durch die bekannten Antihistaminika blockiert werden konnte. Black hatte zuvor den ersten klinisch anwendbaren und heute noch eingesetzten Beta-Rezeptoren-Blocker entwickelt, das Propranolol. Propranolol blockiert einen Teil der Wirkung der Katecholamine. Die Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) wirken an Alpha- und Beta-Rezeptoren. Propranolol jedoch blockiert (antagonisiert) nur die Wirkung der Katecholamine an den Beta-Rezeptoren. Damit ist in Propranolol erstmals gezielt das Prinzip des selektiven Rezeptor-Antagonisten verwirklicht worden, ein vorher nicht beachtetes Prinzip, das noch zur Entwicklung vieler weiterer Arzneimittel führen sollte.

James Black postulierte, dass auch Histamin seine Wirkung über mehr als einen Histamin-Rezeptor ausübt. Er vermutete, dass die Stimulation der Magensäuresekretion über einen anderen Histamin-Rezeptor vermittelt wird, als die schon bekannte durch Histamin hervorgerufene allergische Reaktion. Um das zu zeigen, musste Black zunächst Substanzen entwickeln, die den von ihm vermuteten zweiten Histamin-Rezeptor selektiv blockieren. Black orientierte sich dabei an der chemischen Struktur des Histamins und synthetisierte eine Reihe von Substanzen, die dem Histamin ähnelten (s. Abbildung 21).

Als medikamentöse Behandlung ist durchaus schon die vor fast 200 Jahren ausgesprochene Empfehlung anzusehen, beim Magen-Geschwür Milch zu trinken. Milch puffert die Magensäure ab und lindert die Beschwerden. Fast genauso alt wie die Milchtherapie ist die Gabe von Bismutsalzen, die damals noch Wismutsalze hießen (Sournia et al. 2001). Bismutsalze haben in den vergangenen Jahren als Mittel der zweiten Wahl zur Eradikation von *Helicobacter pylori* eine Renaissance erlebt. Sie unterstützen durch ihre antibiotische Wirkung gegen *Helicobacter pylori* das Abheilen von Ulzera.

Um die Säure zu puffern wurde eine Vielzahl von Antazida entwickelt, vom Natriumbicarbonat, das als „Bullrich-Salz“ immer noch in vielen Hausapotheken zu finden ist, bis zu den Antazida im eigentlichen Sinne, den Magnesium- und Aluminiumsalzen, die die Säure im Magen binden. Die Antazida waren durchaus wirksam, mussten aber mehrmals täglich in größeren Mengen eingenommen wer-

Histamin ist nicht nur an Allergien beteiligt, sondern auch ein wichtiger Stimulus für die Säuresekretion im Magen.

Hochselektiv wirkende Arzneimittel werden zum wichtigen innovativen Prinzip.

James Black vermutet eine spezielle Histamin-Bindungsstelle für die Säureproduktion im Magen. Daraufhin entwickelt er die bis dahin wirksamsten Arzneimittel zur Hemmung der Säuresekretion.

den. Neben vielen anderen Medikamenten wurde auch Atropin versucht, das die Magensäuresekretion zwar hemmte, aber leider viele unangenehme Nebenwirkungen hat, wie beispielsweise Mundtrockenheit oder Herzrasen. Eine bessere Verträglichkeit erhoffte man sich vom Pirenzepin, das genau wie Atropin wirkt, bei dem sich die Wirkung aber weitgehend auf den Magen beschränkt. Die ersten Studien zur Wirksamkeit von Pirenzepin wurden in den 70er Jahren veröffentlicht (z. B. Gasbarrini et al. 1979). Pirenzepin hatte aber kaum Gelegenheit, sich noch Lorbeeren zu verdienen, denn gleichzeitig war ein Medikament mit einem völlig neuen Wirkungsprinzip entwickelt worden, nämlich der erste H₂-Antagonist Cimetidin.

Es ist nicht übertrieben, die Entwicklung der H₂-Antagonisten und den einige Jahre später folgenden Protonenpumpen-Hemmern als Revolution zu bezeichnen. Schließlich wurde die Behandlung der Magen-Darm-Geschwüre noch einmal auf den Kopf gestellt, nachdem der Keim *Helicobacter pylori* als häufigste Ursache der Geschwüre entdeckt worden war. Die nur eine Woche dauernde Eradikationstherapie, die neben den Protonenpumpen-Hemmern noch Antibiotika einschließt, bedeutet für viele Patienten eine dauerhafte Heilung von Magen-Darm-Geschwüren, während alle bis dahin gebräuchlichen Medikamente meist nicht verhindern konnten, dass das Geschwür erneut auftrat.

Black und seine Mitarbeiter hatten Erfolg und stellten 1972 den ersten selektiv am H₂-Rezeptor angreifenden Wirkstoff vor, den H₂-Antagonisten Burimamid. Allerdings konnte Burimamid nicht als Tablette gegeben werden, weshalb ein weiterer Wirkstoff entwickelt wurde, das Metiamid. Das Metiamid führte auch tatsächlich zu einer Heilung von Magen-Darm-Geschwüren, doch leider verursachte es in seltenen Fällen lebensgefährliche Blutbildveränderungen (Agranulozytose). Schließlich gelang es Black 1975, einen weiteren H₂-Antagonisten zu entwickeln, das Cimetidin. Dieses war genauso wirksam wie Metiamid, führte aber nicht zu gefährlichen Nebenwirkungen.

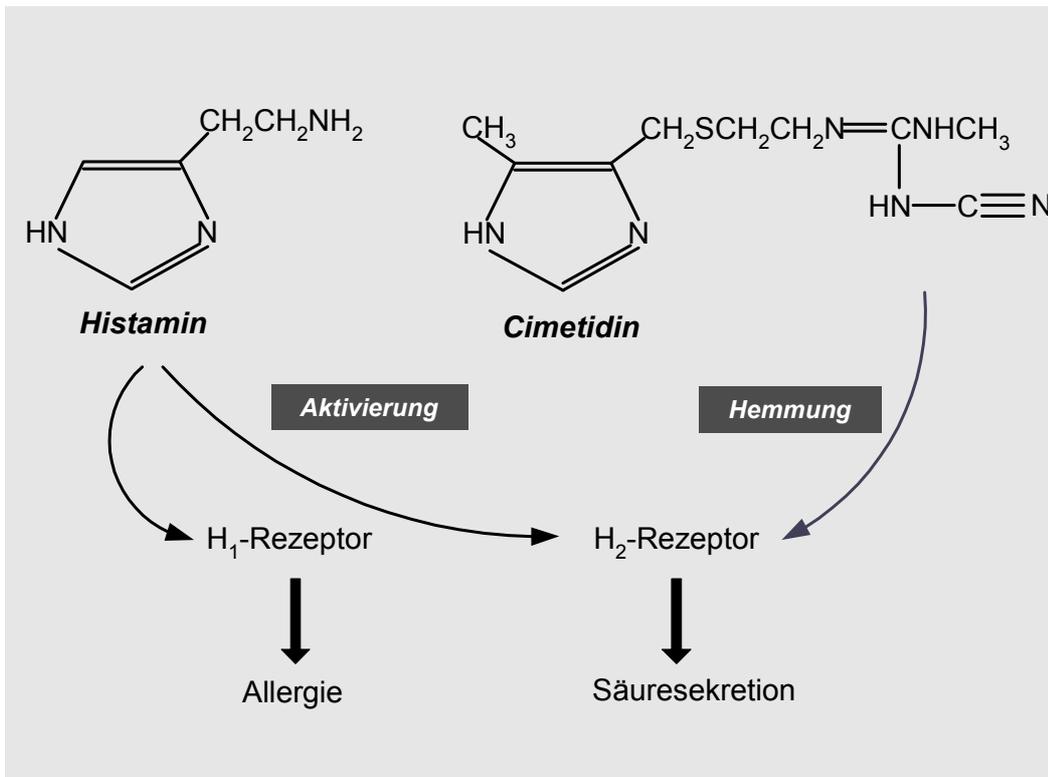
Die H₂-Antagonisten helfen auch, die Funktion des Histamins besser zu verstehen.

Black hat mit seinen Arbeiten nicht nur einer völlig neuen Therapie von Magen-Darm-Geschwüren den Weg bereitet, sondern den Wissenschaftlern außerdem Werkzeuge in die Hand gegeben, mit denen sich die Funktion der H₂-Rezeptoren im Organismus untersuchen ließ. James Black, inzwischen zum Sir geadelt, erhielt 1988 für seine Beiträge zur Entwicklung neuartiger Arzneimittel zusammen mit Gertrude Elion und George Hitchings den Nobelpreis für Medizin (Nobel-Komitee 1988; Molinder 1994).

Cimetidin steht seit 1976 für die Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren zur Verfügung. Im Jahr 1981 wurde das Ranitidin als weiterer H₂-Antagonist eingeführt. Es stellte eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Cimetidin dar, denn es zeigte weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und fiel durch weniger Nebenwirkungen auf. Daher hat Ranitidin inzwischen das Cimetidin als Standardtherapeutikum abgelöst. Als weitere H₂-Antagonisten folgten noch Famotidin (1986) sowie Nizatidin und Roxatidin (1989). Die H₂-Antagonisten wurden – sozusagen ohne eigenes Verschulden – in den 90er Jahren von den neu auf-

auftauchenden Protonenpumpen-Hemmern aus ihrer Hauptrolle bei der Therapie von Magen-Darm-Geschwüren verdrängt.

Abbildung 21: Der Botenstoff Histamin und sein Hemmstoff, der Histamin-Antagonist Cimetidin, weisen große Ähnlichkeit auf. Histamin bindet an alle Histamin-Rezeptoren und aktiviert sie. Bei Bindung an H_1 -Rezeptoren setzt Histamin allergische Prozesse in Gang, bei Bindung an H_2 -Rezeptoren stimuliert es die Magensäuresekretion. Cimetidin dagegen bindet selektiv nur an den H_2 -Rezeptor und blockiert ihn für die Histaminwirkung.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Nie ließ sich die Säuresekretion des Magens durch Medikamente so effektiv hemmen wie durch H_2 -Antagonisten. Aber sie sollten bald Konkurrenz durch eine noch effektivere Wirkstoffklasse bekommen. Die Entdeckung der Protonenpumpen-Hemmer verlief nicht so zielgerichtet wie die der H_2 -Antagonisten. Nach Angaben des Herstellers wurde ab 1971 die Substanz CMN 131 näher untersucht, die eine säuresekreptionshemmende Wirkung hatte. Aus CMN 131 wurden 1974 das Timoprazol und 1976 das Picoprazol entwickelt, beide bezeichnet der Chemiker als „substituierte Benzimidazole“. Für Picoprazol wurde 1981 gezeigt, dass es die Protonenpumpe im Magen hemmt (Fellenius et al. 1981). Die Protonenpumpe oder H^+/K^+ -ATPase ist eine spezielle Proteinstruktur der Parietalzellen des Magens. Dieses Protein transportiert H^+ -Ionen (Protonen) im Austausch gegen Kalium-Ionen aus der Zelle hinaus. Außerhalb der Zelle treffen die Protonen auf Chlo-

Mit den Protonenpumpen-Hemmern wurden noch spezifischer wirkende Arzneimittel zur Hemmung der Säureproduktion entwickelt.

rid und verbinden sich mit ihm zu Salzsäure. Die Protonenpumpe war erst wenige Jahre zuvor beim Menschen entdeckt und charakterisiert worden (z. B. Saccomani et al. 1979). Das Picoprazol hatte den Nachteil, dass es als unerwünschte Wirkung die Schilddrüsenfunktion hemmte. Nachfolger des Picoprazols wurde das 1978 entwickelte Omeprazol, ebenfalls ein substituiertes Benzimidazol. Klinische Studien zeigten, dass Omeprazol in der Lage war, Magen-Darm-Geschwüre abheilen zu lassen (z. B. Gustavsson et al. 1983).

Omeprazol, der erste Protonenpumpen-Hemmer, war kaum zu verbessern.

Omeprazol wurde 1989 in Deutschland eingeführt. Dem Omeprazol folgten die Protonenpumpen-Hemmer Pantoprazol und Lansoprazol (1993), Rabeprazol (1998) und Esomeprazol (2001). Omeprazol ist ein Gemisch (Razemat) aus sogenannten Stereo-Isomeren. Stereo-Isomere haben zwar die gleiche chemische Formel, sind jedoch räumlich unterschiedlich ausgerichtet und können unterschiedliche Wirkungen haben. Das Esomeprazol ist ein Isomer des Omeprazols, nämlich das S-Omeprazol und ist nach bisherigen Ergebnissen bei der Behandlung der Refluxkrankheit dem Omeprazol überlegen (z. B. Lind et al. 2000). Im Übrigen können die Protonenpumpen-Hemmer wahrscheinlich gleichberechtigt abhängig von den individuellen Gegebenheiten eingesetzt werden. Beispielsweise führt Pantoprazol nicht zu Wechselwirkungen mit den Arzneimitteln Phenytoin und Diazepam, was für bestimmte Patientengruppen von Vorteil ist (Scholz & Schwabe 2000).

4.4.2 Arzneimittel zur Eradikation von *Helicobacter pylori*

Auch die Eradikation von *Helicobacter pylori* gelingt mit Protonenpumpen-Hemmern rascher und effektiver.

Für die Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* mussten keine speziellen Arzneimittel entwickelt werden, allerdings musste aus den vorhandenen Mitteln die richtige Kombination zusammengestellt werden, und im Hinblick auf die Eradikation wurden die Protonenpumpen-Hemmer genau im richtigen Moment eingeführt. Die Protonenpumpen-Hemmer sind zur Eradikation des Bakteriums aus zwei Gründen notwendig: Erstens bewirken die Protonenpumpen-Hemmer ein vermindertes Wachstum von *Helicobacter pylori*. Zweitens verbessern die Protonenpumpen-Hemmer durch die Anhebung des pH-Werts im Magen die Wirkung der gleichzeitig verabreichten Antibiotika. Dies ist ein ganz entscheidender Punkt, denn es gibt eine Reihe von Arzneimitteln, die durch die Magensäure zerstört und damit unwirksam werden. Schließlich standen auch die schon seit langem bekannten Bismutsalze für die Eradikationstherapie zur Verfügung.

Auch die Weiterentwicklung der Makrolid-Antibiotika half bei der Behandlung der Infektion mit *Helicobacter pylori*.

Ein Gewinn für die Eradikation von *Helicobacter pylori* war auch die Weiterentwicklung der Makrolid-Antibiotika: Das 1991 eingeführte Clarithromycin hat sich bei der Eradikationstherapie besonders bewährt. Bis 1990 war Erythromycin das einzige Makrolid-Antibiotikum, das trotz einer relativ guten Verträglichkeit eine Art Mauerblümchen unter den Antibiotika war und lediglich bei Infektionen durch Legionellen-Bakterien (Legionellen führen zu einer Lungenentzündung, der „Legionärskrankheit“) das Mittel der ersten Wahl war und ist. Ab 1990 wurden neue halbsynthetische Makrolid-Antibiotika eingeführt (Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin), die gegen viele bakterielle Erreger besser wirkten als

Erythromycin. Auch gegen *Helicobacter pylori* erwies sich Clarithromycin verglichen mit Erythromycin als besser wirksam. Zudem wird die Wirkung von Clarithromycin durch ein saures Milieu – wie beispielsweise im Magen – weniger stark beeinträchtigt.

4.4.3 Prostaglandin-Analoga

Prostaglandine sind Gewebshormone, sogenannte Autacoide. Sie können prinzipiell von allen Geweben des Körpers hergestellt werden. Prostaglandine wirken nach ihrer Freisetzung in der Regel nur lokal. Prostaglandine, die im Magen freigesetzt werden, wirken also nur im Magen und nicht an der Gebärmutter oder der Niere. Es gibt verschiedene Prostaglandine, die der Organismus erzeugen kann, und es gibt verschiedene Prostaglandin-Bindungsstellen (Rezeptoren) auf den Zellen. Entsprechend vielfältig und komplex ist auch die Wirkung der Prostaglandine: Sie können beispielsweise Fieber erzeugen, am Darm zu Durchfall führen, an der Gebärmutter Wehen auslösen, und sie spielen eine wichtige Rolle für die Nierenfunktion. Außerdem fungieren Prostaglandine als Entzündungsbotsstoffe. Am Magen haben die Prostaglandine E und I eine Schutzfunktion, indem sie die Säuresekretion hemmen und die Sekretion von Magenschleim fördern.

Einen Hinweis darauf, dass Prostaglandine auch am Magen eine Wirkung entfalten, gaben die unerwünschten Wirkungen der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR, z. B. Acetylsalicylsäure). Diese Wirkstoffe hemmen nämlich die Synthese der Prostaglandine, und eine typische und häufige Nebenwirkung der NSAR sind Magenbeschwerden bis hin zum blutenden Magen-Geschwür. Im Tierversuch konnten Prostaglandine die Magenschleimhaut vor einer Geschwürsbildung schützen (Hardman & Limbird 1996). Prostaglandine sind aber so, wie sie natürlicherweise vorkommen, als Arzneimittel ungeeignet, denn sie können nur injiziert werden, führen dann zu vielen unerwünschten Wirkungen und werden innerhalb von Minuten vom Körper inaktiviert. Mit der Entwicklung von Misoprostol, einem synthetischen Stoff, der dem Prostaglandin E ähnelt, gelang es, die genannten Hindernisse zu überwinden (Collins et al. 1985).

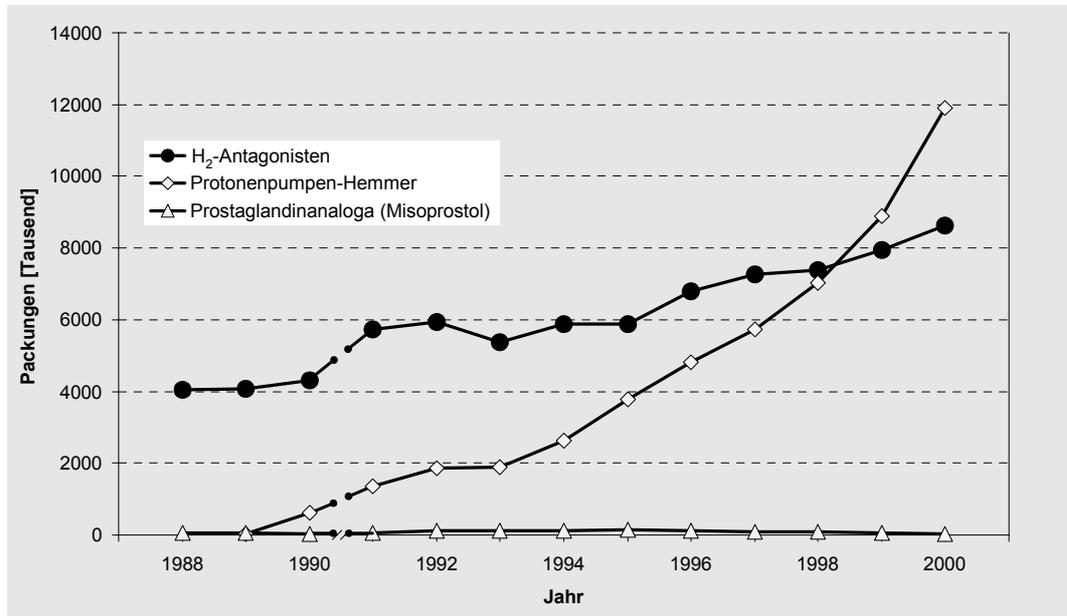
4.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren

Wie in Abbildung 22 gezeigt, hat sich die Zahl der verordneten Packungen an H₂-Antagonisten im betrachteten Zeitraum verdoppelt. Die Protonenpumpen-Hemmer konnten einen steilen Anstieg verzeichnen, der auch weiterhin ungebrochen scheint. Das Prostaglandin-Analogon Misoprostol dagegen hat nur einen geringen Anteil an den Verordnungen, der zudem seit Mitte der 90er Jahre rückläufig ist.

Prostaglandine haben vielfältige Funktionen im Organismus. Sie schützen z. B. die Magenschleimhaut.

Die Nebenwirkungen von Rheuma- und Schmerzmitteln führten zur Entdeckung eines neuen therapeutischen Prinzips.

Abbildung 22: Abgesetzte Packungen von Arzneimitteln gegen Magen-Darm-Geschwüre in Deutschland von 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Der Nutzen innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren ist unbestritten. Mit Einführung der H₂-Antagonisten begann eine völlig neue Ära in der Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren. Im Folgenden sollen Nutzen und Kosten für die einzelnen Medikamentengruppen behandelt werden.

4.5.1 H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer

Mit den H₂-Antagonisten war – verglichen mit den bis dahin verfügbaren Therapien – erstmals eine effektivere, verträglichere und rascher wirkende Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren möglich. Die Effektivität war so gut, dass chirurgische Eingriffe aufgrund von Magen-Darm-Geschwüren drastisch zurückgingen (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Auswirkungen der Einführung des H₂-Blockers Cimetidin: Zwei Beispiele aus Kliniken in Deutschland und Irland

Untersuchung	Rückgang der untersuchten Parameter bezüglich Magen-Darm-Geschwüre	
Regionales Krankenhaus in Deutschland: Auswertung der Daten 5 Jahre vor und nach Einführung von Cimetidin. <i>(Z Gastroenterol (1983) 21:585-592)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • OPs gesamt • OPs geplant • OPs wegen Komplikationen • Mortalität 	<p>35%</p> <p>51%</p> <p>9%</p> <p>5%</p>
5 Krankenhäuser in Nordirland: Vergleich der Daten vor (1972-1976) und nach (1977-1980) Einführung von Cimetidin <i>(Eur J Clin Pharmacol (1983) 24:435-440)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen gesamt • OPs gesamt 	<p>10%</p> <p>47%</p>

Quelle: IGES nach Rohner et al. (1983); O'Connor et al. (1983)

Am deutlichsten gingen geplante Operationen wegen Magen-Darm-Geschwüren zurück, beispielsweise die Magen-Teilentfernung. Die Anzahl der Operationen wegen Komplikationen durch Magen-Darm-Geschwüre verminderte sich weniger deutlich, und auch die Sterblichkeit infolge von Operationen ging nur wenig zurück. Die Sterblichkeit durch Magen-Darm-Geschwüre ist durch die Einführung der neuen Medikamente nicht dramatisch gesenkt worden. Wie unter Abschnitt 4.2.2 erläutert, war schon vor Einführung von Cimetidin eine zurückgehende Sterbeziffer für Magen-Darm-Geschwüre zu verzeichnen. Eine retrospektive Studie von 1974 bis 1992 kam zu dem Ergebnis, dass nach Einführung der H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer die Inzidenz von Zwölffingerdarm-Geschwür-Durchbrüchen deutlich zurückging. Außerdem nahm nach Einführung der neuen Arzneimittel der Anteil alter und schwerkranker Patienten an dieser Komplikation zu (Hermansson et al. 1997). Dies lässt die Vermutung zu, dass eine Verschiebung der Komplikationen auf höhere Lebensalter stattfand.

Die H₂-Antagonisten stellten auch einen Gewinn an Lebensqualität für die Patienten dar, denn mit den neuen Arzneimitteln verschwanden die Schmerzen schneller. Außerdem war keine Operation mehr nötig, wenn das Geschwür zurückkehrte, denn es konnte dann erneut medikamentös behandelt werden. Die häufig unangenehmen und bei vielen Patienten ein Leben lang anhaltenden Nachwirkungen der Operation gehörten der Vergangenheit an.

Durch H₂-Antagonisten ging die Häufigkeit von Operationen wegen Magen-Darm-Geschwüren drastisch zurück.

Auch die Lebensqualität wird durch H₂-Antagonisten verbessert.

H₂-Antagonisten führen selten zu Nebenwirkungen.

Die H₂-Antagonisten entpuppten sich als erstaunlich gut verträgliche Arzneimittel, was sicher zu ihrer Akzeptanz bei Ärzten und Patienten beitrug. Unerwünschte Wirkungen traten bei dem zuerst eingeführten Cimetidin bei etwa 3% der behandelten Patienten auf (Hardman & Limbird 1996). Bei den nach Cimetidin eingeführten H₂-Antagonisten waren unerwünschte Wirkungen noch seltener (unter 1%).

Im Vergleich zu den bis dahin üblichen Therapien erwiesen sich H₂-Antagonisten als kostengünstiger.

Neben all diesen positiven Auswirkungen auf Gesundheit und Lebensqualität der Patienten, erwiesen sich die H₂-Antagonisten auch als kostensenkend: Eine französische Studie verglich die Kosten einer Dauertherapie von Ranitidin mit einer Plazebo-Medikation. Die Behandlung mit Ranitidin erwies sich als kostengünstiger sowohl für die Volkswirtschaft als auch für das Gesundheitssystem: Der Gemeinschaft entstanden für die Behandlung mit Ranitidin Kosten in Höhe von FF 2.031 im Vergleich zu FF 2.823 bei der Plazebo-Gabe. Das französische Gesundheitssystem bezahlte für jeden mit Ranitidin behandelten Patienten nur FF 1.541, während es für jeden mit Plazebo behandelten Patienten FF 2.426 aufwenden musste. Die Mehrkosten in der Plazebo-Gruppe waren hauptsächlich auf Komplikationen und Klinikaufenthalte zurückzuführen (Ruszniewski et al. 1992). Für die H₂-Antagonisten sind im Vergleich zu den Protonenpumpen-Hemmern sehr viel weniger pharmako-ökonomische Studien durchgeführt worden. Möglicherweise hängt das mit der guten Wirksamkeit der H₂-Antagonisten zusammen, die weitere Untersuchungen im Vergleich zur bis dahin üblichen Behandlung unethisch erscheinen ließen.

Die Protonenpumpen-Hemmer können die Säuresekretion komplett unterbinden.

Die den H₂-Antagonisten folgenden Protonenpumpen-Hemmer stellten keine grundsätzliche Neuerung der Therapie dar. Aber sie greifen so direkt an der Säuresekretion im Magen an, dass wirkungsvollere Mittel kaum vorstellbar sind. Mit den Protonenpumpen-Hemmern lässt sich bei entsprechender Dosierung die Magensäuresekretion komplett hemmen, während die H₂-Antagonisten aufgrund ihrer indirekten Wirkung maximal 90% der Magensäuresekretion unterbinden können. Protonenpumpen-Hemmer wirken zudem sehr spezifisch, was zu einer sehr guten Verträglichkeit dieser Arzneimittel führt. Anfangs durften Protonenpumpen-Hemmer nur für maximal sechs Wochen verabreicht werden, weil die Auswirkungen einer Dauertherapie noch unbekannt waren. Diese Bedenken erwiesen sich aber als unbegründet.

Protonenpumpen-Hemmer sind noch wirksamer als H₂-Antagonisten und sehr gut verträglich.

Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrungen bei seiner Einführung sollte das Omeprazol – genau wie die folgenden Protonenpumpen-Hemmer – anfangs nur dann eingesetzt werden, wenn H₂-Antagonisten ohne Wirkung blieben oder nicht vertragen wurden. Doch schon bald wurden Protonenpumpen-Hemmer wegen ihrer überlegenen Wirkung zu Mitteln der ersten Wahl bei der Reflux-Krankheit und beim Zollinger-Ellison-Syndrom. Auch für Magen-Darm-Geschwüre gelten heute die Protonenpumpen-Hemmer als Mittel der ersten Wahl. Insgesamt erwiesen sich die Protonenpumpen-Hemmer verglichen mit den H₂-Antagonisten bei ähnlich guter Verträglichkeit als besser und schneller wirksam. Auch bei der Magenschutztherapie während einer Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika sind die Protonenpumpen-Hemmer wirksamer als H₂-Antagonisten und ver-

träglich als Misoprostol. (Blum et al. 1998). Ebenso vermindert Omeprazol die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Blutung nach endoskopischer Behandlung eines blutenden Geschwürs (Sung et al. 2000).

4.5.2 Arzneimittel zur Eradikation von *Helicobacter pylori*

Die Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* als die häufigste Ursache von Magen-Darm-Geschwüren führte zu einem grundlegenden Wandel der Behandlung. Zwar kann ein Magen-Darm-Geschwür mit H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmern erfolgreich behandelt werden, aber in vielen Fällen ist nicht zu verhindern, dass es wieder auftritt. Dies wurde mit der Eradikationstherapie anders. Die Behandlung rezidivierender Magen-Darm-Geschwüre mit H₂-Antagonisten oder Protonenpumpen-Hemmern ist eine symptomatische Therapie. Die Eradikation von *Helicobacter pylori* dagegen stellt eine kausale Therapie dar, die in vielen Fällen zu einer Heilung der Ulkuskrankheit führt: Wenn die Eradikation erfolgreich war, treten bei weniger als 10% der Patienten innerhalb von 5 Jahren Rezidive auf – was ein besseres Ergebnis als nach chirurgischer Therapie ist (AkdÄ 2000).

Die Eradikationstherapie führt bei richtiger Indikation außerdem zu einer Kostensenkung. Diese mögliche Kostensenkung wurde anfangs kontrovers diskutiert, ist aber inzwischen allgemein anerkannt, denn sie wurde durch Untersuchungen belegt. Ein anschauliches Beispiel dafür gibt Tabelle 10.

Nach Schätzungen könnten in Deutschland durch die Eradikationstherapie 3,12 Milliarden Euro an direkten medizinischen Kosten und 6,14 Milliarden Euro an indirekten Kosten (z. B. Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Berentung) gespart werden. Dem stünden knapp 1 Milliarde Euro an Kosten für die Eradikationstherapie gegenüber (Oberender & Rösch 1997).

Die derzeit bevorzugte Eradikationstherapie („Französische“ Tripeltherapie: Protonenpumpen-Hemmer plus Clarithromycin plus Amoxicillin für 7 Tage) ist zu 90% erfolgreich, sodass sich *Helicobacter pylori* nach Ende der Therapie nicht mehr nachweisen lässt. Die „französische“ Tripeltherapie ruft bei bis zu 30% der behandelten Patienten Nebenwirkungen hervor, die überwiegend durch die Antibiotika verursacht sind. Dabei handelt es sich in den allermeisten Fällen um milde Nebenwirkungen in Form von Magen-Darm-Beschwerden, und weniger als 5% der behandelten Patienten brechen die Behandlung deshalb vorzeitig ab (Caspary et al. 1996). Die Einnahme der Arzneimittel ist für viele Patienten kompliziert, denn sie müssen zweimal täglich aus drei verschiedenen Packungen die Tabletten entnehmen. Das Auslassen oder Vergessen einzelner Tabletten kann den Therapieerfolg deutlich beeinträchtigen. Inzwischen gibt es die Arzneimittel zur Eradikation in einer speziellen Kombipackung, die den Patienten die Einnahme und damit die Therapietreue erleichtern soll (Hoc 2001).

Mit der Eradikation von *Helicobacter pylori* ist in vielen Fällen eine wirkliche Heilung von Magen-Darm-Geschwüren möglich.

Durch die Eradikationstherapie können direkte medizinische und indirekte Kosten eingespart werden.

Neue Kombinationspackungen können den Patienten das komplizierte Therapieschema erleichtern.

Tabelle 10: Vergleich einer Eradikationstherapie mit konventionellen Behandlungen bei Zwölffingerdarm-Geschwür. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit aktivem Zwölffingerdarm-Geschwür bei positivem Nachweis von *Helicobacter pylori*. Nach der Behandlung folgte eine monatliche Befragung für 1 Jahr, und der klinische Erfolg wurde 4 und 6 Wochen sowie 1 Jahr nach der Therapie bewertet.

Parameter	Gruppe 1: Eradikation (Omeprazol plus Clarithromycin)	Gruppe 2: Konventionell A (Omeprazol)	Gruppe 3: Konventionell B (Ranitidin)
Probanden	243	248	236
Durchgeführte Endoskopien	28	76	71
Probanden mit zusätzlicher Therapie wegen Ulkusbeschwerden	118	180	168
Arztbesuche	83	135	161
Klinikaufenthalte	0	5	6
Dauer der Klinikaufenthalte	entf.	24	37
Mehrkosten gegenüber Gruppe 1	entf.	547 \$	835 \$

Quelle: IGES nach Sonnenberg et al. (1998)

4.5.3 Prostaglandin-Analoga

Die Prostaglandin-Analoga stellen die Umsetzung eines theoretischen Konzepts in wirksame Arzneimittel dar.

Das Prostaglandin-Analogen Misoprostol ist ein Beispiel dafür, wie ein theoretischer Ansatz zur erfolgreichen Entwicklung eines wirksamen Medikamentes führt, dessen Anwendbarkeit und Akzeptanz für die vorgesehene Indikation aber an den unerwünschten Wirkungen scheitert. Misoprostol wirkt der Entstehung von Magen-Darm-Geschwüren durch nicht-steroidale Antirheumatika entgegen, doch hat sich für diese Indikation Omeprazol als wirksamer und verträglicher erwiesen (Blum et al. 1998).

Der größte Nachteil von Misoprostol liegt in seinen häufigen unerwünschten Wirkungen. Es führt bei bis zu 30% der Patienten zu Durchfall. Bauchkrämpfe sind ebenfalls eine typische Erscheinung (Hardman & Limbird 1996). Frauen dürfen Misoprostol als Magenschutzmittel nur einnehmen, wenn sie nicht schwanger sind und bei ihnen ein sicherer Verhütungsschutz besteht, denn Misoprostol kann zu einer Fehlgeburt führen. Zu den Hauptindikationen von Misoprostol zählen daher inzwischen auch die Einleitung einer Abtreibung bzw. die Geburtsvorbereitung.

Die häufigen Nebenwirkungen verhindern einen erfolgreichen Einsatz der Prostaglandin-Analoga bei Magen-Darm-Geschwüren.

4.6 Perspektiven für die Zukunft

An den Arzneimitteln zur Hemmung der Säuresekretion – H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmern – lässt sich nach heutigem Wissensstand kaum noch etwas verbessern: Es sind hochwirksame, gut verträgliche und damit sichere Arzneimittel.

Anders sieht es bei der Eradikationstherapie aus (Caspary et al. 1996). Hier sind die Antibiotika-Komponenten verbesserungsbedürftig. Die Erfolgsrate der Eradikation sollte noch weiter gesteigert werden, sodass sie deutlich über 90% liegt. Es können in Zukunft auch Resistenzprobleme auftreten, und die derzeitige Standardtherapie könnte ihre Wirkung verlieren. Darum sollten rechtzeitig wirksame und verträgliche Antibiotika zur Verfügung stehen. Problematisch ist außerdem, dass heute Breitband-Antibiotika (Antibiotika, die gegen viele verschiedene Keime wirken) zur Behandlung einer Infektion mit einem einzigen Keim eingesetzt werden. Wünschenswert wären Antibiotika, die gezielt gegen *Helicobacter pylori* wirken, was wahrscheinlich auch die Verträglichkeit solcher Arzneimittel verbessern würde.

Für die Eradikation von *Helicobacter pylori* sind weitere und spezifischer wirkende Antibiotika erforderlich.

Eine weitere Option stellt möglicherweise eine Impfung gegen *Helicobacter pylori* dar. Diese erscheint prinzipiell möglich, aber es ist nicht absehbar, wann ein wirksamer Impfstoff zur Anwendung beim Menschen zur Verfügung stehen wird. In den Industrieländern wird allerdings die Prävalenz von *Helicobacter pylori* auch ohne Impfung zurückgehen, zumindest in den Anteilen der Bevölkerung, bei denen Risikofaktoren für eine Infektion mit *Helicobacter pylori* entfallen (beispielsweise beengte Wohnverhältnisse in der Kindheit). Die Eradikationstherapie könnte den Rückgang von *Helicobacter pylori* und damit auch von Magen-Darm-Geschwüren beschleunigen. Ganz ausrotten lassen sich Magen-Darm-Geschwüre wahrscheinlich nicht, denn bei 15 bis 20% der Patienten mit Magen-Geschwüren und immerhin noch bei 5% der Patienten mit Zwölffingerdarm-Geschwüren lässt sich *Helicobacter pylori* nicht nachweisen. Diese Menschen werden vorerst weiter auf H₂-Antagonisten und Protonenpumpen-Hemmer angewiesen sein.

Eine Impfung gegen *Helicobacter pylori* erscheint nicht unwahrscheinlich.

4.7 Literatur und Quellen

- AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hrsg.) (2000) Arzneiverordnungen: Ratschläge für Ärzte und Studierende. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H (2001) Helicobacter pylori infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 96:1014-1018
- Blum AL, Bolten WW, Labenz J, Stolte M, Rösch W (1998) Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. *Deutsches Ärzteblatt* 95:A348-A354
- Braun L (1991) Incidence of ulcer disease among patients of the Detmold Surgical Clinic 1949-1989. *Zentralbl Chir* 116:551-558
- Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P (1996) Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection in the western part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:47-52
- Caspary WF, Arnold R, Bayerdorffer E, Behrens R, Birkner B, Braden B, Domschke W, Labenz J, Koletzko S, Malfertheiner P, Menge H, Rosch W, Schepp W, Strauch M, Stolte M (1996) Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 34:392-401
- Collins PW, Pappo R, Dajani EZ (1985) Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig Dis Sci* 30 (Suppl.):114S-117S
- European Helicobacter Study Group (2000) Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection (The Maastricht 2-2000 Consensus Report)
- Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjostrand SE, Wallmark B (1981) Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺)ATPase. *Nature* 290:159-161
- Gasbarrini G, Giorgi-Conciato M, D'Anchino M, Di Tommaso B, Pesa O, Sollecito A, Cifani G (1979) Pirenzepine in the treatment of benign gastroduodenal diseases. A double-blind controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 57:25-31
- Gustavsson S, Adami HO, Loof L, Nyberg A, Nyren O (1983) Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole: double-blind dose-comparative trial. *Lancet* 16:124-125
- Hardman JG, Limbird LE (1996) Goodman's & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York u. a.
- Heberer G, Köle W, Tscherne H (Hrsg.) (1983) Chirurgie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

- Hermansson M, Stael von Holstein C, Zilling T (1997) Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H₂-receptor blockers and proton pump inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 32:523-529
- Hoc S (2001) Kombipackung soll Compliance verbessern. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A555
- Lam SK (1993) Epidemiology and genetics of peptic ulcer. *Gastroenterol Jpn* 28 Suppl. 5:145-157
- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC (2000) Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 343:310-316
- Leiß O (2001) Helicobacterisierung psychosomatischer Konzepte? *Deutsches Ärzteblatt* 98:A886-890
- Lind T, Rydberg L, Kyleback A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Rohss K (2000) Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14:861-867
- Malanoski GJ, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr (1993) Effect of pH variation on the susceptibility of *Helicobacter pylori* to three macrolide antimicrobial agents and temafloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:131-133
- Malfertheimer P, Bayerdörffer E, Labenz J, Rösch W (1997) Therapie bei peptischem Ulkus. *Deutsches Ärzteblatt* 94:A833-A839
- Manousos ON, Zografos A, Nicolaou A, Scandalis N, Kalogerakou-Ioannidi E (1978) A double-blind study of cimetidine in patients with duodenal or gastric ulcer in Greece. *J Int Med Res* 6:381-383
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ (1985) Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 142:436-439
- Marshall BJ, Warren JR (1984) Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 16:1311-1315
- Molinder HK (1994) The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. *J Clin Gastroenterol* 19:248-254
- Nobel Komitee am Karolinska Institut, Presseerklärung vom 17.10.1988: The 1988 Nobel prize in physiology or medicine
- Oberender P, Rösch W (1997) Ökonomisches Einsparpotential bei Ulkuserkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 94:A831-A832
- O'Connor PC, Griffiths K, Shanks RG (1983) Trends in peptic ulcer related diseases from 1972 to 1980. Hospital activity analysis data and general practice cimetidine prescribing levels. *Eur J Clin Pharmacol* 24:435-440

- Rohner HG, Blomer A, Echterhoff HM, Gugler R (1983) Surgical treatment of ulcer disease 5 years before and after the introduction of cimetidine. *Z Gastroenterol* 21:585-592
- Rothenbacher D, Bode G, Gonser T, Adler G, Brenner H (2001) Helicobacter-pylori-Infektion bei Kindern: Ausgewählte Ergebnisse der Ulmer Studien zu Prävalenz, Übertragung und Auswirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A986-A989
- Ruszniewski P, Levy E, Mignon M (1992) Economic analysis of maintenance treatment with ranitidine 150 mg in duodenal ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(11):842-847
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) Taschenbuch der Arzneimitteltherapie. Urban & Fischer, München und Jena, Govi-Verlag, Eschborn 2000
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (1996) Helicobacter pylori – eradication therapy in dyspeptic disease
- Sonnenberg A, Fritsch A (1983) Changing mortality of peptic ulcer disease in Germany. *Gastroenterology* 84:1553-1557
- Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS (1998) Cost savings in duodenal ulcer therapy through Helicobacter pylori eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. *Arch Intern Med* 158:852-860
- Sonnenberg A, Sonnenberg GS, Wirths W (1987) Historic changes of occupational work load and mortality from peptic ulcer in Germany. *J Occup Med* 29:756-761
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek Bd. 53, Directmedia Berlin
- Statistisches Bundesamt, Robert-Koch-Institut (2002) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de vom 03.01.2002
- Weihrauch TR (Hrsg.) (1998) Wolff/Weihrauch: Internistische Therapie 98/99. Urban & Schwarzenberg, München

5 Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)

Durch eine intensivierete Insulintherapie kann das Auftreten und Fortschreiten von Spät komplikationen des Diabetes mellitus effektiv vermindert werden. Neue technische Hilfsmittel wie z. B. Insulin-Pens erleichtern die Durchführung anspruchsvoller Therapiekonzepte, weil sie die Therapietreue der Patienten erhöhen. Die Einführung des gentechnisch hergestellten Humaninsulins bedeutet eine gesicherte Insulinversorgung bei steigendem Bedarf. Sogenannte Insulin-Analoga ermöglichen eine noch individuellere und komfortablere Therapie. Weitere Innovationen werden in naher Zukunft zur Verfügung stehen wie z. B. das inhalierbare Insulin.

- *Diabetes mellitus tritt in zwei Formen auf: Der Typ 1 ist immer insulinpflichtig, bei Typ 2 muss erst nach Versagen anderer Therapien Insulin eingesetzt werden. Es wird geschätzt, dass in Deutschland 800.000 bis eine Million Menschen täglich Insulin spritzen.*
- *Bis zur Entdeckung des Insulins und der ersten erfolgreichen Anwendung im Jahr 1923 war der Typ-1-Diabetes eine rasch tödlich verlaufende Erkrankung.*
- *Insulin wurde lange Zeit aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen und Rindern gewonnen. 1983 wurde gentechnisch hergestelltes Humaninsulin eingeführt. Damit steht eine Technik zur Verfügung, die den weltweit steigenden Insulinbedarf unabhängig von tierischen Rohstoffen decken kann.*
- *Technische Weiterentwicklungen haben die Injektionstechnik und die Selbstkontrolle des Blutzuckers sehr vereinfacht. Dadurch wird den Patienten eine Therapie erleichtert (intensivierte Insulintherapie), die bei größtmöglicher Freiheit der Lebensführung zu den günstigsten Langzeitergebnisse führt.*

5.1 Die Erkrankung

Der Diabetes mellitus, auch Zuckerkrankheit genannt und meist kurz als Diabetes bezeichnet, wird zu den Stoffwechselkrankheiten gerechnet. Der Diabetes kann als Typ-1- und Typ-2- Diabetes auftreten (s. Tabelle 11), die sich in Ursache, Erkrankungsalter und Behandlung unterscheiden.

Der Typ-1-Diabetes beginnt typischerweise in der Jugend, der Typ 2 im fortgeschrittenen Alter.

Beim Diabetes produziert die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) zu wenig oder gar kein Insulin. Insulin wird nach jeder Mahlzeit, aber auch bei erhöhtem Blutzucker, ins Blut ausgeschüttet und sorgt dafür, dass überwiegend der Zucker, der im Blut in Form von Glukose vorliegt, aber auch die Fette und Eiweiße aus dem Blut in ihre Speicher in der Leber, dem Fettgewebe und den Muskeln transportiert werden. Wenn das Insulin seine Funktion nicht mehr erfüllen kann, kommt es zu einer Erhöhung der Blutglukose. Ab einem bestimmten Glukosewert wird vermehrt Glukose mit dem Harn ausgeschieden, ein Phänomen, das der Erkrankung ihren Namen gab: Diabetes mellitus heißt „honigsüßer Durchfluss“, eine Bezeichnung, die wahrscheinlich schon vor Christi Geburt eingeführt wurde (Keck 2000). Dies führt zu den typischen Beschwerden des Typ-1-Diabetes: Durst und eine vermehrte Ausscheidung von Urin. Außerdem kommt es zu Gewichtsabnahme und Leistungsschwäche.

Tabelle 11: Übersicht über die typischen Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern

Parameter	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Typisches Erkrankungsalter	Pubertät	Rentenalter
Erbliche Veranlagung	gering	hoch
Ursache	Zerstörung des Pankreas durch Antikörper	relativer Insulinmangel durch auslösende Faktoren
Gewicht	untergewichtig	übergewichtig
Insulin im Blut	fehlt bzw. sehr niedrig	erniedrigt bis erhöht
Therapie	immer Insulin	Insulin nur in bestimmten Fällen

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Unbehandelt bewirkt der Diabetes Gefäßveränderungen, die zu Folgeschäden besonders an der Netzhaut, den Nieren und Nerven führt.

Wird ein Diabetes nicht oder nicht ausreichend behandelt, dann kommt es zu Folgeschäden durch den ständig erhöhten Blutzucker. Zunächst werden im Laufe von Jahren die kleinen Blutgefäße geschädigt, was als Mikroangiopathie bezeichnet wird. Durch die Mikroangiopathie stellen sich als weitere Folge Schäden an größeren Blutgefäßen, an Organen und im Gewebe ein. Betroffen sind besonders die Augen, die Nieren, das Nervensystem, die Haut und das Herz-Kreislaufsystem. Die Folgen können Erblindung, Nierenversagen, Sensibilitätsstörungen, absterbende Zehen (diabetischer Fuß), ein Herzinfarkt und vieles andere mehr sein. Ne-

ben diesen chronischen Folgen kann es außerdem zu akuten Komplikationen in Form des diabetischen Komas kommen.

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, d. h., das Immunsystem führt durch Antikörperbildung zu einer entzündlichen Zerstörung von körpereigenem Gewebe. Beim Typ-1-Diabetes richten sich die Antikörper gegen den Inselapparat im Pankreas und als Folge kann kein Insulin mehr gebildet werden. Die Bildung dieser Antikörper wird nach derzeitigen Erkenntnissen am wahrscheinlichsten durch eine Infektion ausgelöst. Der Typ-2-Diabetes tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf und wird bei bestehender erblicher Veranlagung durch verschiedene Faktoren ausgelöst, insbesondere Übergewicht, Bewegungsmangel und falsche Ernährung. Typ-2-Diabetiker produzieren oft vermehrt Insulin, aber die Körperzellen reagieren nicht ausreichend auf die Insulinwirkung. Man spricht von verminderter Insulinsensitivität. Beim Typ-2-Diabetes besteht also ein relativer Insulinmangel im Gegensatz zum absoluten Insulinmangel beim Typ-1-Diabetes.

Der Typ-1-Diabetes entsteht durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen. Beim Typ 2 besteht eine erbliche Veranlagung.

5.2 Die Bedeutung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus für die Bevölkerung

5.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

5.2.1.1 Die Häufigkeit des Diabetes mellitus in Deutschland

Wie häufig der Diabetes mellitus in Deutschland ist, lässt sich nur schätzen. Aus dem bis 1989 in der DDR geführten Diabetesregister wurde geschätzt, dass es in Deutschland insgesamt 3,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes gibt (Statistisches Bundesamt 1998). Frauen sind mit 5,5% insgesamt etwas häufiger betroffen als Männer mit 4,7% (Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheits-survey 1999). In höherem Lebensalter ist der Diabetes deutlich häufiger (s. Abbildung 23). In der Altersstufe zwischen 50 und 59 Jahren sind deutlich mehr Männer betroffen, bei den über 70-jährigen Frauen sind dagegen fast 20% Diabetikerinnen. Insgesamt wird geschätzt, dass 3,5 Mio. (93 bis 95%) der diagnostizierten Fälle zum Typ 2 gehören, aber nur etwa 190.000 bis 260.000 zum Typ 1 (Statistisches Bundesamt 1998).

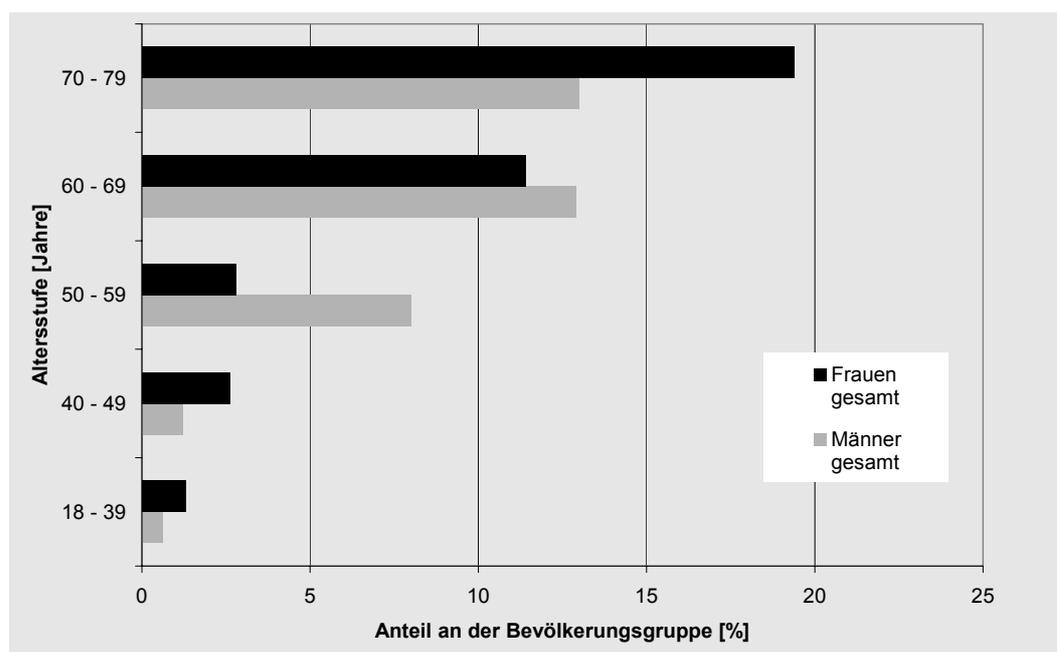
In Deutschland gibt es etwa 3,7 Millionen diagnostizierte Diabetes-Erkrankungen. Rund 200.000 gehören zum Typ-1.

Die Neuerkrankungen beim Typ-1-Diabetes finden gehäuft während der Pubertät statt, also bei Mädchen zwischen 12 und 13, bei Jungen zwischen 13 und 15 Jahren. Es wird angenommen, dass jedes Jahr 15.000 Neuerkrankungen des Typ-1-Diabetes dazukommen. Für den Typ-2-Diabetes gibt es hinsichtlich der Neuerkrankungen nur Schätzungen aus dem Zentralregister der früheren DDR. Danach wurde 1987 in der DDR ein Typ-2-Diabetes bei Männern im Mittel mit 60 Jahren, bei Frauen mit 66 Jahren festgestellt (Statistisches Bundesamt 1998). Der Diagnosezeitpunkt sagt beim Typ-2-Diabetes aber nichts über den eigentlichen Erkrank-

Jedes Jahr werden etwa 15.000 neue Fälle des Typ-1-Diabetes festgestellt.

kungsbeginn aus, da die Erkrankung sich schleichend über Jahre entwickelt. Insgesamt treten in Deutschland jährlich 8 bis 10 neue Diabetesfälle pro 100.000 Einwohnern auf.

Abbildung 23: Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland. Die Daten wurden anlässlich des 1999 abgeschlossenen Bundesgesundheitsveys erhoben. Dabei wurden 7099 Personen (gewichtet nach der Bevölkerungsstruktur von 1998) befragt.



Quelle: IGES nach Angaben des Robert Koch-Instituts

Während die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes konstant bleibt, nehmen Typ-2-Erkrankungen ständig zu.

Die Häufigkeit des Typ-1-Diabetes ist konstant. Der Typ-2-Diabetes nimmt dagegen ständig zu. In den letzten 50 Jahren ist er 20fach häufiger geworden. Die Ursachen für diese Entwicklung liegen in der höheren Lebenserwartung, im Wohlstand und den dadurch bedingten Ernährungsgewohnheiten, häufigem Übergewicht und Bewegungsmangel. Außerdem werden durch häufigeren Vorsorgeuntersuchungen mehr Erkrankungen entdeckt (Statistisches Bundesamt 1998).

Es wird geschätzt, dass derzeit etwa 800.000 bis 1 Million Menschen in Deutschland Insulin spritzen (Klinge & Pein 1998).

5.2.1.2 Die Folgen des Diabetes mellitus für die Gesundheit

Bei Diabetes ist die Lebenserwartung vermindert.

Der Diabetes, unabhängig davon ob insulinpflichtig oder nicht, erhöht die Wahrscheinlichkeit für bestimmte Folgekrankheiten (s. Tabelle 12) und geht mit einer verminderten Lebenserwartung einher (s. Tabelle 13). Obwohl der Diabetes die Lebenserwartung vermindert, taucht die Erkrankung als Todesursache nur selten

auf. Dies liegt daran, dass in den meisten Fällen nicht der Diabetes, sondern die durch ihn verursachten Folgeerkrankungen zum Tode führen, sodass der Diabetes bei mehr als 80% der Diabetiker nur als Begleiterkrankung auf dem Totenschein vermerkt ist (Statistisches Bundesamt 1998).

Tabelle 12: Erhöhtes Erkrankungsrisiko für Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Die Angaben beziehen sich auf das durchschnittliche Erkrankungsrisiko.

Folgekrankheit	Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Diabetes mellitus
• Erblindung	10 bis 25fach
• Durchblutungsstörungen	15 bis 20fach
Herz	2 bis 6fach
Gliedermaßen	20 bis 35fach
• Schlaganfall	2 bis 3fach
• Chronisches Nierenversagen	15 bis 20fach

Quelle: Statistisches Bundesamt (1998)

Gegenüber dem durchschnittlichen Risiko wird durch einen Diabetes besonders das Risiko für Durchblutungsstörungen an den Gliedmaßen (mit „diabetischem Fuß“), chronische Nierenschäden und Erblindung erhöht. Ein Diabetes ist in den Industrieländern die häufigste Ursache für Erblindung.

In Industrieländern ist Diabetes die häufigste Ursache für Erblindung.

Tabelle 13: Verminderung der Lebenserwartung durch Diabetes mellitus

Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Verminderung der Lebenserwartung (Jahre)
20 bis 30	15 bis 20
30 bis 40	10 bis 13
über 65	2 bis 5

Quelle: Statistisches Bundesamt (1998)

Im Jahr 1993 gingen 0,2% der Arbeitsunfähigkeiten auf das Konto des Diabetes mellitus und diese Krankschreibungen dauerten im Durchschnitt 33 Tage. Weil in

Durch Diabetes wird das Risiko für Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung erhöht.

vielen Fällen die Folgerkrankungen als Diagnose erscheinen, ist der Diabetes wahrscheinlich viel häufiger für Arbeitsunfähigkeiten verantwortlich. Auch ein Teil der Frühberentungen ist durch den Diabetes bedingt: 1995 waren es 2% der Frührenten bei den Frauen und 1,6% bei den Männern.

Insgesamt macht sich heute die Erkrankung Diabetes eher durch die chronischen Folgeschäden bemerkbar, während früher die akuten Komplikationen, z. B. das diabetische Koma dominierten.

5.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

Die Beschwerden des Diabetes wurden bereits in der Antike beschrieben.

Beschreibungen des Diabetes haben bereits die Ägypter auf Papyrus hinterlassen (Thefeld 1999). Auch Aretaios von Kappadokien beschrieb um 100 n. Chr. die bekannten Symptome, nämlich starken Durst, Abmagerung und Kollaps (Sournia et al. 2001). Willis entdeckte 1674 neu, dass man den Diabetes durch den süßen Geschmack des Patienten-Urins diagnostizieren kann – diese Tatsache war bereits in älteren Kulturen bekannt (Keck 2000). Willis postulierte außerdem, dass der Diabetes eine Erkrankung des Blutes sei und widersprach damit Galen, dessen Vermutung – der Diabetes sei eine Nierenerkrankung – sich seit dem 2. Jahrhundert n. Chr. gehalten hatte.

Etwa Mitte des 19. Jahrhunderts begann die moderne Diabetes-Forschung.

Wie bei vielen anderen Erkrankungen auch, macht die Erforschung des Diabetes erst mit Beginn des 19. Jahrhunderts wirkliche Fortschritte. Die Substanz, die dem Urin des Diabetikers den süßen Geschmack verleiht, wurde Anfang des 19. Jahrhunderts als Glukose identifiziert. Die durch den Diabetes bedingten Schäden, wie der diabetische Fuß oder Veränderungen an der Netzhaut (diabetische Retinopathie) wurden schon 1853 bzw. 1856 beschrieben. Erst 1958 wurde klar, dass der erhöhte Blutzucker zu Schäden an den kleinen Blutgefäßen (Mikroangiopathie) führt. Erste Hinweise auf eine Beteiligung des Immunsystems an der Entstehung des Typ-1-Diabetes finden sich Mitte der 60er Jahre und etwa zehn Jahre später kann man Antikörper identifizieren, die sich gegen die Insulin-produzierenden Zellen (Inselzellen) der Bauchspeicheldrüse richten (Sournia et al. 2001).

Seit 1886 ist klar, dass die Bauchspeicheldrüse zur Kontrolle des Blutzuckers notwendig ist

Im Jahre 1869 beschrieb Langerhans die später nach ihm benannten „Inselchen“ in der Bauchspeicheldrüse, allerdings ohne ihre Funktion – die Insulinproduktion – zu kennen. Mering und Minkowski entdeckten 1886 in Versuchen an Hunden, dass die Entfernung der Bauchspeicheldrüse einen Diabetes zur Folge hat. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts begann man, in der Bauchspeicheldrüse nach Substanzen zu suchen, mit denen sich der Diabetes behandeln ließe. Es sollte aber noch bis 1922 dauern, bis das Insulin entdeckt wurde und für die Therapie eingesetzt werden konnte (s. Abschnitt 5.3.3).

Vor der Einführung des Insulins war der Typ-1-Diabetes eine tödliche Erkrankung.

Die Geschichte der Diabetes-Erkrankung lässt sich in die Zeit vor und nach der Entdeckung des Insulins einteilen. Vor der Einführung des Insulins hatte der – früher viel seltenere – Typ-2-Diabetes eine verkürzte Lebenserwartung zur Folge. Der Typ-1-Diabetes konnte nicht behandelt werden. Ohne Insulin kann die Glukose aus dem Blut von beispielsweise Muskel- und Leberzellen nicht aufgenom-

men und verwertet werden. Die zumeist jungen Patienten magern ab und sterben an der Erkrankung. Banting, einer der Entdecker des Insulins, berichtete in seiner Rede anlässlich der Nobelpreisverleihung 1925 von den Erfolgen der Insulintherapie in einer Bostoner Diabetes-Klinik: Von 130 Kindern, die mit Insulin behandelt wurden, starben nur 10, während von 164 Kindern, die nicht mit Insulin behandelt wurden, 152 starben (Banting 1925).

Nach der Einführung des Insulins wurden die akuten Komplikationen des Diabetes (z. B. Infektionen, Koma durch zu hohen Blutzucker) seltener, aber die Spätschäden nahmen zu.

5.3 Die Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus

5.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Insulinpflichtig ist ein Diabetes immer dann, wenn er mit anderen Mitteln nicht behandelt werden kann:

Der Typ-1- Diabetes ist in jedem Fall insulinpflichtig.

Ein Typ-2-Diabetes wird dauerhaft mit Insulin behandelt, wenn der Blutzucker mit Tabletten (so genannten oralen Antidiabetika) nicht mehr auf normale Werte gesenkt werden kann.

Für schwangere Diabetikerinnen wird in jedem Fall eine Behandlung mit Insulin empfohlen, auch wenn sie einen Typ-2-Diabetes haben und sonst orale Antidiabetika ausreichend sind (International Diabetes Federation 1999).

Im Folgenden soll die Behandlung mit Insulin kurz umrissen werden. Neueinstellungen mit Insulin erfolgen heute nur noch mit Humaninsulin, also mit Insulin, das mit dem menschlichen Insulin identisch ist. Schweine- und Rinderinsulin kommen heute kaum noch zum Einsatz. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht der Insulinzubereitungen, die heute prinzipiell verwendet werden. Die Hauptunterschiede bestehen in der Zeit bis zum Beginn der Wirkung und der Wirkdauer. Man unterscheidet die konventionelle von der intensivierten Insulintherapie. Bei der konventionellen Insulintherapie wird zu genau definierten Tageszeiten eine bestimmte Menge Insulin gespritzt. Die Patienten müssen eine strikte Diät einhalten, die zu der Menge des gespritzten Insulins „passt“, damit keine Über- oder Unterzuckerungen auftreten. Heute wird, wann immer möglich, die intensivierte Insulintherapie bevorzugt.

Der Typ-1-Diabetes muss immer mit Insulin behandelt werden, der Typ 2 nur bei Versagen anderer Therapien.

Heute wird ein insulinpflichtiger Diabetes in der Regel mit Humaninsulin behandelt.

Tabelle 14: Übersicht über Insulinzubereitungen, die heute häufig eingesetzt werden

Insulinzubereitung	Beginn der Wirkung (Minuten)	Dauer der Wirkung (Stunden)
Kurz wirkende Insuline		
Humanes Normalinsulin (Altinsulin)	30	5 bis 7
Insulin-Analoga ("Kunstinsuline"; modifizierte Humaninsuline mit geringfügigen Veränderungen: Insulin lispro und Insulin aspart)	10 bis 20	2 bis 5
Mittellang und lang wirkende Insuline		
Depotinsuline (längere Wirkdauer wird durch spezielle Zusätze erreicht, z. B. NPH-Insulin)	30 bis 90	11 bis 20
Insulin glargin (Insulin-Analogon mit langer Wirkdauer)	60 bis 90	24
Mischinsuline (Depotinsuline gemischt mit kurzwirkenden Insulinen)	15 bis 30	11 bis 24

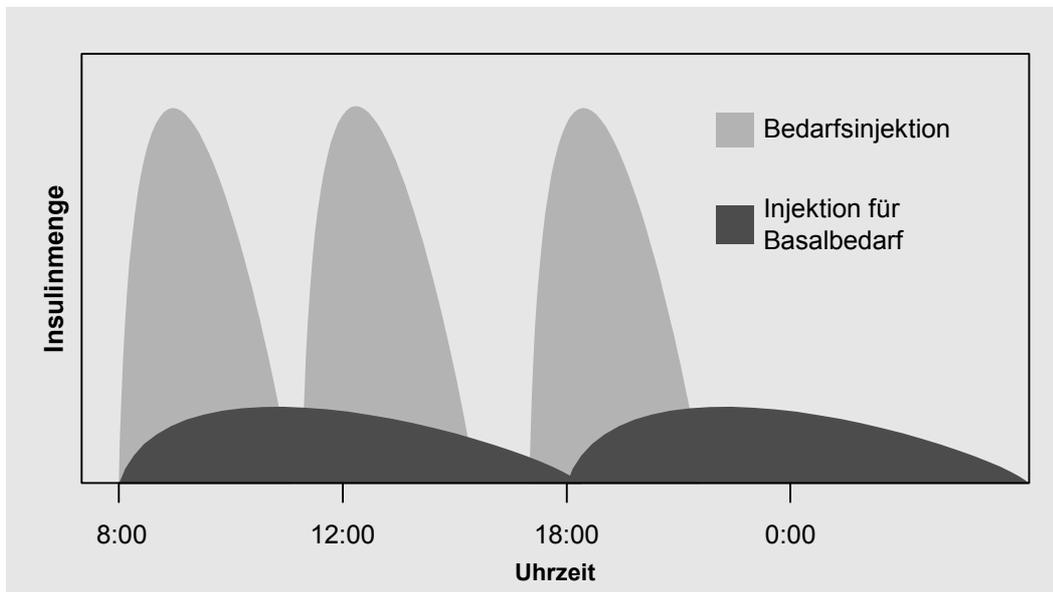
Quelle: IGES nach Literaturangaben

5.3.2 Die intensivierte Insulintherapie

Die intensivierte Insulintherapie ermöglicht eine weitgehend normale Lebensführung ohne strengen Diätplan.

Die intensivierte Insulintherapie erfordert eine hohe Motivation vom Patienten, erlaubt aber auch die größten Freiräume. Die natürliche Insulinsekretion ist ein sehr komplexer Prozess und es ist bisher unmöglich, ihn vollständig zu imitieren. Mit der intensivierten Insulintherapie kann man sich jedoch den natürlichen Gegebenheiten annähern. Ziel der Therapie soll sein, dem Diabetiker ein Leben von normaler Länge und Erfüllung zu ermöglichen (International Diabetes Federation 1998).

Abbildung 24: Prinzip der intensivierten Insulintherapie. Der Basalbedarf (die ständig nötige Grundmenge an Insulin) wird durch Injektion von Verzögerungsinsulin gedeckt. Zu den Mahlzeiten werden ergänzende Bedarfsinjektionen mit kürzer wirksamem Normalinsulin durchgeführt.



Quelle: IGES nach Hardman & Limbird (1996)

Beim gesunden Pankreas findet man immer eine Basisausschüttung von Insulin. Diese kann man relativ leicht imitieren: Entweder gibt eine Insulinpumpe ständig eine kleine Menge Insulin ab, oder es wird ein- oder zweimal täglich ein Insulin mit langer Wirkdauer gespritzt, ein sogenanntes Verzögerungsinsulin. Aus diesem wird über einen langen Zeitraum (12 bis 24 Stunden) gleichmäßig Insulin freigesetzt. Die gesunde Bauchspeicheldrüse reagiert wie ein Messfühler auf jede Änderung der Glukosekonzentration im Blut mit einer entsprechend angepassten Ausschüttung von Insulin. Die Patienten müssen nun selbst diese Funktion ihrer Bauchspeicheldrüse übernehmen und täglich mehrmals die Glukosewerte in Blut und Urin überprüfen und abhängig von der Zusammensetzung der Mahlzeiten und von geplanten körperlichen Aktivitäten (denn diese senken den Blutzucker unabhängig von Insulin) zum richtigen Zeitpunkt die richtige Menge Insulin injizieren. Für diese Bedarfs- oder Bolusinjektionen wird ein Insulin verwendet, dessen Wirkung rasch einsetzt, das sogenannte Alt- oder Normalinsulin. Das Insulin wird – außer in Notfällen – unter die Haut (subkutan) gespritzt und es dauert abhängig vom verwendeten Insulin etwa 10 bis 30 Minuten, bis es im Blut zur Verfügung steht. Die Bedarfsinjektionen können entweder über eine Insulinpumpe erfolgen oder gespritzt werden. Zum Spritzen werden heute meist sogenannte Insulin-Pens verwendet. Diese Geräte sind nicht viel größer als ein Füllfederhalter. Sie haben eine kurze Kanüle für die Injektion und enthalten eine auswechselbare Patrone mit Insulin. An einem Knopf wird die zu spritzende Insulinmenge eingestellt und durch Druck auf diesen Knopf erfolgt die Injektion. Der Basalbedarf an Insulin

Die Patienten müssen mehrmals täglich ihren Blutzucker messen. Abhängig von der Ernährung und körperlicher Bewegung errechnen sie ihren Insulinbedarf.

wird bei der Insulinpumpe durch eine kontinuierliche Abgabe von Normalinsulin aufrecht erhalten. Bei Verwendung eines Insulin-Pens oder einer normalen Spritze wird ein Verzögerungsinsulin verwendet, das für längere Zeit einen basalen Insulinspiegel im Blut aufrecht erhält.

Ohne Motivation und Schulung der Patienten kann die Therapie nicht erfolgreich sein.

Die intensivierete Insulintherapie ist ohne die Mitarbeit der Patienten nicht durchführbar. Daher sind eine regelmäßige Schulung und Beratung der Patienten mindestens genau so wichtig, wie die Insuline und technischen Hilfsmittel. Nur wenn die Patienten gelernt haben, ihren Blutzuckerspiegel gut zu kontrollieren, kann die Therapie erfolgreich sein.

5.3.3 Historische Entwicklung der Behandlung

Vor der Einführung des Insulins versuchte man den Typ-1-Diabetes mit Diät zu behandeln.

Vor der Einführung des Insulins kam nur eine diätetische Behandlung in Frage. In der Antike wurden beispielsweise Milchkuren, Backobst, Wein und Abführmittel empfohlen (Sournia et al. 2001). Bis zur Einführung des Insulins blieb die Diät die einzige Möglichkeit beim Typ-1-Diabetes irgendeine Art von Behandlung zu versuchen. Da der Blutzucker mangels Insulin nicht reguliert werden konnte, durften die Patienten nur sehr wenig Kohlenhydrate (Zucker oder Stärke) zu sich nehmen.

Banting und Best gelang es 1923, Insulin aus den Bauchspeicheldrüsen von Kälbern zu reinigen. Noch im gleichen Jahr wurde es erfolgreich bei Patienten eingesetzt.

Nachdem zu Beginn des 20. Jahrhunderts mehrere Forscher daran gescheitert waren, aus der Bauchspeicheldrüse einen Extrakt zu gewinnen, mit dem sich der Diabetes behandeln lässt, vermeldete Paulesco aus Bukarest im Jahr 1921 einen Erfolg: Er hatte im Tierversuch nachweisen können, dass ein von ihm produzierter Bauchspeicheldrüsen-Extrakt den Blutzucker senkte. In Toronto arbeiteten zur gleichen Zeit Banting und Best im Labor von MacLeod an der gleichen Fragestellung. Auch sie stellten Extrakte her, zunächst aus den Bauchspeicheldrüsen von Hunden, später aus denen von Kälbern. Aus dem Extrakt konnten sie durch ein einfaches Reinigungsverfahren das Wirkprinzip – das Insulin – anreichern. Der gereinigte Extrakt wurde 1923 in klinischen Tests eingesetzt und war erfolgreich. Allerdings erwies sich der anfangs verwendete Extrakt als noch nicht rein genug, denn er verursachte bei den Patienten Entzündungen an der Injektionsstelle. Banting und seine Kollegen entwickelten ein besseres Reinigungsverfahren für das Insulin – und einen noch lange beibehaltenen Test zur Standardisierung des Insulins: Eine Einheit (I.E.) Insulin wurde definiert als die Menge, die bei einem Kaninchen den Blutzucker um eine bestimmte Menge senken konnte. Mit diesem verbesserten Insulin wurden 1923 umfangreichere klinische Studien begonnen (Banting 1925). Noch im gleichen Jahr erhielten Banting und MacLeod für ihre Arbeiten den Nobelpreis für Medizin. Und ebenfalls im gleichen Jahr wurde nicht nur in Kanada die industrielle Produktion von Insulin (aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen oder Rindern) aufgenommen, um die Diabetiker so rasch wie möglich mit dem lebensrettenden Mittel zu versorgen – eine Zeitspanne, die heute unvorstellbar kurz erscheint.

Schon zu Zeiten Bantings wurde eine aus heutiger Sicht sehr moderne Therapie empfohlen: Alle Patienten sollten unterrichtet werden, ihre Diät selbst zu berechnen, den Zucker in ihrem Urin zu bestimmen und die täglich mehrfach notwendigen Insulininjektionen darauf abzustimmen (Banting 1925). In den USA wurde dieser Form der Insulintherapie von Elliot Joslin propagiert, in Deutschland von Karl Stolte (Berger 1995). Stolte führte bereits ab 1929 eine intensivierete Insulintherapie mit den in der damaligen Zeit zur Verfügung stehenden Mitteln durch. Damals gab es nur das Normalinsulin, dessen Wirkung nur wenige Stunden anhielt. Das häufige Spritzen aber war damals anstrengend: Da es keine Spritzen und Kanülen für den Einmalgebrauch gab, mussten die Spritzbestecke nach jeder Injektion ausgekocht und die stumpf werdenden Kanülen regelmäßig nachgeschliffen werden.

Die intensivierete Insulintherapie wurde im Prinzip schon zu Bantings Zeiten propagiert, konnte sich aber wegen der damals noch beschwerlichen Injektionstechnik nicht durchsetzen.

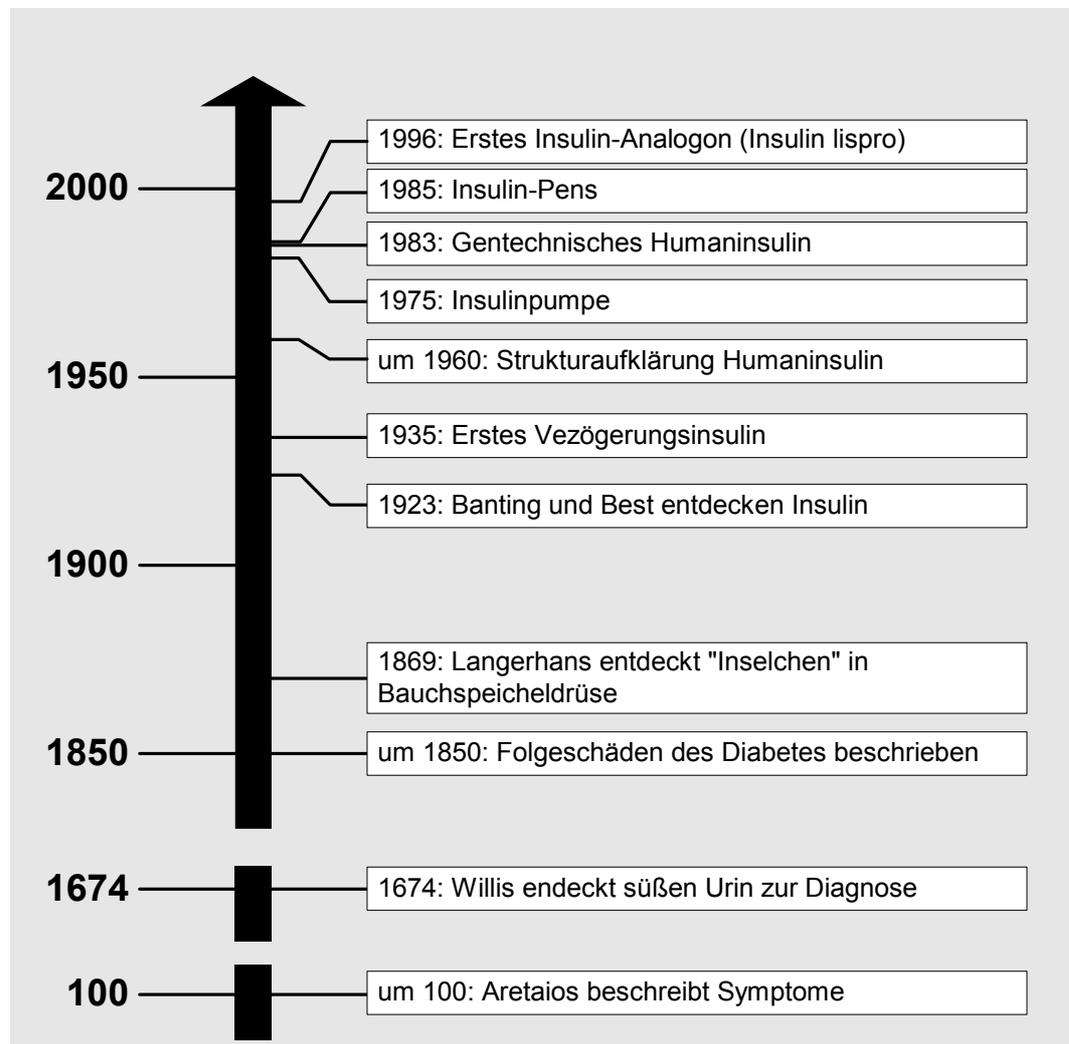
Deshalb war es für viele Patienten eine Erleichterung, als 1935 Hagedorn das erste Verzögerungsinsulin entwickelte, das eine länger Wirkdauer hatte und weniger Insulininjektionen ermöglichte (Sournia et al. 2001): Durch den Zusatz von Protamin wurde das Insulin schwerer löslich. Es konnte nun ein Insulin-Depot unter die Haut gespritzt werden, aus dem sich das Insulin langsam (verzögert) löste und ins Blut abgegeben wurde. Im Lauf der Zeit entstanden Verzögerungsinsuline in den verschiedensten Variationen bezüglich der Wirkdauer, die auch die Grundlage für das heutige Basis-Bolus-Konzept bei der intensivierten Insulintherapie lieferten.

Die Verzögerungsinsuline erlaubten zwar weniger Insulininjektionen, machten aber auch eine strenge Diät nach Zeitplan erforderlich, bei der die Zufuhr von Kohlehydraten (angegeben in Broteinheiten) genau auf die Zeitpunkte der Insulininjektion und dessen Menge abgestimmt werden musste.

Insulinpumpen und Insulin-Pens stehen seit Mitte der 80er Jahre für die noch einfachere Insulininjektion zur Verfügung.

Innovationen auf dem Gebiet der Insulinherstellung, vor allem aber auch verbesserte Injektionssysteme (Insulinpumpen, Insulin-Pens) haben der intensivierten Insulintherapie (s. Abschnitt 5.3.2) in den letzten 20 bis 30 Jahren zum Erfolg verholfen.

Abbildung 25: Meilensteine in der Geschichte des Diabetes mellitus

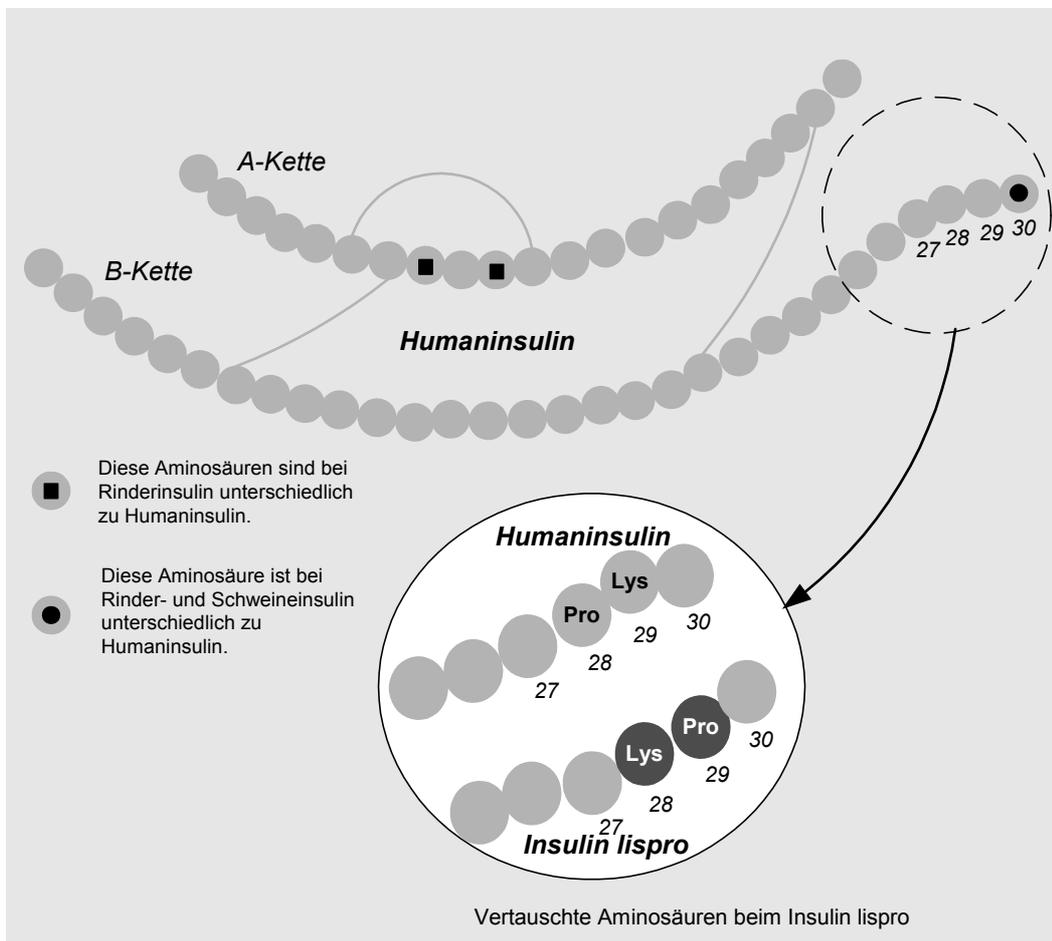


Quelle: IGES nach Literaturangaben

5.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus

5.4.1 Humaninsulin

Abbildung 26: Unterschiede zwischen therapeutisch eingesetzten Insulinen. Schweineinsulin unterscheidet sich nur durch eine Aminosäure, Rinderinsulin durch drei vom Humaninsulin. Bei Insulin lispro sind im Vergleich zum Humaninsulin zwei Aminosäuren (Lysin und Prolin) vertauscht.



Quelle: IGES nach Hardman & Limbird (2001), Holleman & Hoekstra (1997)

Insulin ist ein Peptid. Peptide nennt man solche Eiweißstoffe, die im Vergleich zu den Proteinen klein sind, also aus weniger Bausteinen (Aminosäuren) bestehen. Der genaue Aufbau des menschlichen Insulins (Humaninsulin) wurde zu Beginn der 60er Jahre geklärt. Insulin besteht aus zwei Peptidketten, einer A- und einer B-Kette, die miteinander verknüpft sind (s. Abbildung 26). Schweineinsulin ent-

Die Bildung von Antikörpern gegen Insuline tierischer Herkunft war früher ein häufigeres Problem.

hält im Vergleich zu Humaninsulin eine unterschiedliche Aminosäure, beim Rinderinsulin sind es drei. Diese geringfügigen Unterschiede zum Humaninsulin führen dazu, dass der Organismus Antikörper gegen die Fremdeiweiße bildet. Die Antikörperbildung kann zwei Folgen haben: Entweder wird das Insulin durch die Antikörper inaktiviert und wirkt nicht mehr (Insulinresistenz) oder es kommt zu einer allergischen Reaktion auf das Insulin.

Bis Mitte der 70er Jahre enthielten die damals eingesetzten Insuline tierischer Herkunft außer dem Insulin noch verschiedene andere Eiweißstoffe aus der Bauchspeicheldrüse, die sich mit den damaligen Reinigungsverfahren nicht komplett abtrennen ließen und die Bildung von Antikörpern und Unverträglichkeitsreaktionen noch verstärkten. Erst ab Mitte der 70er Jahre stand sogenanntes Monokomponenten-Schweineinsulin zur Verfügung (Hardman & Limbird 2001, Wehrauch 1998).

Gleichzeitig versuchte man einen anderen Weg zu beschreiten, nämlich die Herstellung von Humaninsulin. Bereits 1963 konnte man Humaninsulin im Labor komplett synthetisieren (Hardman & Limbird 2001). Allerdings ist die komplette Synthese für die Bereitstellung größerer Mengen wegen ihres Aufwands vollkommen ungeeignet. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Schweineinsulin in Humaninsulin zu verwandeln. Da sich Schweineinsulin nur durch eine einzige, zudem noch endständige Aminosäure (s. Abbildung 26) vom Humaninsulin unterscheidet, ist diese Umwandlung mit vergleichsweise geringem Aufwand möglich.

Mit gentechnischen Methoden lässt sich Insulin unabhängig von tierischen Produkten in ausreichenden Mengen bereitstellen.

Bei der Herstellung von Humaninsulin aus Schweineinsulin ist man immer noch auf Schweine als Lieferanten für das Ausgangsmaterial angewiesen. Da weltweit ein steigender Bedarf an Insulin abzusehen war (und immer noch ist), wurden große Anstrengungen unternommen, das Humaninsulin mit Hilfe gentechnischer Methoden in großen Mengen zu produzieren, etwa mit Hilfe von Bakterien. Dazu macht man sich zunutze, dass bei Bakterien die Erbsubstanz DNA sehr einfach organisiert ist: Sie haben nur ein einziges Chromosom sowie sogenannte Plasmide. Diese Plasmide benutzen Bakterien dazu, um mit anderen Bakterien Erbinformationen auszutauschen, z. B. Schutzmechanismen gegen Antibiotika. Die Bakterien-Plasmide können künstlich manipuliert werden. So lässt sich der Bauplan für die Vorläufersubstanz des Humaninsulins (Proinsulin) in ein solches Plasmid einfügen. Das derart veränderte Plasmid wird dann in die Bakterien eingebracht und fortan können die Bakterien Proinsulin produzieren. Bei jeder Zellteilung geben die Bakterien eine Kopie des Plasmids mit dem Proinsulin-Bauplan an ihre Nachkommen weiter. Das von den Bakterien produzierte Proinsulin kann sehr einfach gewonnen werden. Aus dem Proinsulin setzt man das Insulin frei und reinigt es. Im Jahr 1983 wurde in Deutschland das erste gentechnisch hergestellte Insulin eingeführt.

Mit Hilfe von Bakterien lässt sich auf einfache Weise Humaninsulin herstellen.

5.4.2 Die Insulin-Analoga

Man hatte große Hoffnungen in das Humaninsulin gesetzt und erwartet, dass nun alle Probleme hinsichtlich der Bildung von Antikörpern gegen Insulin überwunden sein würden. Doch das Humaninsulin war, was die Bildung von Antikörpern betraf, mit dem hochgereinigten Schweineinsulin vergleichbar. Dies lag vermutlich an der unnatürlichen Zufuhr des gespritzten Humaninsulins. Einen Vorteil hat aber das Humaninsulin gegenüber dem Schweineinsulin: Es wird nach der Injektion unter die Haut schneller ins Blut aufgenommen und die Wirkdauer ist kürzer (Weihrauch 1998). Je weniger Zeit bis zur Wirkung des Insulins vergeht, um so weniger müssen die Patienten auf bestimmte Abstände zwischen Insulininjektion und einer Mahlzeit achten. Viel wichtiger ist aber eine kürzere Wirkdauer: Subkutan gespritztes Insulin wirkt viel länger als das von der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttete. Diese lange Insulinwirkung kann zu Unterzuckerungen (Hypoglykämien) einige Stunden nach einer Mahlzeit führen. Im Extremfall bewirkt eine solche Hypoglykämie bei den Patienten Bewusstlosigkeit. Daher sollte mit den neu erschlossenen Techniken der Gentechnik nicht nur Insulin hergestellt werden, das mit dem menschlichen identisch ist, sondern die Eigenschaften des Humaninsulin sollten dahingehend verändert werden, dass es eine noch bessere Therapie ermöglichen würde (Holleman & Hoekstra 1997).

Durch seine Neigung zur Zusammenlagerung sind die Eigenschaften des Humaninsulins für die subkutane Injektion nicht optimal. Daher begann man zunächst, mit dem Humaninsulin zu „spielen“ und veränderte einzelne Aminosäuren. Einige dieser veränderten Insuline (Insulin-Analoga) wurden auch klinisch geprüft, zeigten aber oft eine veränderte Wirkung. Eines der hergestellten Insulin-Analoga führte beispielsweise zu unerwünschten Wirkungen am Herzen. Eine erfolgreiche Lösung fand man schließlich, als man sich einen Vetter des Insulins näher ansah, den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1). Die IGF-1-Moleküle neigen nicht zur Zusammenlagerung. Man sah sich also die Abfolge der Aminosäuren beim IGF-1 genau an und imitierte einen Teil des IGF-1 am Insulin-Molekül. Dazu war es lediglich notwendig, zwei Aminosäuren der B-Kette des Insulins umzutauschen, das Lysin und das Prolin (s. Abbildung 26). Das so entstandene Produkt nannte man Insulin lispro. Bei Insulin lispro unterbleibt die Zusammenlagerung vollkommen. Dadurch setzt bei diesem Insulin-Analogen die Wirkung rascher ein. Die Wirkdauer von Insulin lispro ist mit drei Stunden um zwei Stunden kürzer als die von Normalinsulin (Hardman & Limbird 2001, Holleman & Hoekstra 1997).

Das Insulin lispro wurde 1996 in Deutschland eingeführt. Ein weiteres Insulin mit ebenfalls raschem Wirkungseintritt folgte 1999 mit dem Insulin aspart, bei dem das Prolin in Position 28 der B-Kette gegen Asparaginsäure getauscht wurde. Dass man die Eigenschaften des Insulins durch Veränderungen des Moleküls auch in ganz andere Richtungen verändern kann, zeigt das im Jahr 2000 eingeführte Insulin glargin. Bei diesem Insulin-Analogen wurden eine Aminosäure in der A-Kette ausgetauscht und die B-Kette um zwei Aminosäuren verlängert. Das Insulin

Die Gentechnik sollte das Humaninsulin verbessern.

Der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor (IGF-1) ermöglichte die Herstellung des ersten Insulin-Analogs.

Inzwischen stehen drei Insulin-Analoga zur Verfügung.

glargin wird damit zum Verzögerungsinsulin mit einer Wirkdauer von 24 Stunden und braucht daher nur einmal täglich gespritzt zu werden.

5.4.3 Technische Neuerungen bei der Insulin-Therapie

Fertigspritzen waren eine Erleichterung, erlaubten aber keine intensiverte Insulintherapie.

Auf dem Gebiet der technischen Hilfsmittel hat es in den letzten 25 Jahren enorme Veränderungen gegeben. Zu nennen sind hier vor allem die Insulinpumpe, die Insulin-Pens und Testgeräte für die Glukose-Bestimmung. Früher mussten Diabetiker ihr Insulin aus einem Fläschchen mit speziellen Spritzen selbst aufziehen. Dabei mussten eventuell Normal- und Verzögerungsinsuline in der Spritze gemischt werden. Daneben gab es Fertigspritzen, die bestimmte Kombinationen und Mengen von Normal- und Verzögerungsinsulinen bereits fertig gemischt enthielten. Der Inhalt der Fertigspritze musste nur noch injiziert werden. Damit wurde eine konventionelle Insulintherapie erleichtert, aber eine intensiverte Insulintherapie war mit solchen Fertigspritzen nicht möglich.

1975 begann die Entwicklung der Insulinpumpe.

Die ersten Insulinpumpen wurden 1975 eingeführt. Bei diesen „Prototypen“ wurde das Insulin noch in eine Vene injiziert, was regelmäßig zu Entzündungen führte. Erst Ende der 70er Jahre begann man, Insulinpumpen zu entwickeln, bei denen das Insulin subkutan, also in das Unterhautfettgewebe, abgegeben wird. Als Ausgangsmodell verwendete man ein Injektionsgerät, das eigentlich für die Behandlung schwerster Schmerzen mit Opiaten gedacht waren. Die ersten Pumpen waren zudem schwer und groß und ihre Akkus waren rasch entladen. Im Laufe der Jahre wurden die Geräte weiter optimiert und fanden dadurch auch mehr Akzeptanz bei den Patienten: 1985 benutzten erst 1000 bis 2000 Patienten in Deutschland eine Insulinpumpe, 1988 waren es 3000 und inzwischen ist die Zahl der Pumpenträger auf mehr als 20.000 angewachsen (Jung 2000). Neben den inzwischen häufigeren sogenannten externen Insulinpumpen gibt es auch implantierbare Pumpen, von denen aber weltweit erst etwa 1000 im Einsatz sind (Selam 2001).

Der Insulin-Pen erleichtert Dosierung und Injektion von Insulin.

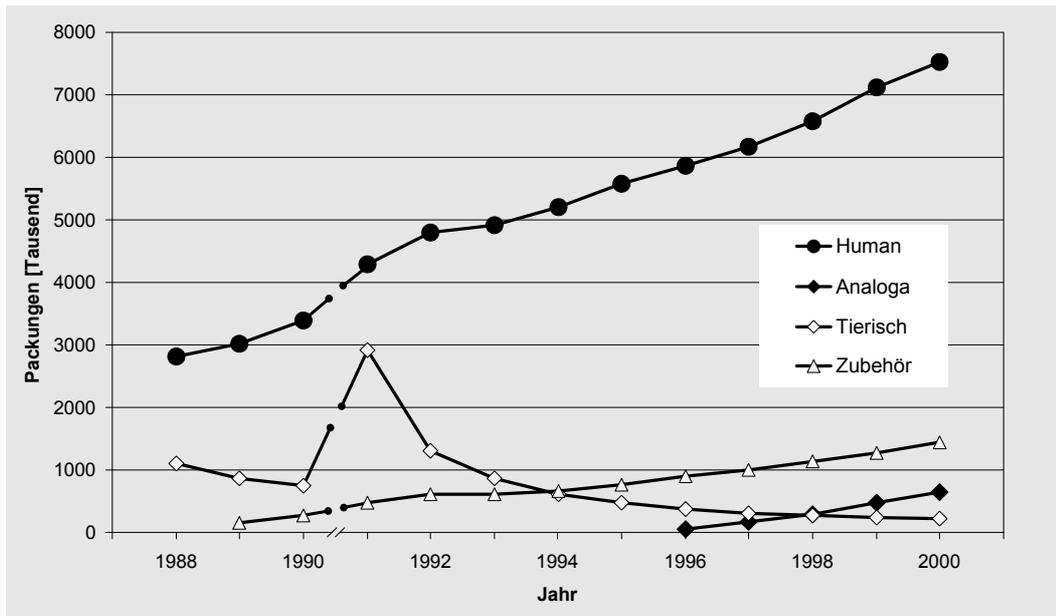
Die Insulin-Pens standen ab 1985 zur Verfügung. Mit diesen entfiel nun das Aufziehen der Spritzen. Es musste lediglich eine Patrone mit einem geeigneten Insulin eingesetzt und regelmäßig die Injektionsnadel gewechselt werden. Der Pen kann diskret im Sakko oder im Rucksack verschwinden und erlaubt es, die Insulininjektion problemlos in den Alltag zu integrieren.

Auch die Blutzuckermessgeräte sind kleiner und komfortabler geworden.

Auch die Weiterentwicklung der Testgeräte für die Selbstkontrolle der Glukose hat Fortschritte gemacht: Die Geräte sind kleiner und einfacher in der Anwendung geworden, so dass die Kontrolle des Blutzuckers ohne großen Aufwand in der Schule oder am Arbeitsplatz möglich ist. Für die Durchführung des Tests ist heute weniger Blut erforderlich. Zusätzliche Funktionen (z. B. Speicherfunktionen) erleichtern den Patienten die Kontrolle ihrer Blutzuckerwerte (Bode et al. 2001).

5.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus

Abbildung 27: Abgesetzte Packungen von Insulinen und Insulinzubehör (z. B. Pens) in Deutschland zwischen 1988 und 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Abbildung 27 zeigt den Verlauf der Verordnungen von Insulinen und Insulinzubehör in Deutschland seit 1988. Tierisches Insulin hatte in den neuen Bundesländern 1991 noch einen hohen Anteil an den Verordnungen, war jedoch rasch rückläufig. Humaninsulin hat heute den bei weitem größten Anteil an den Insulin-Verordnungen. Der Anteil der Insulin-Analoga wuchs bisher stetig. Die Verordnungsmengen an Insulin insgesamt lassen einen steigenden Bedarf erkennen. Auch Insulinzubehör wird immer häufiger verordnet.

Die Verordnungen von Insulinen und Zubehör steigen stetig an.

Die Diskussion von Kosten und Nutzen der Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes soll anhand dreier Aspekte erfolgen:

- Innovative Insuline
- Intensivierte Insulintherapie
- Technische Hilfen für die Therapie

5.5.1 Die innovativen Insuline

Humaninsulin ist heute der Standard.

Der Nutzen des Humaninsulins war gegenüber hochgereinigtem Schweineinsulin weniger ausgeprägt, als man sich erhofft hatte (Weihrauch 1998). Eine wirkliche Diskussion um die Vor- und Nachteile von Human- im Vergleich zu Schweineinsulin hat es nicht gegeben und ist inzwischen auch überflüssig, da heute standardmäßig bei jeder Neueinstellung ausschließlich Humaninsulin verwendet wird. Schweineinsulin steht außerdem nur als Injektionslösung zur Verfügung, es gibt weder Patronen für Pens noch Fertigspritzen. Schweineinsulin ist auch nicht preiswerter als Humaninsulin, so dass auch ökonomisch die Verwendung von Schweineinsulin keinen Vorteil bieten würde.

Gentechnisch hergestelltes Humaninsulin garantiert Unabhängigkeit von tierischen Produkten.

Der größte Vorteil des gentechnisch hergestellten Humaninsulins liegt vor allem darin, dass damit die technische Grundlage für die Sicherung des steigenden Insulinbedarfs gegeben ist. Nach Angaben der WHO leiden derzeit etwa 120 bis 140 Millionen Menschen an Diabetes, von denen etwa 30% Insulin benötigen. In 25 Jahren wird sich wahrscheinlich die Zahl der Diabetiker verdoppelt haben und damit auch der Bedarf an Insulin (WHO 1999). Schließlich haben die Erfahrungen mit BSE bei Rindern gezeigt, dass es generell von Vorteil ist, auf tierische Produkte zu verzichten, besonders, wenn diese injiziert werden müssen.

Die Insulin-Analoga erweitern das Spektrum der Insuline und ermöglichen dadurch eine den individuellen Bedürfnissen noch besser angepasste Therapie.

Die Insulin-Analoga zeigen, dass noch sehr viele Möglichkeiten in den vom Humaninsulin abgeleiteten Insulinen stecken. Für die Analoga Insulin aspart und Insulin glargin sind die Erfahrungen noch viel zu kurz um eine abschließende Beurteilung vornehmen zu können.

Mögliche Vorteile des Insulin-Analogons Insulin lispro

- Langfristig bessere Stoffwechseleinstellung (gemessen an den HbA_{1C}-Werten⁸)
- Weniger Unterzuckerungen nach den Mahlzeiten wegen kürzerer Wirkdauer
- Höhere Lebensqualität, weil kein Abstand zwischen Injektion und Mahlzeit nötig ist

Quelle: IGES nach Holleman & Hoekstra (1996); Jörgens (2001)

Für Insulin lispro liegen schon einige Studien und Metaanalysen vor, die von Jörgens zusammengefasst wurden (2001): Es wird häufig berichtet, dass von Patienten das Insulin lispro bevorzugt wird, weil sie keinen Abstand zwischen der Insu-

⁸ Der HbA_{1C} – Wert gibt den Anteil des glykosylierten, also mit Zucker beladenen Hämoglobins an. Er ist ein Maß für die langfristige Güte der Stoffwechseleinstellung: Je höher im Durchschnitt die Blutzuckerwerte sind, desto höher ist auch der HbA_{1C}.

lininjektion und der Mahlzeit einhalten müssen. Allerdings stammen diese Ergebnisse aus nicht verblindeten Studien, bei denen den Patienten für den Gebrauch des Humaninsulins ein Spritzabstand von 30 bis 45 Minuten vorgeschrieben wurde. Werden die Insuline in einer verblindeten Studie verglichen, dann können 51% der Patienten Humaninsulin und Insulin lispro voneinander unterscheiden. Die Präferenz für Humaninsulin oder Insulin lispro ist mit statistischen Methoden nicht zu unterscheiden, wenn sich auch ein Trend für die Bevorzugung von Insulin lispro ergibt (s. Tabelle 15).

Etwa die Hälfte der Patienten kann in verblindeten Studien die Wirkung von Insulin lispro und Humaninsulin unterscheiden.

Tabelle 15: Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie an 93 Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die Patienten spritzten jeweils für 12 Wochen Humaninsulin bzw. Insulin lispro. Zusätzlich zu den mehrfach täglichen Injektionen des jeweiligen Insulins wurde abends ein Verzögerungsinsulin zur Deckung des Basalbedarfs gespritzt.

Parameter	Humaninsulin	Insulin lispro
Blutglukose nach Frühstück und Lunch	höher	niedriger
Blutglukose vor den Mahlzeiten	niedriger	höher
HB _{A1C}	7,4 ± 1,1%	7,5 ± 1,1%
Nächtliche Unterzuckerung	höher	niedriger
Bevorzugung durch die Patienten	29%	42%

Quelle: IGES nach Gale (2001)

Insgesamt sind die nachgewiesenen Vorteile von Insulin lispro gegenüber Humaninsulin bisher geringer als erhofft. Von den Patienten wird Insulin lispro allerdings bevorzugt, weil es in geringerem Abstand vor dem Essen gespritzt wird als Humaninsulin. Inzwischen wird jedoch diskutiert, ob der Spritz-Ess-Abstand von 30 bis 45 Minuten bei Humaninsulin wirklich erforderlich ist (Koch 2001). Insulin lispro hat eine geringere Häufigkeit von Unterzuckerungen zur Folge. Wenn Insulin lispro mittels Pumpe injiziert wird, kommt es zu einer Verbesserung der langfristigen Stoffwechseleinstellung (Holleman & Hoekstra 1997). Die kurze Wirkdauer von Insulin lispro wird immer wieder als vorteilhaft für den Einsatz dieses Insulins in Insulinpumpen referiert (z. B. Tamborlane et al. 2001). Der Verlauf der Wirkung von Insulin lispro ähnelt mehr der natürlichen Insulinwirkung (Holleman & Hoekstra 1997). Die kurz wirksamen Insuline ermöglichen sicher eine höhere Flexibilität für die Patienten, denn im Gegensatz zu Humaninsulin können sie auch nach dem Essen (postprandial) gespritzt werden (Arzneimittelbrief 2002).

Die Patienten sind mit den kurz wirksamen Insulin-Analoga zufriedener.

Möglicherweise sind deutliche Vorteile, beispielsweise durch die „natürlichere“ Stoffwechseleinstellung erst nach langjähriger Anwendung erkennbar.

Insulin glargin senkt nächtliche Unterzuckerungen besser als herkömmliche Verzögerungsinsuline.

Das Besondere an Insulin glargin ist der zeitliche Verlauf seiner Wirkung. Es zeigt über 24 Stunden eine nahezu gleichmäßige Wirkung ohne den für andere Verzögerungsinsuline typischen Wirkungsgipfel, dem eine kontinuierliche Abnahme der Wirkung folgt. Ein weiterer Vorteil des Einsatzes von Insulin glargin gegenüber den in Deutschland üblichen Verfahren bei der intensivierten Insulintherapie ist, dass Insulin glargin nur einmal täglich gespritzt werden muss anstelle der zweimal täglich notwendigen Injektion der herkömmlichen Verzögerungsinsuline. Die lange Wirkdauer des Insulin glargin kann aber auch die Flexibilität in der Lebensführung einschränken, beispielsweise bei Patienten, die täglich den Bedarf an Basalinsulin ihren sportlichen Aktivitäten anpassen. Die Gabe von Insulin glargin ist sinnvoll bei Typ-2-Diabetikern mit nächtlicher Unterzuckerung, denn diese sind unter Insulin glargin seltener. Möglicherweise ist dies auch für Typ-1-Diabetiker der Fall, durch Studien aber noch nicht eindeutig belegt (Arzneimittelbrief 2002).

5.5.2 Die intensivierte Insulintherapie

Weniger Folgeschäden durch den Diabetes bei der intensivierten Insulintherapie.

Für die Vorteile der intensivierten Insulintherapie gegenüber der konventionellen Insulintherapie gibt es eindeutige Belege. Die DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) hat während einer Studie über 6,5 Jahre (mittlere Beobachtungszeit) gezeigt, dass durch die intensivierte Insulintherapie Folgeschäden des Diabetes an der Netzhaut (Retinopathie), den Nieren (Nephropathie) und Nerven (Neuropathie) deutlich seltener auftreten und sich das Fortschreiten dieser Folgeschäden durch die intensivierte Therapie verzögern lässt. (The Diabetes Control and Complication Trial Research Group 1993). Das Risiko für das Auftreten dieser Folgeschäden wurde durch die intensivierte Insulintherapie um etwa 70% reduziert (s. Abschnitt 5.3.2). Eine anschließende Studie (EDIC = Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) zeigte, dass diese Effekte auch vier Jahre nach der DCCT anhielten (The Diabetes Control and Complication / Epidemiology of Diabetes Interventions Trial Research Group 2000). Diese vielbeachtete Untersuchung hat auch ganz klar den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutzuckerwerten und den Folgeschäden eines Diabetes gezeigt.

Die direkten Krankheitskosten für alle Diabetiker beliefen sich 1994 auf etwas mehr als 3 Milliarden Euro. Für das durch Diabetes verursachte chronische Nierenversagen entstanden jährlich mehr als 500 Millionen Euro an Kosten. In Großbritannien wurden Anfang der 90er Jahre die Kosten für den Diabetes auf 4 bis 5% der Gesamtausgaben für gesundheitliche Versorgung geschätzt. Übertragen auf deutsche Verhältnisse ergäben sich daraus Kosten von etwa 6,5 bis 7,5 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt 1998).

Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse der DCCT. Insgesamt 1441 Patienten wurden für 3 bis 9 Jahre (Mittelwert: 6,5 Jahre) in die Studie aufgenommen. Die intensivierte Therapie bestand aus täglich mindestens drei Insulininjektionen (auch Insulinpumpe), die entsprechend den mindestens vier Blutzuckermessungen angepasst wurden. Bei der konventionellen Therapie spritzten die Patienten ein- bis zweimal täglich Insulin und führten eine Glukosebestimmung durch. Es wurde in jeder Gruppe eine Untergruppe zur Beobachtung des Auftretens (Prävention) und einer zur Beobachtung des Voranschreitens (Progression) von Folgeschäden gebildet. Angegeben sind die Mittelwerte, teilweise gerundet.

Parameter	Intensivierte Therapie		Konventionelle Therapie	
	Prävention	Progression	Prävention	Progression
Studienbeginn				
Patienten (Zahl)	348	363	378	352
Alter (Jahre)	27	27	26	27
Diabetesdauer (Jahre)	3	9	3	9
HbA _{1C}	8,8	9	8,8	8,9
Mittlerer HbA _{1C} während der Studie	7,2%		8,9%	
Kumulative Häufigkeit nach 8 bis 9 Jahren				
Retinopathie (Auftreten o. Verschlechterung)	12%	25%	55%	55%
Anzeichen für geringe Nierenschädigung (Mikroalbuminurie)	16%	25%	27%	40%
Anzeichen für deutlichere Nierenschädigung (Makroalbuminurie)	4%	5%	4%	10%
Klinische Zeichen für Nervenschäden nach 5 Jahren	8%		18%	

Quelle: IGES nach Berger (1995)

Wie nicht nur die britischen Studien (DCCT / EDIC) gezeigt haben, lässt sich eine gute Einstellung am besten mit der intensivierten Insulintherapie erreichen. Sie verhindert die intensivierte Therapie das Auftreten und Voranschreiten von Folgeerkrankungen. Die Durchführung der intensivierten Insulintherapie erhält also den insulinpflichtigen Diabetikern länger die Funktionen von Augen, Nieren und Nerven und erhöht damit deren Lebensqualität. Zudem sind enorme Kosteneinsparungen zu vermuten, die allerdings bisher noch nicht konkret beziffert wurden.

Die intensivierte Insulintherapie vermindert Folgeschäden, erhöht die Lebensqualität und wirkt vermutlich kostensenkend.

5.5.3 Technische Hilfen für die Therapie

Patienten bevorzugen Insulin-Pens gegenüber herkömmlichen Spritzen.

Zu Kosten und Nutzen der technischen Hilfsmittel, also Pens und Pumpen, gibt es nur sehr wenige Untersuchungen (Berger 1995). Vergleiche zwischen konventionellen Spritzen und Insulin-Pens zeigen, dass die Patienten den Pen bevorzugen (z. B. Arslanoglu et al. 2000). Die wenigen Untersuchungen zur Anwendung von Insulinpumpen beschränkten sich bisher ebenfalls auf die Veränderung der medizinischen Parameter. Die Anwendung der Insulinpumpe erfordert vom Patienten die gleichen Fertigkeiten (Selbstkontrolle, Anpassung des Insulinbedarfs) wie bei der Anwendung von Spritzen oder Pens. Für den Erfolg einer Anwendung von Pumpe oder Pen ist die Motivation des Patienten ganz entscheidend (Berger 1995). Die modernen Blutzuckermessgeräte bieten einen wesentlich höheren Komfort für die Patienten. Eine französische Analyse vorhandener Studien kommt zu dem Schluss, dass die Selbstkontrolle des Blutzuckers bei insulinpflichtigen Diabetikern dann positive Auswirkungen hat, wenn die Patienten gut geschult und trainiert sind (Halimi 1998).

5.6 Perspektiven für die Zukunft

Als Beispiel für zukünftige Entwicklungen in der medikamentösen Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes sollen hier beispielhaft zwei Neuentwicklungen genannt werden: inhalierbares Insulin und Insulinrezeptor-Aktivatoren.

Mit inhalierbarem Insulin müssen die Patienten nicht so oft spritzen.

Medikamente zur Inhalation sind besonders aus der Asthmatherapie bekannt. Asthmamedikamente werden deshalb inhaliert, damit sie hauptsächlich in den Bronchien wirken und den Gesamtorganismus möglichst wenig belasten. Das funktioniert deshalb, weil Asthmamittel über die Lunge schlecht aufgenommen (resorbiert) werden. Bei inhalierbarem Insulin nutzt man dagegen die Tatsache aus, dass es ausreichend gut über die Lunge resorbiert wird und in das Blut gelangt. Es sind bereits mehrere klinische Studien mit inhalierbarem Insulin durchgeführt worden (z. B. Gerber et al. 2001, Skyler et al. 2001). Durch diese Art der Anwendung entfallen die Bedarfsinjektionen, ansonsten wird die Behandlung mit inhalierbarem Insulin im Prinzip genauso durchgeführt wie die intensivierete Insulintherapie mit injizierbarem Insulin. Die bisherigen Ergebnisse zeigten, dass die Kontrolle des Blutzuckers mit inhaliertem Insulin genauso gut möglich ist, wie mit injiziertem. Das inhalierte Insulin wirkt außerdem rascher als injiziertes (McAuley 2001). Kurzfristig (über 12 Wochen) ist durch die Therapie auch keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion festzustellen, Ergebnisse längerfristiger Beobachtungen liegen noch nicht vor.

Eine Substanz aus einem Pilz aktiviert den Insulinrezeptor direkt.

Ein neue Entdeckung wurde bei der Untersuchung der Stoffwechselprodukte von Pilzen gemacht, man fand die Substanz L-783,281. Wenn dieser Stoff an diabetische Mäuse verfüttert wurde, führte er zu einer Blutzuckersenkung (Zhang et al. 1999). Bei L-783,281 handelt es sich um einen Insulinrezeptor-Aktivator (IR-Aktivator), d. h., L-783,281 aktiviert direkt die natürliche Bindungsstelle für Insu-

lin (den Insulinrezeptor) und imitiert dadurch die Insulinwirkung. Von L-783,281 gibt es inzwischen ein halbsynthetisches Derivat, das noch effektiver ist (Quereshi et al. 2000). Die neuen IR-Aktivatoren imitieren nicht nur die Insulinwirkung, sondern machen auch die Zellen empfindlicher für die Insulinwirkung. Diese neue Wirkstoffklasse könnte daher sowohl für insulinabhängige als auch nicht insulinabhängige Diabetiker geeignet sein. Bisläng gibt es aber erst Erfahrungen aus Tierversuchen und noch keine Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen.

5.7 Literatur und Quellen

- Arslanoglu I, Saka N, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F (2000) A comparison of the use of premixed insulins in pen-injectors with conventional patient-mixed insulin treatment in children and adolescents with IDDM. Is there a decreased risk of night hypoglycemia? *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:313-318
- Arzneimittelbrief (2002) Der Nutzen der Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus. *Der Arzneimittelbrief* 36:9-12
- Banting FG (1925) Diabetes and Insulin. Nobel Lecture delivered at Stockholm on September 15th 1925
- Berger M (Hrsg.) (1995) Diabetes mellitus. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore
- Bode BW, Sabbah H, Davidson PC (2001) What's ahead in glucose monitoring? New techniques hold promise for improved ease and accuracy. *Postgrad Med* 109:41-44
- Gale EA (2001) A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabet Med* 17:209-214
- Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA (2001) Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 24:1556-1559
- Halimi S. (1998) Benefits of blood glucose self-monitoring in the management of insulin-dependent (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM). Analysis of the literature: mixed results. *Diabetes Metab* 24 (Suppl. 3):35-41
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (1996) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9. Auflage, McGraw-Hill New York, St. Luis u. a.
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (2001) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10. Auflage, McGraw-Hill New York, St. Luis u. a.
- Holleman F, Hoekstra JBL (1997) Insulin Lispro. *New Engl J Med* 337:176-183
- International Diabetes Federation, Europe (1998) A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus
- International Diabetes Federation, European Region (1999) A desktop guide to type 2 diabetes mellitus
- Jörgens V (2001) Analoginsuline: Welche Vorteile gibt es, welches Restrisiko bleibt? *Diabetesprofi* 5:9-19

- Jung V (2000) Die Pumpe hat Geburtstag. Zucker 1: URL: www.med-diabetes.de/zucker/2000-01/s04-05.htm
- Keck FS (2000) Meilensteine in der abendländischen Geschichte des Diabetes mellitus. Zucker 2: URL: www.med-diabetes.de/zucker/2000-02/s26-27.htm
- Klinge A, Pein M (1998) Geschichte des Insulins. Deutscher Diabetiker Bund Landesverband Hamburg e.V. online: URL: <http://home.t-online.de/home/diabetikerbund.hamburg/insulin1.htm>
- Koch K (2001) Arzneimittelbehörde räumt Unsicherheit ein. Deutsches Ärzteblatt 98:A372-A375
- Kukreja A, Maclaren NK (2000) Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease: immune-mediated (type 1) diabetes. Cell Mol Life Sci 57:534-541
- McAuley L (2001) Inhaled insulin for the treatment of diabetes mellitus. Issues Emerg Health Technol 18:1-4
- Qureshi SA, Ding V, Li Z, Szalkowski D, Biazzo-Ashnault DE, Xie D, Saperstein R, Brady E, Huskey S, Shen X, Liu K, Xu L, Salituro GM, Heck JV, Moller DE, Jones AB, Zhang BB (2000) Activation of insulin signal transduction pathway and anti-diabetic activity of small molecule insulin receptor activators. J Biol Chem 275:36590-36595
- Selam JL (2001) External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 109 (Suppl. 2):333-340
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA (2001) Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 357:331-335
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek Bd. 53, Directmedia Berlin
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1998) Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Metzler-Poeschel, Stuttgart
- Tamborlane WV, Bonfig W, Boland E (2001) Recent advances in treatment of youth with Type 1 diabetes: better care through technology. Diabet Med 18:864-870
- The Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions Research Group (2000) Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. New Engl J Med 342:381-389
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 329:977-986
- Thefeld W (1999) Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 61 (Sonderheft 2):S85-S89

Weihrauch TR (1998) Wolff Weihrauch – Internistische Therapie 98/99. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore

WHO (1999) Diabetes mellitus. Fact sheet No. 138

Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, Li Z, Zhang Y, Royo I, Vilella D, Diez MT, Pelaez F, Ruby C, Kendall RL, Mao X, Griffin P, Calaycay J, Zierath JR, Heck JV, Smith RG, Moller DE (1999) Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. *Science* 284:974-977

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

6 Migräne

Neben den sehr unangenehmen Beschwerden für die Betroffenen verursacht die Migräne zusätzlich hohe volkswirtschaftliche Kosten durch Produktionsausfälle (jährlich ca. 2 Milliarden Euro). Mit den sogenannten Triptanen stehen innovative Arzneimittel zur Verfügung, die spezifisch die Beschwerden der Migräne lindern können. Die Triptane sind besser wirksam und verträglicher als bisherige Migränemittel, sie verbessern die Lebensqualität und vermindern Produktivitätsausfälle am Arbeitsplatz um 12 bis 90 Stunden pro Patient und Jahr.

- *Die Migräne ist den Menschen seit mindestens 2000 Jahren bekannt. Heute sind etwa 10% der Bevölkerung von der Erkrankung betroffen. Der halbseitige Kopfschmerz ist das am besten bekannte der zahlreichen Symptome der Migräne.*
- *Trotz großer Fortschritte ist bis heute noch nicht im Detail geklärt, wie es zur Migräne kommt und welche Prozesse im Gehirn während einer Migräne ablaufen. Dadurch ist auch die Entwicklung von spezifischen Arzneimitteln gegen Migräne erschwert.*
- *Über Jahrhunderte hinweg beherrschten empirische Verfahren die Behandlung der Migräne. Erst am Ende des 20. Jahrhunderts konnten mit den Triptanen Arzneimittel eingeführt werden, die gezielt zur Behandlung der Migräne entwickelt wurden und eine deutlich bessere Wirkung und Verträglichkeit im Vergleich zu den bis dahin üblichen Migränemitteln zeigen.*

6.1 Die Erkrankung

Die Migräne ist eine komplexe neurologische Erkrankung, die schon seit der Antike bekannt ist. Das Wort Migräne leitet sich von dem Begriff „Hemikranie“ ab, den der griechische Arzt Galen im zweiten Jahrhundert nach Christus für halbseitig auftretende Kopfschmerzen prägte (Wenzel 1995). Im Laufe der Zeit wurde daraus der Begriff „migraine“, der im 13. Jahrhundert erstmals in Frankreich auftauchte (Sacks 1996).

Das Bild der Migräne ist außerordentlich vielgestaltig. Als Hauptsymptom der Migräne sind Kopfschmerzen, die nur eine Hälfte des Kopfes betreffen, allgemein bekannt. Häufig sind die Kopfschmerzen auch beidseitig und die Migräne kann

Migräne ist nicht einfach nur eine spezielle Form von Kopfschmerzen.

selten auch ohne Kopfschmerzen auftreten; andererseits können neben den Kopfschmerzen auch zahlreiche weitere Symptome vorliegen.

Bei etwa 10 bis 15% der Patienten geht der Migräne eine sogenannte Aura voran. Klassisch für diese Aura sind bestimmte Sehstörungen wie Gesichtsfeldausfälle (Skotome) oder Lichtblitze. Daneben sind die verschiedensten neurologischen Störungen möglich, beispielsweise Lähmungserscheinungen (Sacks 1996).

Die Migräne tritt in Attacken auf, die etwa 4 bis 72 Stunden dauern. Körperliche Aktivität verstärkt die Schmerzen. In der Zeit während der Attacke halten sich die Betroffenen bevorzugt in abgedunkelten, ruhigen Räumen auf. Nicht selten wird eine Migräne durch individuell sehr unterschiedliche sogenannte Trigger ausgelöst, beispielsweise Alkoholgenuss oder Hormonschwankungen.

Häufigkeit typischer Migränesymptome

• Kopfschmerz beidseitig	ca. 33%
• Appetitlosigkeit	fast 100%
• Übelkeit	80%
• Erbrechen	40 bis 50%
• Lichtscheu	60%
• Lärmempfindlichkeit	50%
• Geruchsüberempfindlichkeit	10%

Quelle: Diener et al. (2000)

Wahrscheinlich ist eine Entzündungsreaktion im Bereich der Blutgefäße des Gehirns Ursache für die Schmerzen.

Die Ursachen der Migräne sind im Detail noch immer unklar. Weitgehende Einigkeit besteht lediglich darüber, dass der Botenstoff Serotonin eine wichtige Rolle spielt. Anscheinend gibt es eine Art „Migränegenerator“ im Gehirn, in den sogenannten Raphekernen des Hirnstamms. Eine abnorme Aktivität bestimmter Nervenzellen in den Raphekernen führt zu komplexen Abläufen innerhalb des Gehirns, die unter anderem eine neurogene (vom Nervengewebe ausgehende) Entzündung im Bereich der Blutgefäße des Gehirns und der harten Hirnhaut bewirken. Die Kopfschmerzen werden auf eine Erweiterung dieser Blutgefäße durch die Entzündung zurückgeführt, und wahrscheinlich kommt es auch zur Freisetzung schmerzfördernder Botenstoffe (Hart 1999).

6.2 Die Bedeutung der Migräne für die Bevölkerung

6.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung, sodass ein großer Teil der Bevölkerung direkt und ein noch größerer Teil der Bevölkerung (Angehörige und Arbeitgeber) indirekt von ihr betroffen ist. Zur Häufigkeit der Migräne gibt es nur Schätzungen und stichprobenartige Erhebungen. Unklare Definitionen dessen, was eine Migräne ist, führen oft zu schwer interpretierbaren Ergebnissen, denn nicht alle Untersucher halten sich an die Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen der IHS (International Headache Society; Brüggjenjürgen 1994). Nach Angaben der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft leiden 6 bis 8% der Männer und 12 bis 14% der Frauen an Migräne. Am häufigsten soll die Migräne in der Altersgruppe der 35- bis 45-Jährigen sein. Vor der Pubertät tritt die Migräne bei 4 bis 5% der Kinder auf.

Bei Frauen ist Migräne häufiger als bei Männern.

Die Häufigkeit von Migräneattacken kann zwischen weniger als einmal jährlich und mehrmals monatlich schwanken. Viele Untersucher schätzen, dass die Migräneattacken bei einem Patienten mit einer mittleren Häufigkeit von 20 pro Jahr auftreten (Brüggjenjürgen 1994).

Die Lebensqualität wird durch Migräne erheblich beeinträchtigt.

Die Migräne beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Während einer Attacke ist ihre Leistungsfähigkeit bis hin zur Arbeitsunfähigkeit eingeschränkt. Die sozialen Kontakte werden teilweise aus Angst vor dem unerwarteten Auftreten einer Attacke eingeschränkt (Brüggjenjürgen 1994).

Die Migräne verursacht außerdem enorme Kosten. Es gibt Untersuchungen, die schätzen, dass durch die Migräne jährlich Gesamtkosten von etwa 2,5 Milliarden Euro entstehen, wenn von einer Prävalenz von 8% ausgegangen wird. Der Löwenanteil dieser Kosten entsteht durch Produktionsausfälle, während die Ausgaben für Arzneimittel und medizinische Behandlung noch nicht einmal ein Zehntel der Gesamtkosten ausmachen.

Es entstehen schätzungsweise 2,5 Milliarden Euro volkswirtschaftlicher Kosten pro Jahr durch Migräne.

Schätzungen direkter und indirekter jährlicher Kosten – verursacht durch Migräne - für Deutschland,

Annahme: Prävalenz von 8%; 12,7 Attacken am Arbeitsplatz bei 20,5 Attacken im Jahr; Leistungseinschränkungen bei 77% der Attacken

Ausfälle am Arbeitsplatz

Arbeitstage mit Leistungseinschränkung	6,8
Verlorene Arbeitstage	2,9

Gesundheitskosten

Arzneimittel	48,47 Mill. €
Behandlung ambulant	68,53 Mill. €
Behandlung stationär	17,41 Mill. €
Analgetikamissbrauch ⁹ , Folgekosten	85,79 Mill. €
Summe	220,20 Mill. €

Volkswirtschaftliche Kosten

durch Fehltage	1326,14 Mill. €
durch Leistungseinschränkung	998,15 Mill. €
Summe	2324,29 Mill. €

Gesamtkosten 2544,49 Mill. €

Quelle: IGES nach Brüggjenjürgen (1994); die in der Quelle angegebenen Beträge wurden in Euro umgerechnet.

Bis ins 18. Jahrhundert galt die „schwarze Galle“ als Ursache der Migräne.

6.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

Erste Krankheitsbeschreibungen, die sich möglicherweise auf die Migräne beziehen, finden sich schon in babylonischer Zeit (etwa 1000 v. Chr.). Eine eindeutige Migränebeschreibung gab erstmals Aretaios von Kappadokien (etwa um 100 n. Chr.). Er bezeichnete die Erkrankung als Heterokranie. Galen führte wenig später die Migräne auf das Aufsteigen schlechter Säfte zurück, insbesondere der schwarzen Galle. Damit erklärte Galen auch das bei Migräne häufige Erbrechen, wodurch der Überschuss an Galle im Kopf entfernt werden sollte. Diese Säfte-Theorie, auch humoralpathologische Hypothese genannt, hielt sich bis ins 18. Jahrhundert, als erstmals eine Spannung der Hirnhäute und „ätzende“, schmerzauslösende Stoffe im Blut als Migräneursache erwähnt wurden. Einen Hinweis auf eine Beteiligung der Blutgefäße des Kopfes an den Migräneschmerzen fand erstmals Caleb Hillier Parry 1792. Als gefäßbedingter Kopfschmerz (vasomotori-

⁹ Missbrauch von Schmerzmitteln (Analgetika)

sche Neurose) wurde die Migräne 1860 von Emil Du Bois-Reymond in der Schrift „Zur Kenntnis der Hemikrania“ bezeichnet. Diese Gefäßtheorie (vaskuläre Hypothese) hat sich bis in die heutigen Tage gehalten. Paul Julius Möbius kam 1894 zu dem Schluss, dass die Gefäßveränderungen bei der Migräne sekundäre Folge von krankhaften Prozessen seien, die ihre Ursache an einem spezifischen Ort im Gehirn hätten (neurogene Hypothese; Wenzel 1995). Damit kam er heutigen Theorien zur Entstehung der Migräne prinzipiell schon ziemlich nahe. Zur vaskulären und neurogenen Hypothese gesellte sich in den 60er Jahren noch die Serotoninhypothese (Sacks 1996). Die derzeit am weitesten verbreitete Hypothese zur Migräneentstehung ist im Prinzip eine Synthese aller drei Vorläuferhypothesen.

Die Migräne gilt schon seit der Antike als eine Art von Kopfschmerzen und diese Sicht hat sich bis in die heutige Zeit erhalten. Dabei sind die Kopfschmerzen oft nur ein Symptom, wenn auch häufig das am stärksten beeinträchtigende, dieser komplexen neurologischen Störung. Ebenfalls Tradition hat die Ansicht, dass Migränekranke nicht unbedingt ernst zu nehmen seien, was sich zum Beispiel in dem Satz „Migräne sind Kopfschmerzen, wenn man keine hat“, in Erich Kästners Pünktchen und Anton widerspiegelt (zitiert nach Brüggjenjürgen 1994). Migräne galt und gilt häufig als rein psychische Erkrankung von Frauen und wurde und wird von einigen Autoren als ein Konversionssymptom, also den Ausdruck einer hysterischen Erkrankung angesehen (Sacks 1996). Die teilweise „Geringschätzung“ der Migräne mag auch mit dem inflationären Gebrauch des Begriffes zusammenhängen, denn häufig wird Migräne als vornehmes Synonym für die „gewöhnlichen“ Spannungskopfschmerzen verwendet.

Bis heute gilt die Migräne vielen als „eingebildete“ Erkrankung.

6.3 Die Behandlung und Vorbeugung der Migräne

6.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Bei der Migräne muss zwischen der Behandlung der akuten Migräneattacke und der Vorbeugung von Migräneattacken unterschieden werden. Es kommen dabei jeweils Arzneimittel zum Einsatz, die sich in ihrer Wirkung grundlegend unterscheiden. Neben den vielfältigen pharmakotherapeutischen Möglichkeiten sind bei vielen Patienten auch nichtmedikamentöse Maßnahmen hilfreich. Ganz allgemein bedeutet die Behandlung aber auch die Vorbeugung der Migräne ein allmähliches Herantasten an das richtige Medikament, die richtige Dosierung oder auch die für den individuellen Patienten geeigneten nichtmedikamentösen Maßnahmen.

6.3.1.1 Behandlung der akuten Migräneattacke

Zur Behandlung der Migräneattacke kommen prinzipiell vier verschiedene Gruppen von Arzneimitteln zur Anwendung: Antiemetika (Mittel gegen Übelkeit), Analgetika (Mittel gegen Schmerzen), Triptane und Mutterkornalkaloide. Ein

Bei leichten Migräneattacken sind Analgetika und Medikamente gegen die Übelkeit ausreichend.

Antiemetikum wirkt nicht nur dem Symptom Übelkeit entgegen, sondern erleichtert auch die Aufnahme weiterer Arzneimittel gegen die Migräneattacke. Bei mittelschweren und schweren Attacken werden gemäß aktuellen Therapieempfehlungen (z. B. der DMGK; Diener et al. 2000) spezifische Migränemitteln, nämlich Triptane oder in Ausnahmefällen Mutterkornalkaloide eingesetzt. Die Triptane haben sich als die wirksamsten spezifischen Migränemittel erwiesen. Bei ihnen ist die Einnahme eines Antiemetikums nicht unbedingt erforderlich, denn die Triptane bekämpfen auch die Übelkeit bei Migräne. Bei Erbrechen können Triptane in geeigneten Darreichungsformen (Spritzen, Nasenspray, Zäpfchen oder Schmelztabletten) gegeben werden. Neben der Gabe von Medikamenten verschafft das Ruhen in einem abgedunkelten Raum den Patienten Linderung.

Schema der Migränebehandlung

- **Leichte Migräneattacken**

Antiemetikum gegen Übelkeit (z. B. Metoclopramid)
+ Analgetika (Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen und andere)

- **Mittelschwere und schwere Migräneattacken**

Triptane
Alternative in Ausnahmefällen:
Mutterkornalkaloid (z. B. Ergotamintartrat, Dihydroergotamin)
+ Antiemetikum

Quelle: Diener et al. (2000)

6.3.1.2 Vorbeugung von Migräneattacken

Zur Vorbeugung der Attacken haben sich vor allem Beta-Rezeptorenblocker bewährt.

Zur Migräneprophylaxe werden die verschiedensten Arzneimittel eingesetzt, die sich im Lauf der Zeit als wirksam erwiesen haben.

Neben den Arzneimitteln mit eindeutig belegter Wirkung wird auch eine Reihe von Wirkstoffen eingesetzt, deren Wirksamkeit unklar ist, was nicht heißen muss, dass sie im Einzelfall nicht wirksam sind (z. B. Acetylsalicylsäure, Lisurid, Pizotifen u. a.). Auch nicht-medikamentöse Maßnahmen sind zur Prophylaxe geeignet, beispielsweise die kognitive Verhaltenstherapie. Vielen Patienten helfen auch regelmäßig Ruhepausen oder der Verzicht auf individuell verschiedene Auslöser (Alkohol, zu viel oder zu wenig Schlaf).

Arzneimittel zur Migräneprophylaxe mit eindeutig belegter Wirkung

Arzneimittel der 1. Wahl

Betarezeptorenblocker
(z. B. Metoprolol, Propranolol)

Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker)

Arzneimittel der 2. Wahl

Valproinsäure (Antiepileptikum)

Naproxen (Analgetikum)

Quelle: Diener et al. (2000)

6.3.2 Historische Entwicklung der Behandlung

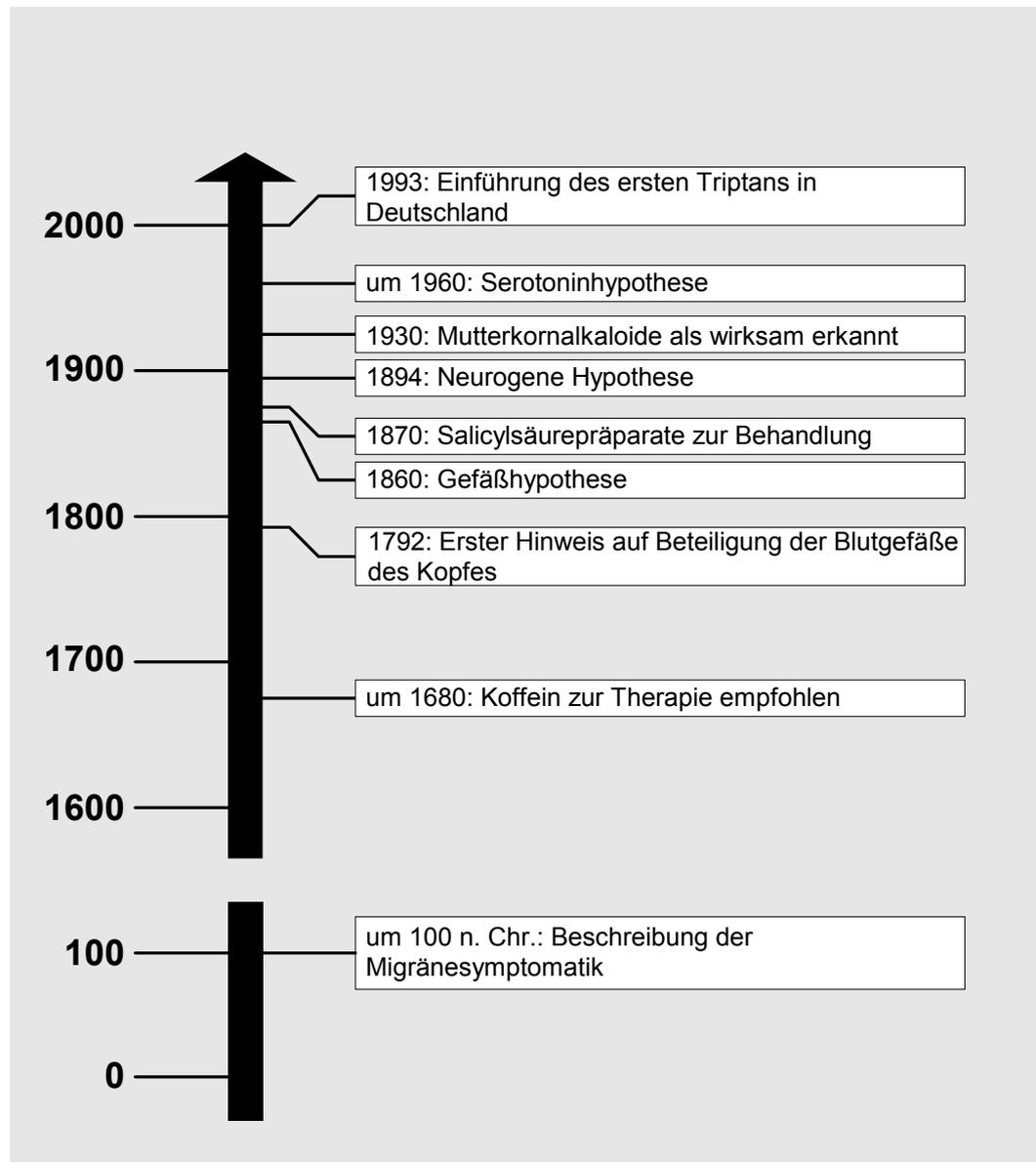
Als probates Mittel gegen schlechte Säfte wurden vom Altertum bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts der Aderlass und das Schröpfen angesehen. Auch die Migräne wurde mit diesen Allheilmitteln therapiert. Der Blutablass erfolgte dabei hinter dem Ohr und die Schröpfköpfe wurden ebenfalls am Schädel angesetzt. Auch Blutegel fanden regelmäßig Verwendung bei der Therapie der Migräne. Kurios erscheint das Auflegen lebender elektrischer Fische (z. B. Zitterrochen), das schon in der Antike empfohlen wurde. Schließlich kamen auch einige überwiegend beruhigend bis narkotisch wirkende Heilkräuter (z. B. Alraune, Opium, Schierling) zur Anwendung (Wenzel 1995).

Bereits im 17. Jahrhundert rät Thomas Willis, bei Migräne starken Kaffee zu trinken (Sacks 1996) – Koffein gilt bis in unsere Zeit als nützlicher Wirkstoff bei Migräne und Kopfschmerzen überhaupt. Im 19. Jahrhundert beginnt die medikamentöse Behandlung stärker an Gewicht zu gewinnen; die verschiedensten Wirkstoffe wurden ausprobiert. Ab 1870 kommen auch Salicylpräparate zum Einsatz und sind es bis heute, denn die Ende des 19. Jahrhunderts eingeführte Acetylsalicylsäure ist ebenfalls ein Salicylpräparat. In die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts datieren auch erste Anwendungen der bis heute gebräuchlichen Mutterkornalkaloide (Wenzel 1995). Breitere Anwendung finden die Mutterkornalkaloide bei Migräne aber erst seit den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts, als die Erforschung von Mutterkornalkaloiden und die Synthese von Derivaten dieser Wirkstoffgruppe beginnt, wobei unter anderem das LSD entsteht (Hart 1999).

Aderlass und Schröpfköpfe waren die häufigsten Therapien bei der Migräne.

Acetylsalicylsäure und Mutterkornalkaloide hielten Ende des 19. Jahrhunderts Einzug in die Therapie.

Abbildung 28: Zeitverlauf der wichtigsten Ereignisse in der Geschichte der Migräne



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Die Auswahl der bei Migräne eingesetzten Arzneimittel gründete sich sehr lange auf reines Erfahrungswissen. Erst in den 70er Jahren beginnt die gezielte Suche nach spezifischen Migränemitteln und die erfolgreiche Einführung neuer Wirkstoffgruppen.

6.4 Innovative Arzneimittel gegen Migräne

Die meisten und spektakulärsten Fortschritte hat es auf dem Gebiet der Behandlung der akuten Attacke gegeben. Doch auch auf dem Gebiet der Migräneprevention hat sich die Situation für die Patienten verbessert.

6.4.1 Innovative Arzneimittel zu Behandlung der akuten Migräneattacke

Aus heutiger Sicht scheint die Entwicklung von spezifischen Mitteln gegen die Migräne lange Zeit stiefmütterlich behandelt worden zu sein, und verglichen mit den Fortschritten auf anderen Gebieten der Arzneimittelentwicklung haben sich bei der medikamentösen Migränebehandlung in den vergangenen 100 Jahren nur wenige, aber dennoch bedeutende Fortschritte ergeben. Die einzigen spezifischen Medikamente waren lange Zeit die Mutterkornalkaloide, Stoffe aus einem giftigen Pilz (*Claviceps purpurea* genannt), der als sogenanntes Mutterkorn auf Getreide wächst. Schon den Assyrern waren schwere Vergiftungen durch Getreide bekannt, und in Europa sorgte dieser bevorzugt auf Roggen wachsende Pilz regelmäßig für epidemieartige Vergiftungen, die ganze Dörfer zu Wallfahrten bewegten, um den Heiligen Anton um Hilfe zu bitten. Die im englischen Sprachraum als „St. Antony’s fire“ bekannte Vergiftung führt zu einer sogenannten trockenen Gangrän: dem schmerzhaften Absterben von Händen, Armen oder Beinen, die unter Schwarzfärbung regelrecht mumifizieren. Bei Frauen verursacht die Vergiftung Fehlgeburten. In den USA wurden die Mutterkornalkaloide zu Beginn des 19. Jahrhunderts entdeckt und zur Beschleunigung des Geburtsvorgangs eingesetzt. Das neue Mittel bekam den Namen „pulvis ad partis“ („Geburtspulver“), doch angesichts der infolge seiner Verwendung steigenden Zahl der Totgeburten wurde es bald in „pulvis ad mortem“ („Todespulver“) umbenannt (Hardman & Limbird 1996).

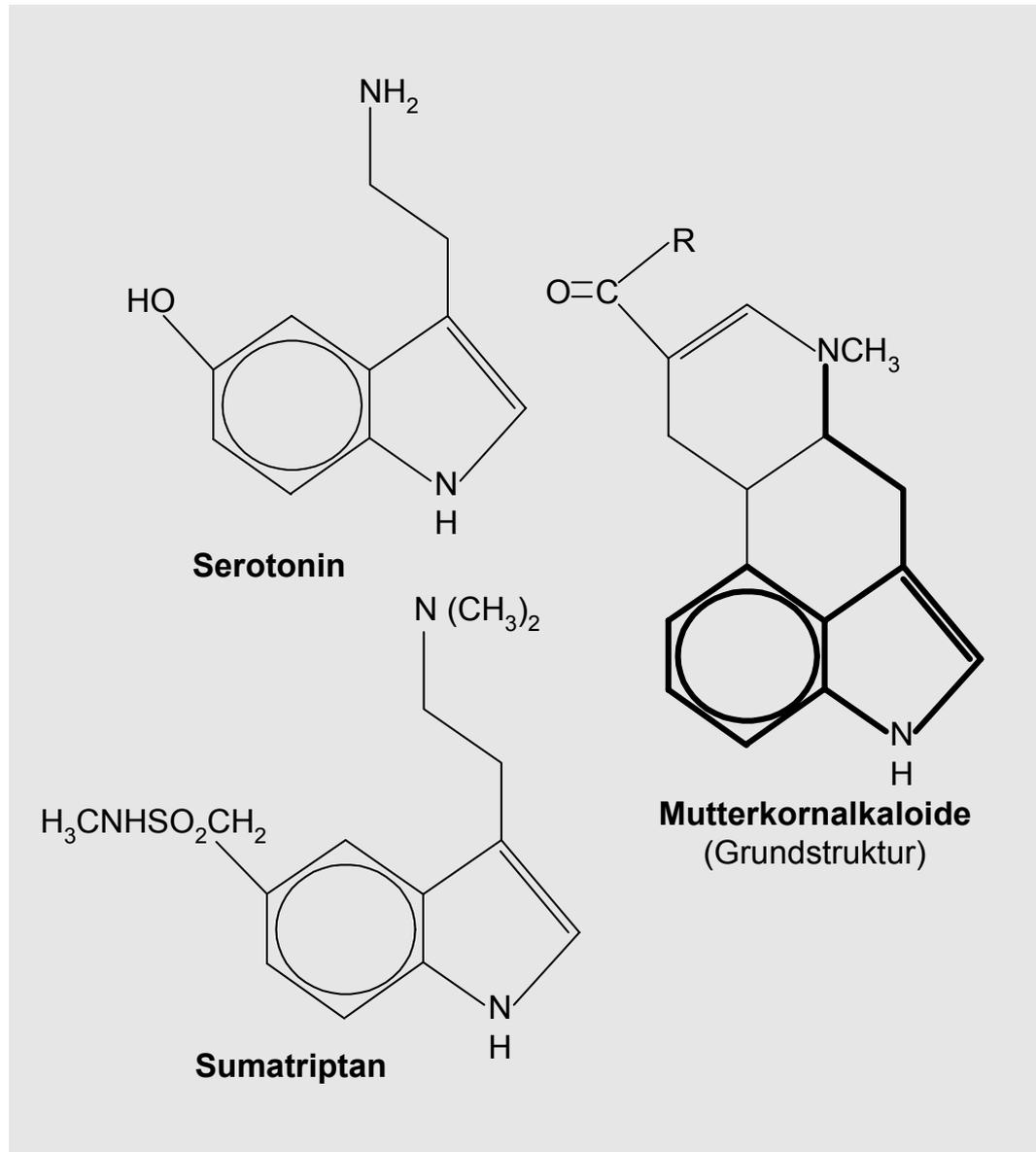
Die Mutterkornalkaloide verhalfen allerdings der Forschung nach spezifischen Migränemitteln auf den richtigen Weg: Einerseits führen Mutterkornalkaloide zu einer Verengung von Blutgefäßen und unterstützten so lange Zeit die Gefäßhypothese der Migräneentstehung. Andererseits greifen Mutterkornalkaloide in die Wirkung des Botenstoffs Serotonin ein und halfen so mit, die Serotoninhypothese der Migräneentstehung zu formulieren.

Das Serotonin wurde erstmals 1948 aus Blutplättchen isoliert. Der Name rührt daher, dass es sich um einen Stoff aus dem Blut (Serum) handelt, der zur Gefäßverengung (Tonisierung) führte. Der Chemiker bezeichnet das Serotonin als 5-Hydroxytryptamin, abgekürzt 5-HT.

Das vor allem auf Roggen wachsende Mutterkorn bedrohte die Bevölkerung über Jahrhunderte mit epidemischen Vergiftungen.

Die Mutterkornalkaloide wiesen den Weg zum Serotonin, das bei der Migräne eine wichtige Rolle spielt.

Abbildung 29: Vergleich der Strukturformeln von Serotonin, Sumatriptan und Mutterkornalkaloiden. Um die strukturelle Ähnlichkeit besser zu verdeutlichen, wurden bei der Grundstruktur der Mutterkornalkaloide die Linien fett dargestellt, die die Mutterkornalkaloide mit Serotonin gemeinsam haben.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Das Serotonin ist ein wichtiger Botenstoff mit vielfältigen Wirkungen.

Erst Mitte der 50er Jahre rückte Serotonin als Überträgerstoff von Nervenzellen ins Bewusstsein (Hardman & Limbird 1996). Einen richtigen Boom erlebte die Serotoninforschung in den 80er und 90er Jahren, als man langsam einen Überblick über die Vielzahl verschiedener Serotonin-Bindungsstellen (5-HT-Rezeptoren) gewann. Bislang wurden allein sieben verschiedene Klassen von Serotonin-Rezeptoren identifiziert (5-HT₁ bis 5-HT₇), die teilweise nochmals in ver-

schiedene Subtypen unterteilt werden, so dass derzeit 14 verschiedenen Serotonin-Rezeptoren unterschieden werden.

Im Jahre 1972 begannen Humphrey und seine Mitarbeiter ein langfristig angelegtes Projekt zur Identifizierung neuer Medikamente gegen Migräne. Es sollten Wirkstoffe entwickelt werden, die spezifisch die Blutgefäße der Hirnhaut verengen. Solche gefäßverengenden Stoffe werden als Vasokonstriktoren bezeichnet. Man folgte damit der damals allgemein anerkannten Gefäßhypothese. Doch es gab immer mehr Hinweise, dass Serotonin eine wichtige Rolle bei der Migräne spielt. Die Zielvorstellung von Humphrey und seinen Mitarbeitern war schließlich, 5-HT-Rezeptoren zu identifizieren, an denen die Mutterkornalkaloide im Bereich des Kopfes eine Gefäßverengung hervorrufen.

Ab den 70er Jahren begann man gezielt nach Wirkstoffen zu suchen, die dem Serotonin ähneln, aber nicht überall im Körper, sondern nur an den Blutgefäßen des Gehirns wirken.

Tabelle 17: Übersicht über die in Deutschland zugelassenen Triptane

Wirkstoff	Jahr der Markteinführung
Sumatriptan	1993
Naratriptan	1997
Zolmitriptan	1997
Rizatriptan	1998
Almotriptan	2001
Eletriptan	2002

Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Diese spezifische Wirkung auf die Kopfgefäße war sehr wichtig, um die unerwünschten Wirkungen der Mutterkornalkaloide an anderen Blutgefäßen zu vermeiden. Es wurden Wirkstoffe untersucht, die dem Serotonin in seiner Struktur ähneln, sogenannte Serotoninanaloga. Eine dieser Substanzen war das 5-Carboxamidotryptamin (5-CT), doch befand sich die Arzneimittelforschung mit diesem Wirkstoff noch nicht ganz auf der richtigen Fährte, denn an der isolierten Beinvene des Hundes (dem Modell für die Blutgefäße des Kopfes) führte 5-CT zwar zu einer Gefäßverengung, aber beim Einsatz am ganzen Tier bewirkte der Wirkstoff einen Blutdruckabfall, ein Zeichen für eine Gefäßerweiterung: Offensichtlich war 5-CT nicht selektiv genug in seiner Wirkung. Die Forscher erreichten ihr Ziel 1984, zwölf Jahre nach Beginn ihrer Anstrengungen, als sie erstmals das Sumatriptan herstellten. Sumatriptan führte nur zur Verengung an der Beinvene des Hundes, hatte aber an anderen Blutgefäßen kaum eine Wirkung (Hardman & Limbird 1996). Sumatriptan ist ein sogenannter 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor-Agonist.

Es wirkt also an 5-HT_{1B}-Rezeptoren und 5-HT_{1D}-Rezeptoren wie körpereigenes Serotonin, aber eben nur an diesen Rezeptoren und nicht an den vielen anderen Serotonin-Rezeptortypen. Die therapeutische Wirksamkeit von Sumatriptan bei der Migräne gilt inzwischen als etabliert (Perry & Markham 1998).

Sumatriptan war das erste Mittel, das erfolgreich gezielt gegen Migräne entwickelt wurde.

Sumatriptan war das erste Arzneimittel, das gezielt zur Behandlung der Migräne entwickelt wurde. Darüber hinaus führte der neue Wirkstoff auch zu einem Fortschritt in der klinischen Migränerforschung. Und schließlich ist Sumatriptan auch beim Cluster-Kopfschmerz wirksam, einem außerordentlich heftigen, ebenfalls in Attacken auftretenden einseitigen Schmerz im Bereich des Gesichts, vor allem der Schläfenregion.

Sumatriptan begründete die Wirkstoffgruppe der Triptane, die inzwischen um weitere Wirkstoffe erweitert wurde (s. Tabelle 17). Die verschiedenen Triptane unterscheiden sich vor allem in ihrer Aufnahme aus dem Darm (Resorption), der Dauer bis zum Wirkungseintritt und der Wirkdauer. Die Auswahl an verschiedenen Triptanen ermöglicht eine individuelle Therapie, denn nicht jedes Triptan wirkt bei jedem Patienten (Diener et al. 2000).

6.4.2 Innovative Arzneimittel zur Vorbeugung der Migräne

Die Entwicklung neuer Arzneimittel gegen andere Erkrankungen führte auch zu Verbesserungen bei der Vorbeugung gegen Migräne.

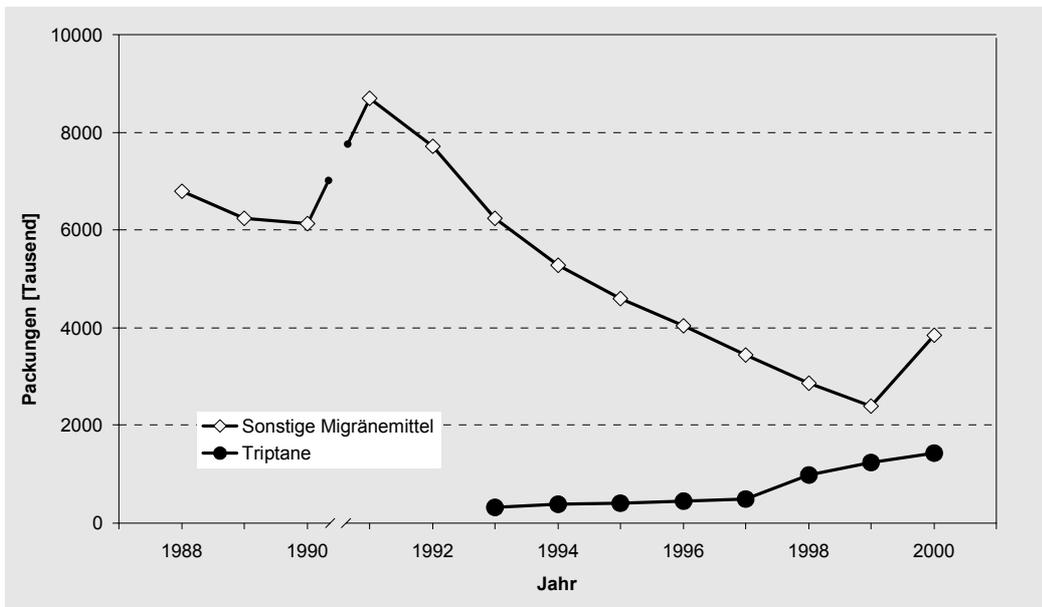
Die vorbeugende Wirkung von Arzneimitteln bei Migräne wurde in der Regel empirisch entdeckt. So war es auch bei den Beta-Rezeptorenblockern. In den späten 60er Jahren fiel auf, dass Patienten mit Migräne, die wegen einer zusätzlichen Erkrankung mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt wurden, seltener Migräneattacken erlitten: Insgesamt reagieren etwa 50% (bis 70%) der Patienten mit einer verminderten Häufigkeit der Anfälle (Hardman & Limbird 1996). Auch die Beta-Rezeptorenblocker waren in den 60er Jahren gerade erst als innovative Arzneimittel entwickelt worden. Sie werden vor allem bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Für die Patienten mit Migräne war dies ein deutlicher Fortschritt, denn die Betablocker sind wesentlich sicherer in der Anwendung als das lange Zeit eingesetzte Methysergid, ein Abkömmling der Mutterkornalkaloide, der zur Migräneprevention entwickelt worden war (Sacks 1996). Wegen ihrer besseren Verträglichkeit gelten Betablocker und Flunarizin als Mittel der 1. Wahl zur Vorbeugung gegen Migräne.

Die zur Behandlung von Epilepsien angewendete Valproinsäure wird seit einigen Jahren ebenfalls zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Möglicherweise führt diese neu entdeckte Wirkung der Valproinsäure zu einem besseren Verständnis der Abläufe bei der Migräne, denn Valproinsäure greift in die Wirkung des Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ein. Und tatsächlich gibt es Arbeiten, die Hinweise darauf geben, dass auch GABA als Faktor bei der Migräneentstehung mitwirkt (z. B. Kruger et al. 1996). Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen (Leberschäden, fruchtschädigende Wirkung) ist Valproinsäure ein Mittel der 2. Wahl.

6.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Migräne

Die Menge der verordneten Packungen an Triptanen hat sich seit ihrer Markteinführung stetig vergrößert. Die Anzahl der verordneten übrigen Migränemittel war bis 1999 stark rückläufig, steigt jedoch seitdem wieder an (s. Abbildung 30). Auf die Darstellung der verordneten Packungen an Analgetika, Antiemetika und prophylaktischen Arzneimitteln gegen Migräne (z. B. Betablocker) wurde verzichtet, da diese Arzneimittelgruppen überwiegend zur Behandlung anderer Erkrankungen eingesetzt werden.

Abbildung 30: Abgesetzte Packungen von Arzneimitteln gegen Migräne in Deutschland von 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Die Entwicklung der Triptane bedeutet ganz eindeutig einen enormen Fortschritt in der Migränetherapie. Migräne ist keine lebensbedrohliche Erkrankung und daher lässt sich dieser Erfolg nicht am Rückgang von Sterbezahlen ablesen, sondern allenfalls am Rückgang der indirekten Kosten, die unter Abschnitt 6.2.1 dargestellt sind. Die Triptane gelten inzwischen als Mittel der 1. Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken. In Bezug auf drei Punkte soll der Nutzen der Triptane erläutert werden: im Vergleich zu den Mutterkornalkaloiden, unter ökonomischen Aspekten und in Bezug auf die Lebensqualität von Migränekranken.

Die Triptane haben sich als vorteilhafte Arzneimittel erwiesen.

6.5.1 Triptane im Vergleich zu Mutterkornalkaloiden

Triptane sind besser wirksam als Mutterkornalkaloide und haben weniger Nebenwirkungen.

Im Vergleich zu den Mutterkornalkaloiden fallen die Vorteile der Triptane sofort auf: Triptane sind in der Regel besser wirksam als Mutterkornalkaloide (Diener et al. 2000, Perry & Markham 1998). Und Triptane führen nicht zu der gefährlichen Gangrän, die durch Mutterkornalkaloide verursacht werden kann. Die Mutterkornalkaloide beeinflussen nicht nur die Wirkung von Serotonin, sondern auch die anderer Botenstoffe, nämlich von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin und Mutterkornalkaloide wirken auf die Muskulatur der Gebärmutter ein. Mutterkornalkaloide können zudem sowohl blockierende als auch stimulierende Wirkungen haben. Solche Wirkstoffe werden als Partialagonisten bezeichnet. Der Einsatz von Partialagonisten soll in der Regel vermieden werden, denn ihre Wirkung ist nicht immer eindeutig vorherzusagen. Die Triptane beschränken sich dagegen darauf, die Wirkung des Serotonins an den Blutgefäßen des Kopfes zu imitieren, sind also hochspezifische und vorhersagbar wirkende Arzneimittel. Mutterkornalkaloide können durch ihre Wirkung auf den Uterus eine Mangeldurchblutung der Plazenta oder sogar eine Fehlgeburt auslösen. Für die Triptane dagegen haben sich bis heute keine sicheren Hinweise ergeben, dass sie eine schädliche Wirkung auf das ungeborene Kind haben könnten. Aus Vorsicht werden die Triptane trotzdem bei Schwangeren nur sehr zurückhaltend eingesetzt.

Triptane führen rasch zu einer Besserung aller Migränebeschwerden.

Triptane können – nach Abklingen der Aura – jederzeit während der Schmerzphase eines Migräneanfalls eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu müssen die Mutterkornalkaloide während des Beginns einer Attacke, am besten innerhalb der ersten Stunde gegeben werden (Sacks 1996). Als weiterer Vorteil der Triptane wird das rasche Einsetzen der Wirkung angesehen: Bei 60 bis 70% der Patienten ist nach 2 Stunden eine deutliche Besserung zu verzeichnen. Im Durchschnitt sind 30% der Patienten sogar schmerzfrei, nach dem Spritzen von Sumatriptan sogar 50% der Patienten (Diener et al. 2000). Von Nachteil ist, dass bei 25 bis 40% der Patienten die Kopfschmerzen einige Stunden nach der Gabe von Triptanen wieder auftreten. Die Behandlung kann aber wiederholt werden, solange bestimmte Dosierungen in einem definierten Zeitraum nicht überschritten werden.

Wie bei allen Arzneimitteln muss auch bei den Triptanen mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, die jedoch bei Beachtung der Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen in der Regel nicht schwerwiegend und vorübergehend sind. Typisch für die Triptane sind u. a. Kribbeln oder Hitze- und Druckgefühl. Bei zu häufiger Anwendung können Triptane zu Dauerkopfschmerz führen. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) sind mit einer Häufigkeit von 1 zu 1 Million außerordentlich selten (Diener et al. 2000).

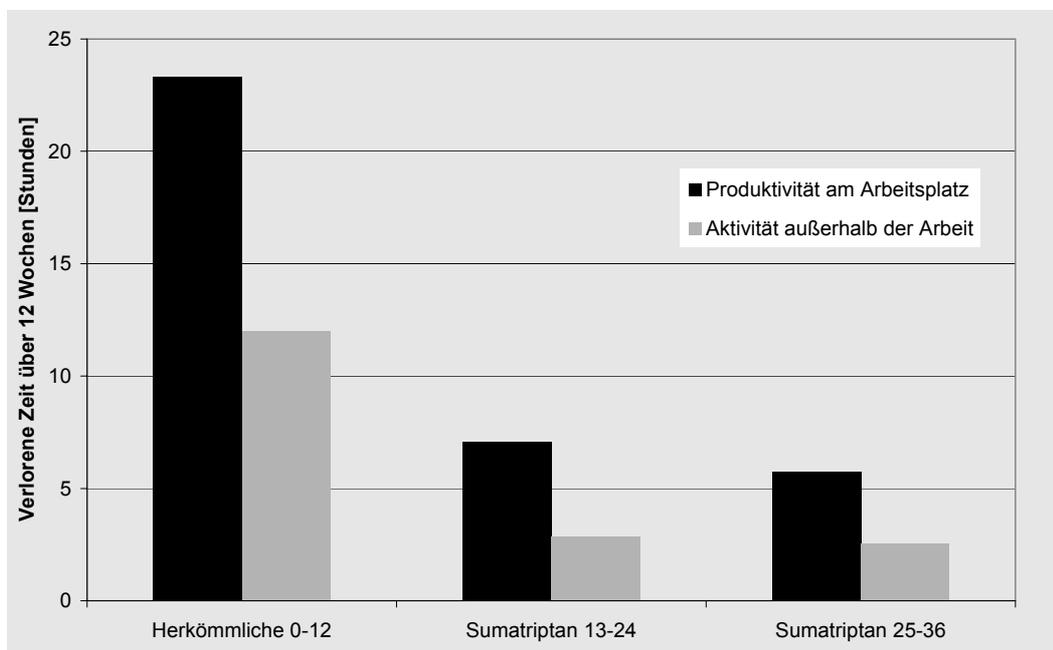
6.5.2 Ökonomische Vorteile der Triptane

Im Folgenden sollen die ökonomischen Vorteile der Triptane im Vergleich zu anderen Therapieformen in Bezug auf direkte und indirekte Kosten dargestellt werden. Eine Reihe sogenannter pharmako-ökonomischer Untersuchungen zur

Untersuchung dieser Fragestellung ist durchgeführt worden. Ganz pauschal betrachtet kommen verschiedene nicht-verblindete Studien, bei denen die Patienten zuerst ihre herkömmliche Therapie erhielten und anschließend Sumatriptan, zu dem Ergebnis, dass sich durch die Anwendung von Sumatriptan Produktivitätsgewinne erreichen lassen, die sich im Bereich von 12,1 bis 89,8 Stunden pro Patient und Jahr bewegen (Perry & Markham 1998).

Trotz ihrer hohen Kosten lassen sich durch die Triptane Produktivitätsgewinne erreichen.

Abbildung 31: Vergleich der jeweils herkömmlichen Therapie eines Patienten mit der Gabe von Sumatriptan. 582 Patienten mit mittlerer bis schwerer Migräne (Dahlof et al. 1997) erhielten in den Wochen 0 bis 12 ihre herkömmliche Therapie. In den Wochen 13 bis 36 spritzten sich die Patienten bis zu zweimal 6 mg Sumatriptan innerhalb von 24 Stunden bei jeder Migräneattacke.



Quelle: IGES nach Angaben von Perry & Markham (1998)

Wie in Abbildung 31 zu sehen ist, wird der Verlust an Produktivität durch Sumatriptan im Vergleich zu herkömmlichen Therapien ganz deutlich vermindert. Bei längerfristiger Anwendung von Sumatriptan verstärkt sich dieser Effekt sogar noch ein wenig. Andere Untersuchungen kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine britische Studie folgerte, dass die Behandlung mit Sumatriptan (bis zu zweimal 50 mg pro Attacke als Tablette) die gesellschaftlichen Kosten für jeden Migränepatienten um netto £ 125 (im Wert von 1996) pro Jahr senken würde. Ausgegangen wurde dabei von einem Preis von £ 4,7 pro Tablette (Perry & Markham 1998). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass Migräniker pro Quartal mit durchschnittlich 8 Tagen Kopfschmerzen an 1,5 Tagen nicht zur Arbeit gehen, während Nicht-Migräniker im Quartal im Mittel an 2,2 Tagen Kopfschmerzen haben und deswegen an 0,96 Tagen der Arbeit fern bleiben. Dieses berichtet die

Es sind Einsparungen von bis zu £ 125 bei Arzneimittelkosten von etwa £ 5 bis 10 möglich.

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft über eine in Frankreich durchgeführte Untersuchung (1999).

Die meisten Untersuchungen zu Kosten und Nutzen der Triptane sind mit Sumatriptan durchgeführt worden, das am längsten auf dem Markt ist. Es wird jedoch für alle Triptane eine ähnliche Kosteneffektivität wie für Sumatriptan angenommen (z. B. Peatfield 1999). Für einige andere Triptane sind auch Kosteneffektivitäts- oder Effektivitätsuntersuchungen durchgeführt worden: Für Naratriptan konnte eine kanadische Studie zeigen, dass im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung je Patient und Jahr Kosten von netto 109 kanadischen Dollar gespart werden können (incl. Produktivitätsausfälle) und die Dauer der Beschwerden um 225 Stunden jährlich gemindert wird (Caro et al. 2001). Durch Eletriptan konnte – im Vergleich zu einem Plazebo – in einer Effektivitätsstudie die Dauer der migränebedingten, verminderten Aktivität von 9 auf 4 Stunden (Median) gesenkt werden (Wells & Steiner 2000).

6.5.3 Auswirkungen der Triptane auf die Lebensqualität

Triptane verbessern die Lebensqualität, die durch eine Migräne erheblich beeinträchtigt sein kann.

Migränekranke fühlen sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. In Bezug auf ihre Rolleneinschränkung im Alltagsleben, körperlichen Schmerz, Vitalität, soziale Funktion, emotionale Beeinträchtigungen und psychisches Wohlbefinden fühlen sich Migräniker stärker betroffen als chronisch Kranke (Brüggenjürgen 1994). Oliver Sacks schreibt in seinem Buch „Migräne“ (1996), dass bei vielen Menschen die Migräne als eine Art Erschöpfungsreaktion verstanden werden könne und die meisten Migränekranken zufrieden wären, wenn ihnen wirksame Analgetika zur Verfügung stehen würden und sie Gelegenheit hätten, sich in einem ruhigen, abgedunkelten Raum von der Welt zurückzuziehen. Diese einfache Therapie ist im modernen Arbeitsalltag nur für die wenigsten Menschen durchführbar und wahrscheinlich auch nicht immer erfolgversprechend. Solange dies nicht geändert werden kann, sollte allein schon aus diesem Grund Menschen mit Migräne eine rasch wirksame Behandlung zur Verfügung gestellt werden. In verschiedenen Untersuchungen stellte sich heraus, dass Sumatriptan und andere Triptane die Lebensqualität bei der Migräne ganz deutlich verbessern (z. B. Cohen et al. 1999).

6.6 Perspektiven für die Zukunft

Die Probleme, neue Arzneimittel gegen die Migräne zu entwickeln, rühren vor allem daher, dass das Wissen um die Ursachen und die Abläufe bei dieser neurologischen Störung immer noch nicht vollständig ist. Die Tiermodelle für die Migräne sind nur Annäherungen an die Erkrankung oder erfassen lediglich Einzelaspekte des Krankheitsgeschehens. Es gibt auch keine „objektive“ Untersuchung, mit der sich die Diagnose Migräne beweisen ließe. Weder ein Bluttest noch ein Computertomogramm des Schädels zeigen an, ob ein Patient Migräne hat, noch ob diese sich unter dem Einfluss irgendeiner Therapie bessert. Es können also nur

indirekte Schlüsse aus dem bisher Bekannten oder einer vermuteten Hypothese gezogen werden. Ob ein neues Arzneimittel, das einer solchen Hypothese folgend entwickelt wurde, wirklich hilfreich ist, zeigt sich dann möglicherweise erst nach jahrelanger Entwicklungsarbeit bei den ersten klinischen Untersuchungen.

Neben dem Serotonin sind eine Reihe weiterer Botenstoffe und Rezeptoren ins Blickfeld gerückt, die eine Rolle bei der Migräne spielen könnten. Dies sind unter anderem die „Substanz P“ und das CGRP (Calcitonin Gene Related Product). Substanz P und CGRP führen zusammen mit anderen Überträgerstoffen zu einer sogenannten neurogenen Entzündung (Durham & Russo 1999). Wie oben schon erwähnt, ist wahrscheinlich eine solche neurogene Entzündung an der Entstehung der Kopfschmerzen bei der Migräne beteiligt. Gegenspieler der Substanz P (Substanz P-Antagonisten) sind bereits in klinischen Prüfungen untersucht worden und haben sich leider bisher als wirkungslos erwiesen (Diener & Limmroth 1999; Hart 1999). Wirkstoffe, die dem CGRP entgegen wirken, sogenannte CGRP-Antagonisten, befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung, doch liegen noch keine Ergebnisse über ihre Wirksamkeit bei der Migräne vor (Doods 2001).

Als wirksam gegen Migränekopfschmerzen hat sich auch an einer kleinen Gruppe von Patienten ein Stickstoffmonoxid-Synthesehemmer (NO-synthase inhibitor) namens 546C88 erwiesen. Dieser Wirkstoff hemmt die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) im Organismus. NO ist ein im Körper sehr wichtiger Stoff, der für die Erweiterung von Blutgefäßen sorgt. Die Untersuchung mit dem NO-Synthasehemmer 546C88 war durchgeführt worden um zu prüfen, ob NO auch beim Migränekopfschmerz mitwirkt (Olesen et al. 2001). Da dies der Fall zu sein scheint, kann auch in dieser Richtung nach neuen Arzneimitteln gesucht werden.

Auch der Botenstoff Dopamin scheint an der Migräne beteiligt zu sein und in kleineren Studien haben sich Wirkstoffe als nützlich erwiesen, die die Dopaminwirkung hemmen. Schließlich wird auch an verbesserten Wirkstoffen gearbeitet, die in ihrer Wirkung den Triptanen ähneln, in der Hoffnung, noch spezifischere Migränemittel mit besserer Verträglichkeit zu entwickeln (Hart 1999).

Weil über die Migräne noch so wenig bekannt ist, gestaltet sich die Entwicklung weiterer spezifischer Migränemittel nicht einfach.

Inzwischen sind weitere mögliche Angriffspunkte für Migränemittel identifiziert worden, z. B. die Substanz P und CGRP.

6.7 Literatur und Quellen

- Brüggenjürgen B (1994) Lebensqualität und volkswirtschaftliche Kosten der Migräne in Deutschland. Band 3 der Reihe Public Health. Asgard-Verlag, St. Augustin
- Caro JJ, Getsios D, Raggio G, Caro G, Black L (2001) Treatment of migraine in Canada with naratriptan: a cost-effectiveness analysis. *Headache* 41:456-464
- Cohen JA, Beall D, Beck A, Rawlings J, Miller DW, Clements B, Pait DG, Batenhorst A (1999) Sumatriptan treatment for migraine in a health maintenance organization: economic, humanistic, and clinical outcomes. *Clin Ther* 21:190-204
- Coukell AJ, Lamb HM (1997) Sumatriptan. A pharmacoeconomic review of its use in migraine. *Pharmacoeconomics* 11:473-490
- Dahlof C, Bouchard J, Cortelli P, Heywood J, Jansen JP, Pham S, Hirsch J, Adams J, Miller DW (1997) A multinational investigation of the impact of subcutaneous sumatriptan. II: Health-related quality of life. *Pharmacoeconomics* 11, Suppl. 1:24-34
- Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (1999) Eine wirksame Migränetherapie nutzt nicht nur den Patienten, sondern ist auch volkswirtschaftlich sinnvoll. *Kopfschmerz-News* 4/99
- Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A (2000) Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. *Nervenheilkunde* 19:345-353
- Diener HC, Limmroth V (1999) Therapie der akuten Migräneattacke. *Arzneimitteltherapie* 17:219-225
- Doods H (2001) Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr Opin Investig Drugs* 2:1261-1268
- Durham PL, Russo AF (1999) Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion by a Serotonergic Antimigraine Drug. *J Neurosci* 19:3423-3429
- Hart C (1999) Forged in the St. Anton's Fire: Drugs for Migraine. *Modern Drug Discovery* 2:20-31
- Kruger H, Luhmann HJ, Heinemann U (1996) Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. *Neuroreport* 7:2733-2736
- Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J (1998) Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 18:27-32
- Peatfield RC (1999) Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 1:450-457
- Perry CM, Markham A (1998) Sumatriptan – An updated Review of its Use in Migraine. *Drugs* 55:889-922

Sacks O (1996) Migräne. Rowohlt Taschenbuch Verlag

Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek Bd. 53, Directmedia, Berlin

Wells NE, Steiner TJ (2000) Effectiveness of eletriptan in reducing time loss caused by migraine attacks. *Pharmacoeconomics* 18:557-566

Wenzel M (1995) Migräne – die kleine Hölle. Insel Verlag, Frankfurt/Main und Leipzig

7 Multiple Sklerose

In den letzten 10 Jahren wurden große Fortschritte bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gemacht. Durch innovative Arzneimittel lässt sich die Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe vermindern. Das Eintreten der Behinderung wird hinausgezögert. Neue Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen werden helfen, künftig weitere spezifische Mittel gegen die Multiple Sklerose zur Verfügung zu stellen.

- *Die Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, also des Gehirns und des Rückenmarks. Sie ist durch eine Zerstörung der Umhüllungen (Markscheiden) von Nervenfasern gekennzeichnet. Sie verläuft meistens in Schüben und führt zu zunehmenden Funktionsausfällen im Bereich der Motorik und der Sensibilität.*
- *Die Ursache der Multiplen Sklerose ist bis heute unbekannt. Am wahrscheinlichsten für ihr Entstehen ist ein Zusammenwirken von Erbfaktoren, Autoimmunprozessen und äußeren Faktoren.*
- *Eine ursächliche Behandlung der multiplen Sklerose gibt es nicht. Es gibt jedoch mittlerweile eine Reihe von Medikamenten, mit denen sich der Krankheitsverlauf mildern lässt.*

7.1 Die Erkrankung

Die korrekte Bezeichnung der Multiplen Sklerose lautet Encephalitis disseminata („gestreute Hirnentzündung“), doch hat sich sowohl in der Fach- als auch in der Umgangssprache der Begriff Multiple Sklerose durchgesetzt, der oftmals als MS abgekürzt wird. Der Name der Erkrankung weist daraufhin, dass die Erkrankung zu Entzündung an allen Stellen des Nervensystems führen kann, was zu sehr verschiedenen Ausprägungen der Symptomatik führen kann.

Die Multiple Sklerose kann in Form von Schüben verlaufen oder stetig voranschreiten (progrediente Form). Bei schubförmigen Verläufen kann es nach jedem Schub zu einer teilweisen oder vollständigen Rückbildung der Symptome kommen. Auch anfangs schubförmige Verläufe können später in eine progrediente Form übergehen. Folgende Verlaufsformen werden unterschieden:

Die Multiple Sklerose ist eine Erkrankung des Nervensystems mit zahlreichen entzündlichen Herden.

RR-MS (relapsierend remittierende Form): Es treten einzelne Krankheitsschübe (relapses) mit Funktionseinschränkungen auf, die sich zwischen den Schüben ganz oder teilweise zurückbilden (remittieren).

SP-MS (sekundär progrediente MS): Diese Form beginnt wie die RR-MS, geht aber später in eine stetig voranschreitende (progrediente) Form über. Zwei Drittel der RR-MS gehen in einer SP-MS über.

PP-MS (primär progrediente MS): Diese bei etwa 10% der Patienten auftretende Form ist von Beginn an stetig voranschreitend.

Die Auswirkungen der Erkrankung können sehr unterschiedlich sein. Etwa ein Fünftel der Erkrankten zeigen 15 Jahre nach der Diagnose keine Funktionseinschränkungen. Bei einem Drittel kommt es zu leichten Einschränkungen der Nervenfunktionen und bei einem weiteren Drittel sieht man deutliche Behinderungen. Bei weniger als 5% der Erkrankten verläuft die Erkrankung innerhalb weniger Jahre tödlich.

Der Verlauf der Multiplen Sklerose kann sehr unterschiedlich sein.

Die häufigsten Beschwerden bei der Multiplen Sklerose

- Muskelschwäche, Gangunsicherheit
- Missempfindungen (Parästhesien) und Taubheit der Haut
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelbilder)
- Schwindel
- Sprechstörungen
- Schmerzen
- Gesteigerte Muskelspannung (Spastik)
- Störungen der Blasen- und Darmentleerung
- Impotenz

Die Markscheiden aus Myelin sorgen für die Funktionsfähigkeit der Nervenfasern.

Die entzündlichen Prozesse bei der Multiplen Sklerose führen zu einer Zerstörung der Umhüllungen der Nervenfasern, den Markscheiden. Dadurch kommt es zu Störungen der Funktion der betroffenen Nervenfasern: Es kann zu einer verminderten Weiterleitung der in den Nerven fortgeleiteten Reize kommen, es können aber auch überschießende Aktivitäten in den betroffenen Nerven auftreten. Die Zerstörung der Markscheiden führt zur Bildung von Narbengewebe, das (bei Autopsien) mit bloßem Auge zu erkennen ist und zu dem Begriff Sklerose („Verhärtung“) geführt hat.

Einen speziellen Test für die Feststellung der Multiplen Sklerose gibt es nicht. Grundlage der Diagnostik ist eine umfassende neurologische Untersuchung, un-

terstützt durch Punktion der Rückenmarksflüssigkeit, Computertomographie und Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (Elektromyogramm).

Zur Entstehung der Multiplen Sklerose gibt es nur wenig gesicherte Erkenntnisse. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um einen sogenannten Autoimmunprozess, d. h., die Immunzellen richten sich gegen körpereigenes Gewebe und zerstören es. Einige Hinweise deuten als Ursache für den Autoimmunprozess auf eine Virusinfektion. Gesicherter ist eine gewisse erbliche Veranlagung (z. B. Ebers et al. 2000 Sadovnick et al. 1996) für die Erkrankung. Auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle, denn die Häufigkeit der Erkrankung zeigt deutliche geografische und ethnische Unterschiede (Rosati 2001).

Nach heutiger Ansicht handelt es sich bei der Multiplen Sklerose um eine Autoimmunerkrankung.

7.2 Die Bedeutung der Multiplen Sklerose für die Bevölkerung

7.2.1 Die Häufigkeit der Multiplen Sklerose in Deutschland

Die Multiple Sklerose gilt neben den Verletzungen des zentralen Nervensystems in Deutschland als häufigste Ursache von neurologischen Behinderungen des frühen und mittleren Erwachsenenalters.

Etwa 122.000 Menschen sind in Deutschland an Multipler Sklerose erkrankt.

Die Ermittlung der genauen Erkrankungshäufigkeit der Multiplen Sklerose ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass es bislang keinen spezifischen Nachweis gibt, der eine präzise Erfassung erlaubt. Die hierzu veröffentlichten Zahlen schwanken daher teilweise erheblich. Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass in Deutschland etwa 149 von 100.000 Einwohnern an multipler Sklerose erkrankt sind. Die Gesamtzahl der Erkrankten wird mit 122.000 angegeben (Hein & Hopfenmüller 2000).

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenz) beträgt 3 auf 100.000 Einwohner. Etwa ebenso hoch ist die Zahl der Erkrankten, die jährlich an der Erkrankung versterben (Mortalität).

Die Multiple Sklerose tritt meist im jungen Erwachsenenalter erstmals auf. Der Gipfel der Häufigkeit des Auftretens liegt etwa zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr. Frauen sind von der Erkrankung fast doppelt so häufig betroffen wie Männer.

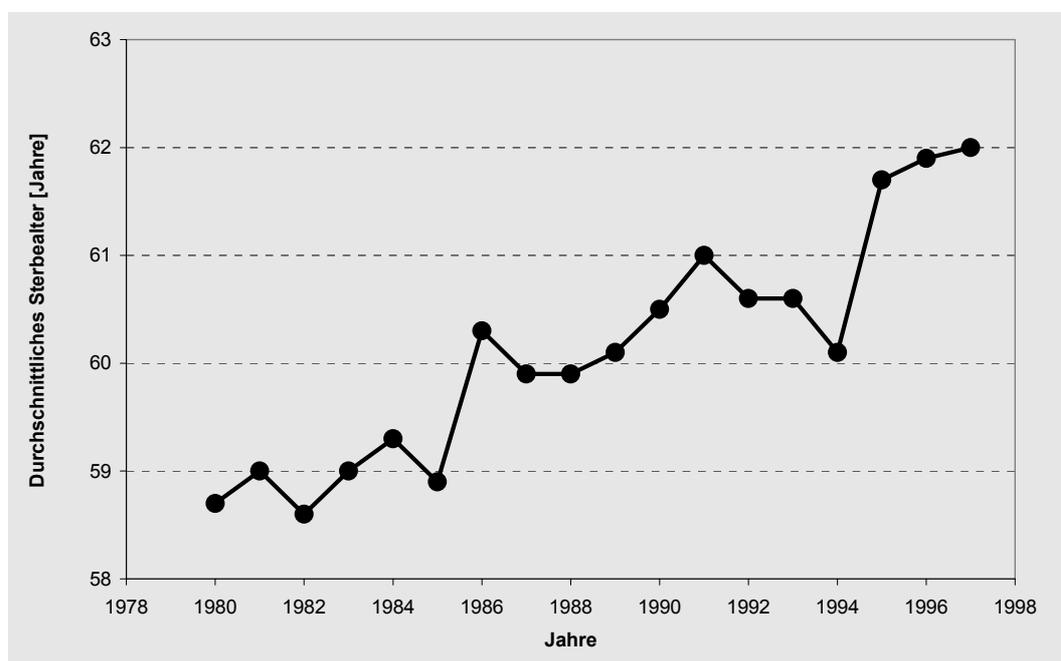
7.2.2 Die Lebenserwartung für Patienten mit Multipler Sklerose

Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit Multipler Sklerose hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (s. Abbildung 32). Dies hat mehrere Gründe. Zum Einen können immer mehr Medikamente gezielt und erfolgreich zur Verminderung der Krankheitsprogression eingesetzt werden. Aber

Bei gutartigem Verlauf ist die Lebenserwartung fast normal.

auch die Komplikationen von neurologischen Funktionsausfällen wie beispielsweise Blaseninfekte oder Muskelspastik (erhöhte Muskelspannung) sind immer besser beherrschbar. Die Behandlung umfasst hier sowohl den Medikamenteneinsatz als auch verbesserte Maßnahmen in der Krankenpflege und der Physiotherapie.

Abbildung 32: Durchschnittliches Sterbealter bei Multipler Sklerose (Encephalitis disseminata nach ICD-9) in Deutschland zwischen 1980 und 1997. Die Angaben gelten für alle Altersgruppen beider Geschlechter im Gebiet der früheren Bundesrepublik Deutschland.



Quelle: Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes

Die durchschnittliche Verringerung der Lebenserwartung wird für die Gesamtheit der MS-Patienten mit 10 bis 15 Jahren angegeben. Bei eher gutartigen Verlaufsformen kann man davon ausgehen, dass die Lebenserwartung der Betroffenen annähernd normal ist (Cottrell et al. 1999).

Wie die Multiple Sklerose bei einem bestimmten Patienten verlaufen wird, lässt sich nicht vorhersagen.

Eine individuelle Abschätzung des Krankheitsverlaufes ist jedoch sehr schwierig, da sich der Krankheitsverlauf in jedem Stadium ändern kann. Daher kann die Beschreibung eines „gutartigen Verlaufes“ immer nur eine retrospektive Beschreibung sein. Durchschnittlich dauert es bei Patienten mit Multipler Sklerose 15 Jahre, bis sie Gehhilfen benötigen und nach 33 bis 35 Jahren sind die Kranken dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen.

In den Jahren 1993 bis 1998 wurden durchschnittlich 2512 Menschen pro Jahr aufgrund ihrer Multiple-Sklerose-Erkrankung neu berentet. Im Schnitt waren diese Menschen 41 Jahre alt. (Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes)

7.2.3 Die historische Entwicklung der Erkrankung

Als „Geschichte“ einer Erkrankung wird zumeist deren Erforschung vom Zeitpunkt ihrer erstmals dokumentierten wissenschaftlichen Beschreibung verstanden. Dies heißt natürlich nicht, dass die Erkrankung vorher nicht auftrat. Im Fall der Multiplen Sklerose war es der französische Pathologe Dr. Jean Martin Charcot (1825-1893), der einen Zusammenhang zwischen krankhaften Veränderungen des Nervensystems und dem Auftreten bestimmter neurologischer Symptome herstellte. Im Jahre 1868 veröffentlichte Charcot die erste vollständige Beschreibung der Erkrankung und verlieh ihr damit über lange Jahre seinen Namen („Morbus Charcot“). Seine damalige Definition der Erkrankung hat bis heute fast unverändert Gültigkeit. Vermutlich waren zahlreiche Erkrankungen, die bis dahin als „schleichende Paralyse“ bezeichnet wurden, in Wirklichkeit Fälle von Multipler Sklerose.

Dr. Jean Martin Charcot beschrieb die Erkrankung erstmals im Jahr 1868.

1919 entdeckte man bei Patienten mit Multipler Sklerose krankhafte Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit, konnte diese jedoch noch nicht interpretieren. Schon 1935 entwickelte Thomas Rivers in einem Tiermodell die Grundlagen für die heutige Sicht der Multiplen Sklerose als Autoimmunkrankheit: Die bei den Tieren erzeugte Erkrankung nannte man „experimentelle allergische Hirnentzündung“. Damals glaubte man aber noch, die Multiple Sklerose werde durch giftige Stoffe oder Störungen der Blutzirkulation hervorgerufen. 1947 fand Elvin Kabat abnorme Proteine in der Rückenmarksflüssigkeit der Erkrankten. Aber erst 1965 fand man heraus, dass bei der Multiplen Sklerose weiße Blutkörperchen die Marksheiden der Nervenfasern attackieren, was ein deutlicher Hinweis darauf war, dass es sich bei der Multiplen Sklerose um eine immunologische Erkrankung handelt. Mit Einführung der Kernspin-Tomographie (ein hochauflösendes bildgebendes Verfahren ähnlich der Computertomographie) gelang es 1984 erstmals, die durch die Erkrankung verursachten Schäden sichtbar zu machen. Diese Untersuchung wird heute in klinischen Studien genutzt, um Aussagen über die Wirksamkeit der Arzneimittel machen zu können (Rolak 1996).

Nähere Vorstellungen über die Abläufe bei der Multiplen Sklerose konnten sich erst in den letzten 40 Jahren etablieren.

Im Jahr 1890 betrug die Lebenserwartung nach Diagnose einer Multiplen Sklerose etwa 5 Jahre, während sie sich bis 1970 auf 32 Jahre erhöht hatte (Rolak 1996)

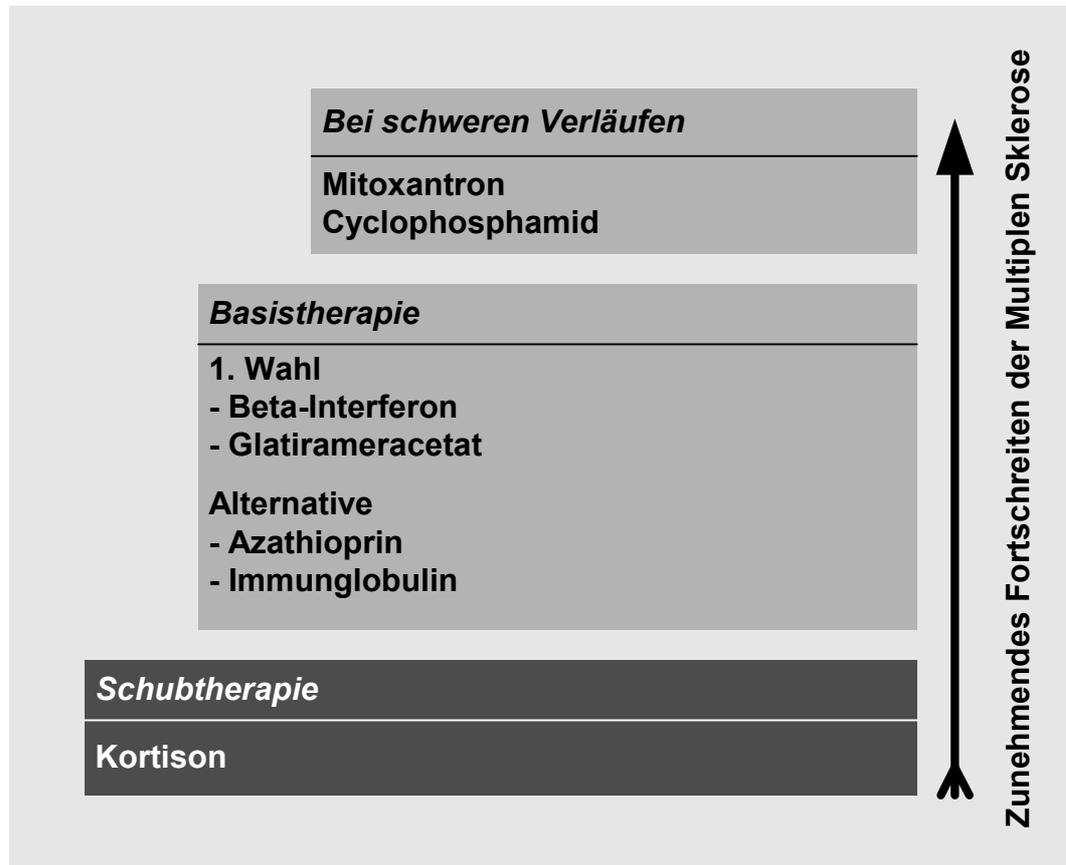
7.3 Die Behandlung der Multiplen Sklerose

7.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Die Multiple Sklerose ist nicht heilbar. Schon allein, weil die genaue auslösende Ursache bislang unbekannt ist, gibt es auch keine kausale Therapie. Über viele Jahrzehnte stand lediglich die Akutbehandlung mit Kortison (in Form von-Methylprednisolon) und eine symptomatische Behandlung der neurologischen

Funktionsstörungen zur Verfügung. Die Behandlung des akuten Schubes mit Methylprednisolon ist auch weiterhin Standard (Andersson et al. 1998).

Abbildung 33: Schema zur Durchführung der immunmodulierenden Stufentherapie.



Quelle: IGES nach MSTKG (2000)

Im akuten Schub der MS ist die hochdosierte Gabe von Kortison die Standardtherapie.

Kortison (Methylprednisolon) wirkt entzündungshemmend und hemmt die bei der Multiplen Sklerose ablaufenden Autoimmunprozesse. Seit einigen Jahren werden zunehmend Medikamente eingesetzt, die das Immunsystem gezielter beeinflussen als das Methylprednisolon. Für den Einsatz dieser sogenannten immunmodulatorischen Medikamente gibt es einen Stufenplan der MSTKG (MS-Therapie-Konsensusgruppe). Bei diesem Stufenschema wird die Therapie im akuten Schub von der sogenannten Basistherapie unterschieden (s. Abbildung 33). Unter Umständen werden auch Arzneimittel eingesetzt, die ursprünglich zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt wurden und das Zellwachstum hemmen (Zytostatika):

- Akuter Schub: Kortison (Methylprednisolon) über 3 bis 5 Tage, dann ausschleichen. Treten während der Basistherapie akute Schübe auf, so wird zu-

sätzlich mit Methylprednisolon behandelt, ohne dass dabei die laufende Behandlung ausgesetzt wird.

- Basistherapie: Arzneimittel der 1. Wahl sind Beta-Interferon oder Glatirameracetat. Bei Unverträglichkeit oder schlechtem Ansprechen auf diese Medikamente können Azathioprin oder Immunglobulin gegeben werden.
- Zytostatika: Schreitet die Krankheit trotzdem weiter voran, dann können die Zytostatika Mitoxantron oder Cyclophosphamid eingesetzt werden. Zytostatika wirken stärker hemmend auf das Immunsystem (immunsuppressiv), als die anderen bei Multipler Sklerose eingesetzten Arzneimittel. Wegen der sehr viel schwereren Nebenwirkungen durch die Zytostatika sollten diese nur in spezialisierten Zentren angewendet werden. Die Dauer der Therapie ist außerdem auf zwei Jahre beschränkt (Scholz & Schwabe 2000).

Zur Basistherapie gehören sogenannte immunmodulierende Medikamente.

Die MSTKG empfiehlt, die immunmodulatorische Therapie möglichst früh, nach dem Abklingen des ersten akuten Schubes, zu beginnen. Während dies bislang nur für die Beta-Interferonbehandlung galt, wurde die Empfehlung in der Ergänzung im Dezember 2000 auch auf die anderen Medikationen (Glatirameracetat, Azathioprin und Immunglobulin) ausgedehnt.

Die immunmodulatorische Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden.

Für Glatirameracetat ist die längste prospektive¹⁰ Nachbeobachtung von Patienten mit Multipler Sklerose berichtet, nämlich über 6 Jahre bzw. 8 Jahre bei 61% der teilnehmenden Patienten (Johnson et al. 2000). Beta-Interferone werden schon länger eingesetzt und es liegen Studien mit Beobachtungszeiten bis zu 4 Jahren vor (The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 2001).

Die MSTKG rät, die Behandlung so lange fortzusetzen, wie ein Behandlungseffekt erkennbar ist und der Patient nicht durch Nebenwirkungen beeinträchtigt ist.

7.3.2 Die historische Entwicklung der Behandlung

Charcot, der die erste genaue Beschreibung der Multiplen Sklerose verfasst hatte, behandelte die Multiple Sklerose unter anderem und wenig erfolgreich mit Strychnin. Um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert galten Kräuter und Bettruhe als probates Mittel gegen die Erkrankung. Vor dem 2. Weltkrieg versuchte man die verschiedensten Mittel zur Verbesserung der Blutzirkulation. Bis weit in die 50er Jahre galt dies noch als nützliche Behandlungsmethode. Auch Röntgenstrahlen wurden ausprobiert.

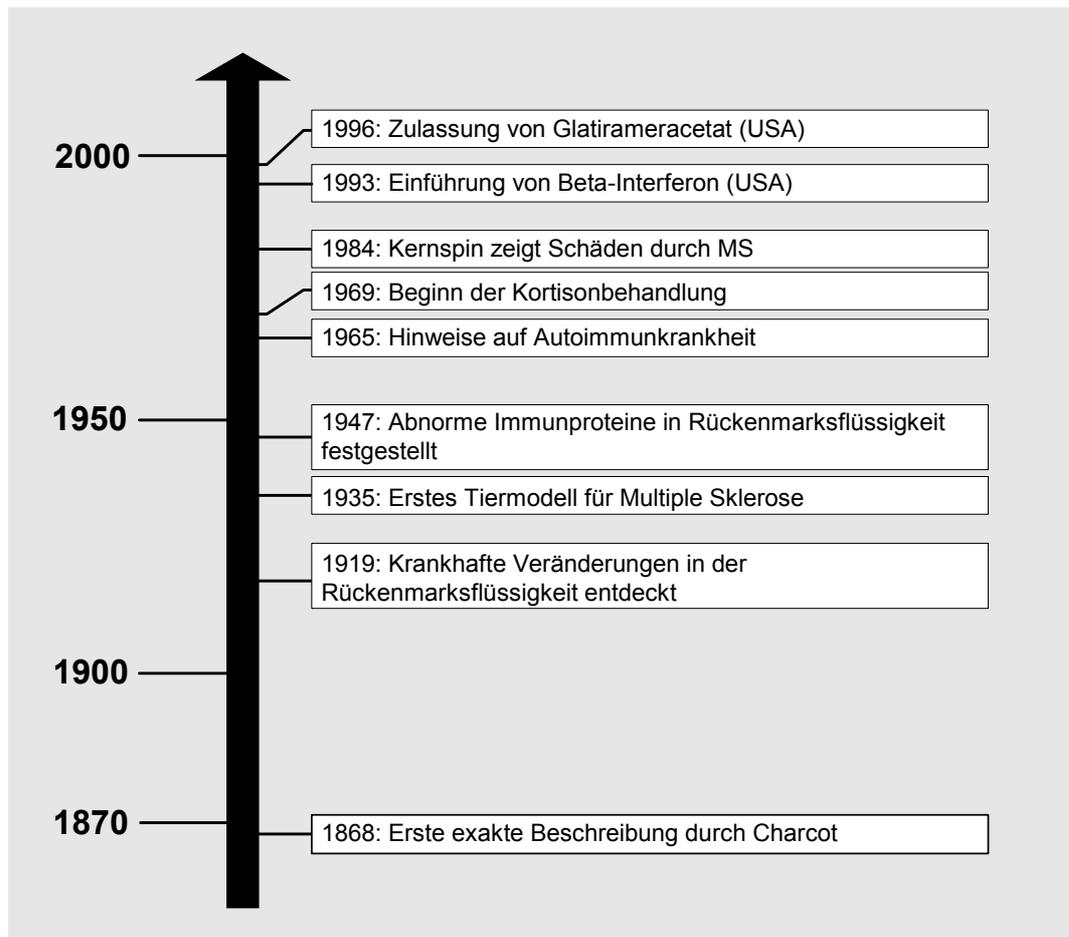
Erste Behandlungsversuche machte man mit Strychnin.

¹⁰ Prospektiv bedeutet, dass alle Untersuchungen und durchzuführenden Beobachtungen bereits zu Beginn einer Studie geplant werden. Dem steht die retrospektive Studie gegenüber, bei der nachträgliche Befragungen oder Untersuchungen durchgeführt werden.

Erst ab etwa 1970 begann sich eine wirkungsvolle Therapie zu entwickeln.

Einen entscheidenden Durchbruch in Richtung auf modernen Therapien gab es erst 1969, als mit der für die Indikation Multiple Sklerose ersten kontrollierten Studie die Behandlung mit Kortison eingeleitet wurde. Damals gab man das ACTH (adrenocorticotropes Hormon), das im Körper zu einer vermehrten Freisetzung von Kortison führt. Später wurde das Kortison (in der Regel Methylprednisolon) direkt gegeben.

Abbildung 34: Die wichtigsten Meilensteine in der Geschichte der Multiplen Sklerose



Quelle: IGES 1993 nach Literaturangaben

Schon Ende der 70er Jahre wurden die ersten klinischen Studien mit Beta-Interferon begonnen. Gentechnische Methoden halfen, ausreichende Mengen der körpereigenen Substanz bereitzustellen. Doch erst 1993 wurde das erste Beta-Interferon zur Behandlung der Multiplen Sklerose in den USA auf den Markt gebracht. Die 80er Jahre können als „Jahrzehnt der Behandlung“ angesehen werden: Es wurden seitdem eine Vielzahl von klinischen Studien durchgeführt (Rolak 1996).

7.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Das immer noch zur Standardtherapie der Multiplen Sklerose gehörende Kortison (Methylprednisolon) wird bei sehr vielen entzündlichen (z. B. Rheuma) und Autoimmunerkrankungen eingesetzt, so auch bei der Multiplen Sklerose, bei der entzündliche Prozesse ablaufen und ein Autoimmunprozess vermutet wird.

Seit einigen Jahren steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die das Auftreten von Erkrankungsschüben und die Addition von neurologischen Funktionsstörungen deutlich reduzieren. Nicht alle diese Wirkstoffe wurden dabei neu entwickelt. Viele von Ihnen werden schon seit Jahren oder Jahrzehnten zur Behandlung anderer schwerwiegender Erkrankungen eingesetzt. Neu ist jedoch deren Erforschung und Entwicklung anhand klinischer Studien hinsichtlich ihres Einsatzes zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Die Ergebnisse dieser Studien haben dann zur Einführung der Medikamente für die MS-Behandlung geführt.

Allen Wirkstoffen ist gemeinsam, dass sie auf verschiedene Weise auf das Immunsystem des Patienten einwirken. Daher spricht man bei der medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose auch von einer Immuntherapie.

7.4.1 Beta-Interferone

Beta-Interferone sind derzeit eine der Hauptsäulen der immunmodulatorischen Stufentherapie. Sie sind in der Behandlung der Multiplen Sklerose die Präparate, mit denen in den letzten Jahren die größten Fortschritte erzielt werden konnten.

Interferone zählen zu den körpereigenen Immunmodulatoren aus der Gruppe der Zytokine. Man unterscheidet Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Sie werden von den Immunzellen produziert, bspw. bei einer Virusinfektion oder bei Ausschüttung anderer Botenstoffe des Immunsystems. Interferone entfalten ihre Wirkung über spezielle Bindungsstellen (Rezeptoren) auf den Zellen. Neben der Immunmodulation führen sie auch zu einer Wachstumshemmung von Zellen und wirken gegen Viren. Das breiteste Einsatzgebiet haben Alpha-Interferone, die zur Therapie bestimmter Tumoren und der Virushepatitis eingesetzt werden (Scholz & Schwabe 2000).

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose werden Beta-Interferone eingesetzt. Bereits seit den 70er Jahren wurden hierzu Studien durchgeführt (Jacobs et al. 1994). Jedoch erst seit Beginn der 90er Jahre war es möglich, diese Substanzen gentechnologisch und in solch großen Mengen herzustellen, dass größere Untersuchungen an einer hohen Zahl von behandelten Patienten möglich waren. Insgesamt führen Interferone zu einer verminderten Immunreaktion, doch ist ihr genauer Wirkmechanismus bei Autoimmunerkrankungen unklar.

Seit 1993 steht Beta-Interferon 1b in den USA zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose zur Verfügung. In der EU wurde dieses Medikament 1995 für

Mit der Konzentrierung der Ursachenforschung der Multiplen Sklerose auf Autoimmunprozesse hat die Entwicklung von Medikamenten erhebliche Fortschritte gemacht.

Interferone sind körpereigene Botenstoffe.

Seit den 90er Jahren können Interferone gentechnisch in großen Mengen hergestellt werden.

diese Indikation zugelassen. Seit 1999 ist ein Beta-Interferon-Präparat auch zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose zugelassen.

7.4.2 Glatirameracetat (Copolymer-1)

Glatirameracetat zählt wie die Interferone zu den immunmodulatorischen Medikamenten der 1. Wahl für die Basistherapie der Multiplen Sklerose. Glatirameracetat (früher: Copolymer-1) ist ein Polypeptid¹¹, das Ende der 60er Jahre entwickelt wurde, um die antigenen (zur Antikörperbildung führenden) Eigenschaften der Nervenmarkscheiden zu untersuchen. Glatirameracetat besteht aus den vier wichtigsten Eiweiß-Bausteinen der Markscheiden, nämlich den Aminosäuren Alanin, Glutaminsäure, Lysin und Tyrosin.

Das Glatirameracetat wurde zu Beginn der 70er Jahre für Forschungszwecke entwickelt.

Das Glatirameracetat ist für experimentelle Zwecke entwickelt worden und man hoffte mit seiner Hilfe, die immunologischen Prozesse bei der Multiplen Sklerose besser verstehen zu können. Bereits 1971 konnten von Teitelbaum und seinen Mitarbeitern die immunhemmenden Wirkungen des Glatirameracetat im Tierversuch nachgewiesen werden. Es lag also nahe, diese Erkenntnisse auch zur Behandlung der Multiplen Sklerose nutzbar zu machen. Erste Behandlungsergebnisse wurden 1987 von Borstein et al. veröffentlicht. Er konnte bei 50 Patienten eine signifikante Reduktion der Schubzahl nachweisen.

Der Wirkmechanismus von Glatirameracetat ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Einige jüngere Forschungsarbeiten zeigen, dass Glatirameracetat die Entwicklung von ganz bestimmten Immunzellen (sogenannte glatiramerspezifische Th2-Suppressorzellen) gefördert wird (z. B. Duda et al. 2000). Diese Immunzellen wandern zu den durch die Multiple Sklerose verursachten Entzündungsherden im Nervensystem und schütten dort entzündungshemmende Botenstoffe aus. So wird die zerstörerische Tätigkeit anderer Entzündungszellen unterdrückt (Kipnis et al. 2000).

Glatirameracetat wurde 1996 in den USA und in Deutschland im September 2001 zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

7.4.3 Immunglobuline

Immunglobuline sind körpereigene Abwehrstoffe, sogenannte Antikörper, die vielfältige Effekte auch auf Autoimmunerkrankungen haben können. Sie wirken außerdem direkt entzündungshemmend. Immunglobuline werden schon seit langer Zeit bei anderen immunvermittelten Erkrankungen des Nervensystems wie

¹¹ Polypeptide sind kleine Eiweißstoffe, die nur aus wenigen Bausteinen (den Aminosäuren) bestehen. Im Gegensatz dazu versteht man unter Proteinen große und sehr große Eiweißstoffe.

dem sogenannten Guillain-Barré-Syndrom sowie entzündlichen Nervenerkrankungen eingesetzt (Dalakas 1997).

Bei den verabreichten Immunglobulinen handelt es sich um menschliche Antikörper, die aus dem Blut von Spendern gewonnen werden. Der genaue Wirkmechanismus der Immunglobuline bei der MS ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass die therapeutisch verabreichten Antikörper bestimmte Prozesse blockieren, die bei den zur Multiplen Sklerose führenden Immunreaktionen ablaufen (MSTKG 1999).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Immunglobuline auch Reparaturprozesse an zerstörten Markscheiden auslösen können. Diese Erkenntnis, die im Tierexperiment bestätigt wurde, gab Anlass, den Einsatz von Immunglobulinen auch bei der Multiplen Sklerose zu erforschen. Die jährliche Schubrate der Multiplen Sklerose konnte in einer großen, einfach blinden Studie erheblich reduziert werden. Eine Zulassung für den Einsatz bei der Multiplen Sklerose gibt es aber bisher noch nicht.

7.4.4 Azathioprin

Das Azathioprin gehört zur Wirkstoffgruppe der Immunsuppressiva und wird seit einigen Jahrzehnten bereits zur Behandlung chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn oder auch bei Organtransplantationen eingesetzt. Im Rahmen der Erkenntnisse über die immunvermittelte Entstehung der Multiplen Sklerose wurde das bewährte Prinzip der Immunsuppression schließlich auch hier angewendet. Goodkin et al. beschrieben 1991 die Wirkung bei der schubförmigen Multiplen Sklerose.

Azathioprin wird seit den 80er Jahren zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt, erhielt die Zulassung für diese Indikation allerdings erst im Jahre 2000. Trotz dieser langen Erfahrung kann aufgrund methodischer Aspekte bei den durchgeführten Studien die Wirkung von Azathioprin bei der Multiplen Sklerose noch nicht abschließend beurteilt werden. Daher gilt dieser Wirkstoff als Mittel der 2. Wahl (MSTKG 1999).

7.4.5 Die Zytostatika Mitoxantron und Cyclophosphamid

Die Zytostatika sind Innovationen besonders aus den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts. Da alle Zytostatika mehr oder weniger hemmend auf das Immunsystem wirken, wurden sie auch zur Therapie von Erkrankungen versucht, bei denen eine krankhafte Aktivität des Immunsystems als gesichert gilt bzw. vermutet wird, bspw. bei der rheumatoiden Arthritis oder eben bei der Multiplen Sklerose.

Mitoxantron wird schon lange standardmäßig bei der Behandlung von Brustkrebs und besonders bei verschiedenen Leukämien eingesetzt. Eine der wichtigsten Ne-

Immunglobuline wirken entzündungshemmend und können Reparaturen an zerstörten Markscheiden auslösen.

Azathioprin unterbindet Immunprozesse und wird als Mittel der 2. Wahl in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt.

Mitoxantron greift in den Zellzyklus der Lymphzellen ein, die eine wichtige Rolle bei den Autoimmunprozessen spielen.

benwirkungen von Mitoxantron ist die Hemmung des Knochenmarks (Hardman & Limbird 1996). Daraus lässt sich schließen, dass Mitoxantron eine gewisse Präferenz für Blutbestandteile, insbesondere die weißen Blutkörperchen hat, zu denen auch die Immunzellen gehören. Als die Rolle der Immunzellen bei der Vermittlung von Autoimmunprozessen deutlich wurde, erforschte man auch die Möglichkeit der MS-Behandlung mit Mitoxantron.

Mitoxantron wurde 1985 in Deutschland zur Anwendung bei Krebserkrankungen eingeführt. Der Wirkmechanismus von Mitoxantron beruht auf einer Schädigung der Erbsubstanz DNA, die zu einem verminderten Zellwachstum führt. Mitoxantron gilt als gut wirksam. Es sollte wegen möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen schweren Verläufen der Multiplen Sklerose vorbehalten bleiben.

Cyclophosphamid hat erhebliche Nebenwirkungen und wird daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt.

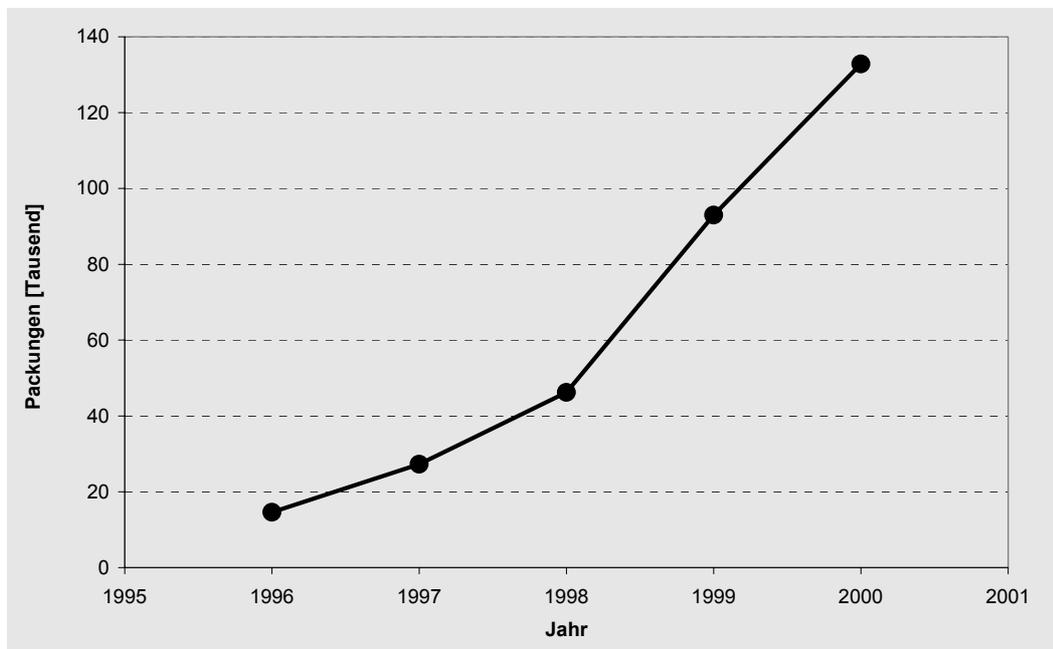
Cyclophosphamid ist ein bewährtes Zytostatikum, das bereits 1958 in Deutschland eingeführt wurde. Es wirkt giftig auf alle schnell wachsenden Zellverbände. Wie auch Mitoxantron führt Cyclophosphamid zu Schäden an der DNA und wirkt immunsuppressiv. Wegen seiner erheblichen Nebenwirkungen wird es in der Behandlung der Multiplen Sklerose am Ende der Stufentherapie bei Versagen anderer Therapien eingesetzt.

7.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Die Verordnung von Beta-Interferonen ist steil angestiegen.

Abbildung 35 zeigt die Anzahl der verordneten Packungen von Beta-Interferon in Deutschland. Hier zeigt sich ein steiler Anstieg der Verordnungen seit 1996. Auf die Darstellung der Verordnungen der ebenfalls bei Multipler Sklerose eingesetzten Kortisonpräparate, Zytostatika sowie Azathioprin und Immunglobuline wurde verzichtet, da diese Arzneimittel bei sehr vielen verschiedenen anderen Erkrankungen eingesetzt werden und deren Verordnungszahlen daher kaum mit ihrem Einsatz bei der Multiplen Sklerose korrespondieren.

Abbildung 35: Abgesetzte Packungen von Beta-Interferonen, die zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen sind, in Deutschland zwischen 1996 und 2000 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

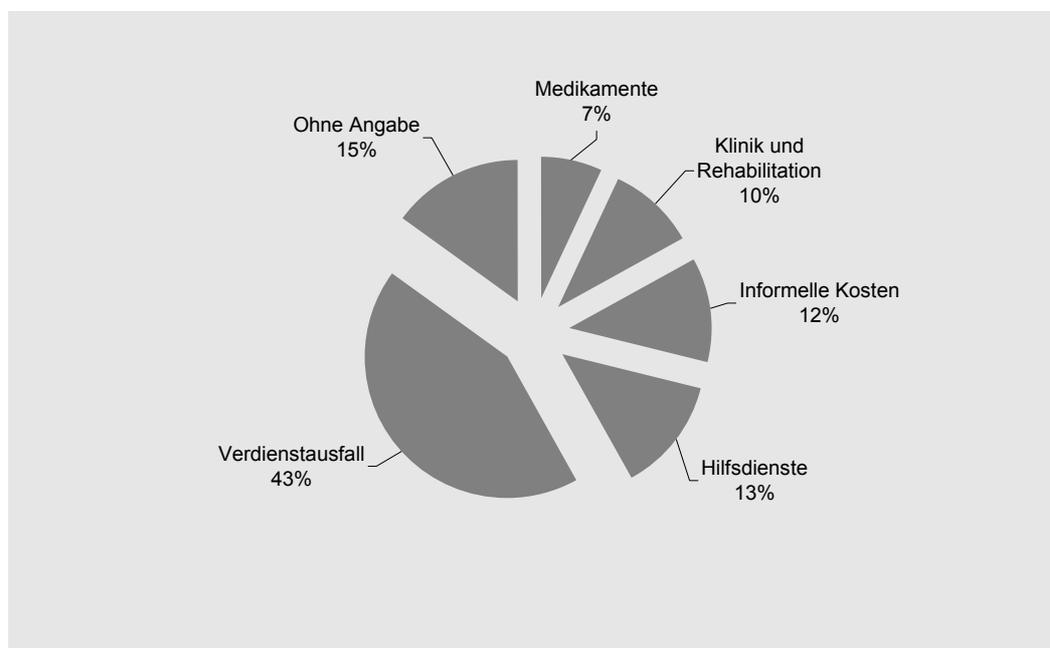
7.5.1 Die Gesamtkosten der Multiplen Sklerose

Eine chronische Erkrankung wie die Multiple Sklerose, die nicht selten zu einer körperlichen Behinderung führt, stellt einen beträchtlichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem einer Volkswirtschaft dar.

Im Jahr 2001 veröffentlichte die Universität Würzburg eine Studie, in der erstmals die Gesamtkosten ermittelt wurden, die die Behandlung der Multiplen Sklerose in Deutschland jährlich verursacht (Rieckmann et al. 2001). Eine der zentralen Fragestellungen dabei war, welchen Anteil die hohen Medikamentenkosten von (etwa 12.000 bis 15.000 Euro pro Jahr bei Interferonbehandlung) an den Gesamtkosten haben. In der Studie wurden Fragebögen von 737 Patienten aus 6 Behandlungszentren ausgewertet. Anhand der Ergebnisse wurde eine Hochrechnung auf 120.000 MS-Patienten erstellt, die derzeit schätzungsweise in Deutschland leben.

Durch die Multiple Sklerose werden in Deutschland jährlich Kosten von 4 Milliarden Euro verursacht.

Abbildung 36: Die einzelnen Anteile der Gesamtkosten der Multiplen Sklerose.



Quelle: IGES nach Rieckmann et al. (2001)

Im Durchschnitt entfallen auf einen MS-Patienten pro Jahr Kosten in Höhe von 33.438 Euro. Daraus ergibt sich eine Gesamtsumme von insgesamt 4,01 Milliarden Euro, die die Erkrankung im Jahr verursacht. Diese Kosten werden jedoch keinesfalls allein durch die Behandlung der Erkrankten verursacht. Der allergrößte Teil, nämlich 43%, entsteht durch Verdienstaussfall oder vorzeitige Berentung (s. Abbildung 36). Weitere Kosten entfallen auf pflegerische und soziale Dienstleistungen und informelle Kosten, die z. B. durch Beratung von Angehörigen verursacht werden. Die Kosten für Krankenhausbehandlung und Rehabilitation liegen bei 10%. Den geringsten Anteil machen mit 7% die Kosten für Arzneimittel aus.

Die Höhe der Kosten für den einzelnen Patienten hängt vom Grad der Behinderung ab.

Wie hoch die Kosten sind, die durch die Erkrankung eines einzelnen Patienten entstehen, ist direkt abhängig vom Ausmaß seiner körperlichen Beeinträchtigung, insbesondere von der Gehfähigkeit. So entfallen auf einen Patienten im Rollstuhl etwa viermal so hohe Kosten wie auf einen MS-Kranken, der körperlich nur zu einem geringen Grade eingeschränkt ist.

Tabelle 18: Die jährlichen Kosten pro Multiple-Sklerose-Patient in Abhängigkeit vom Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung. 1000 Patienten an sechs Behandlungszentren erhielten einen Fragebogen, von denen zwei Drittel ausgewertet werden konnten.

Ausmaß der Beeinträchtigung	Anteil am untersuchten Kollektiv	Jährliche Kosten pro Patient (ca.)
Geringe funktionelle Einschränkung	56,4%	€ 14.210
Deutliche Einschränkung der Gehfähigkeit	27,5%	€ 33.440
Mobilität nur noch mit Rollstuhl	28,9%	€ 61.230

Quelle: IGES nach Rieckmann (2001)

7.5.2 Kosten und Nutzen der Medikamente

Tabelle 19: Übersicht zu Kosten und Einfluss auf die Schubrate und die Hinauszögerung der Behinderung für die wichtigsten bei Multipler Sklerose eingesetzten Wirkstoffe.

Wirkstoff	Kosten / 4 Wochen	Effekt auf Schubrate	Heraus-zögerung Behinderung
Beta-Interferon 1a	ca. 600 bis 840 €	Verminderung	ja
Glatirameracetat	ca. 580 €	Verminderung	wahrscheinlich
Azathioprin	ca. 100 €	Verminderung	nein
Kortison (Methylprednison)	abhängig von Schubfrequenz	nein	nein

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich enorm verbessert.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose haben sich besonders in den letzten Jahren ganz deutlich verbessert. Im Folgenden sollen die immunmodulierenden Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose detaillierter be-

trachtet werden. Tabelle 19 gibt eine Übersicht zu Kosten und Effekten der Beta-Interferone.

7.5.2.1 Beta-Interferon

Beta-Interferone senken die Häufigkeit von Schüben bei der Multiplen Sklerose und verzögern Behinderungen. Sie sollten so früh wie möglich gegeben werden.

Etwa 100.000 Patienten wurden weltweit mit Beta-Interferon 1b behandelt, so dass die Erfahrungen mit diesem Wirkstoff bislang am umfangreichsten sind. Aber auch zu Beta-Interferon 1a liegen mittlerweile verwertbare Untersuchungsergebnisse vor. Alle Beta-Interferone führen zu einer verminderten Schubrate und zu einer deutlichen Verminderung der für Multiple Sklerose typischen krankhaften Veränderungen im Kernspin-Tomogramm. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 20 zusammengestellt.

Tabelle 20: Übersicht über drei Studien zur Wirksamkeit der Beta-Interferone

	IFNB Multiple Sclerosis Study Group (Paty & Li 1993)	Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) (Jacobs et al 1996)	PRISMS Study Group (Simon et al. 1998)
Interferon-Typ	Beta-Interferon 1b	Beta-Interferon 1a	Beta-Interferon 1a
Verminderung Schubrate	34%	18-32%	29-32%
Erhöhung Anteil schubfreier Patienten	100%	39%	119%
Verlängerung Zeit bis zum 1. Schub	93%	31%	113%
Schwere des Schubes	vermindert	keine Angaben	vermindert
Behinderungszunahme	Ergebnis nicht eindeutig	verzögert	verzögert
Läsionen im Kernspin-Tomogramm	vermindert	vermindert	vermindert

Quelle: IGES nach Literaturangaben (s. Tabellenkopf)

In zwei Untersuchungen ist bislang die Wirkung von Beta-Interferon in einem frühen Stadium der Multiplen Sklerose untersucht worden, das schon nach dem ersten Schub gegeben wurde: Die CHAMPS-Studie (Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Studies) sowie die ETOMS-Studie

(Early Treatment of Multiple Sclerosis) wurden im Jahr 2000 veröffentlicht (Jacobs et al, Comi et al.), die Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Im Vergleich zur Plazebo-Kontrollgruppe wurde bei den mit Beta-Interferon behandelten Patienten eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum 2. Schub sowie eine deutliche Verringerung der Krankheitszeichen im Kernspin-Tomogramm (MRT) gefunden.

Die angeführten Ergebnisse beziehen sich auf die schubförmigen Verläufe der Multiplen Sklerose. Für die Verlaufsform mit sekundärer Progredienz – die bei zwei Drittel der Patienten nach dem anfangs schubförmigen Verlauf einsetzt – ist bislang nur das Beta-Interferon vom Typ 1b zugelassen. Dabei hat die „European Study Group on Interferon beta-1b“ (1998) eine Verzögerung des Krankheitsprogresses, der Schubzahl und kernspintomografischer Parameter nachweisen können: Patienten, die Beta-Interferon 1b erhalten hatten, waren im Mittel im Vergleich zur Kontrollgruppe neun Monate später dauerhaft auf den Rollstuhl angewiesen.

Auch bei der progredienten Form kann eine Behandlung mit Beta-Interferon durchgeführt werden.

Tabelle 21: Ergebnisse zweier Studien mit Beta-Interferon 1a. Der erste Schub der Multiplen Sklerose lag bis zu 3 Monate zurück. Die Patienten spritzten entweder einmal wöchentlich Beta-Interferon oder ein Plazebo.

Basisdaten	CHAMPS		ETOMS	
	Interferon	Plazebo	Interferon	Plazebo
Patienten	193	190	154	154
2. Schub nach 24 Monaten bei	21%	38%	34%	45%
Tage bis zum 2. Schub	807	395	533	251
Neue MRT-Zeichen nach 18 Monaten	19%	42%	nicht vergleichbar	nicht vergleichbar

Quelle: IGES nach Jacobs et al. (2000), Comi et al. (2000)

Beta-Interferone senken die Schubrate bei der Multiplen Sklerose im Mittel um etwa ein Drittel (arznei-telegramm 2001). Die dauerhaften Behinderungen werden im Durchschnitt um neun Monate hinausgezögert. Nachweise für eine tatsächlich langdauernde Krankheitsverzögerung stehen damit noch aus.

Beta-Interferone senken die Schubrate um ein Drittel.

Die Behandlung mit Beta-Interferonen kann mit unerwünschten Wirkungen einhergehen. Am häufigsten sind grippeähnliche Beschwerden. Schwere Nebenwir-

kungen (z. B. Depressionen, Verminderung der weißen Blutkörperchen) treten seltener als in 10% der Fälle auf. (Oentrich et al. 2001).

7.5.2.2 Glatirameracetat

Glatirameracetat vermindert die Schubrate vergleichbar dem Beta-Interferon.

Für Glatirameracetat liegen verschiedene Studien vor, die eine Reduzierung der Schubfrequenz belegen. Im Jahr 1999 wurde von Comi et al. die deutliche Verminderung verschiedener kernspintomografischer Parameter bei der schubförmigen Multiplen Sklerose nachgewiesen. Auch Glatirameracetat kann das Auftreten einer Behinderung verzögern (Johnson et al. 2000). Glatirameracetat gilt als relativ gut verträglich. Es kann Lymphknotenschwellungen verursachen und führt bei einigen Patienten nach der Injektion zu vorübergehenden, kurzdauernden Reaktionen mit Angst, Herzrasen und Hautrötung (MSTKG 1999).

7.5.2.3 Azathioprin

Auch Azathioprin kann die Schubrate senken.

Die mit Azathioprin durchgeführten Studien sind klein. Eine Auswertung mehrerer Studien findet sich bei Yudgkin et al. (1991). Danach senkt Azathioprin die Schubrate um 30 bis 40%, also im gleichen Ausmaß wie die Beta-Interferone. Allerdings hat Azathioprin keinen deutlich nachweisbaren Effekt auf das Fortschreiten der Behinderung. Zudem ist es mit der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen behaftet, wie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse oder Störungen der Blutbildung, die zur Beendigung der Therapie zwingen. (arznei-telegramm 2001).

7.5.2.4 Die Zytostatika Mitoxantron und Cyclophosphamid

Die Zytostatika werden nur als Ultima ratio eingesetzt.

Für Mitoxantron gibt es noch keine umfassenden Erfahrungen; die Anzahl der bisher in klinischen Studien untersuchten Patienten ist bisher gering. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte mit Mitoxantron in zwei Studien eine geringere Verschlechterung der Multiplen Sklerose nachgewiesen werden. Auch die Anzahl der Schübe soll durch Mitoxantron gesenkt werden. (arznei-telegramm 2001). Mitoxantron kann zu schwerwiegenden Schädigungen am Herzen führen. Die Gefahr dieser Nebenwirkungen nimmt mit der insgesamt verabreichten Dosis (kumulative Dosis) zu, weshalb eine Dauerbehandlung ausgeschlossen ist.

Für Cyclophosphamid liegen keine aussagefähigen Untersuchungen zur Wirksamkeit bei der Multiplen Sklerose vor, seine Nebenwirkungen sind jedoch erheblich.

Insgesamt müssen die Zytostatika als Ultima ratio angesehen werden, die nur bei schwersten Verläufen der Multiplen Sklerose eingesetzt werden, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind (MSTKG 1999, arznei-telegramm 2001).

7.6 Perspektiven für die Zukunft

In den letzten Jahren sind die Erkenntnisse über die Krankheitsprozesse bei der Multiplen Sklerose immer genauer geworden. Man ist sich mittlerweile sicher, dass Autoimmunprozesse eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen. Dieses Wissen hat dazu geführt, dass die Arzneimittelforschung gezielt an der klinischen Erprobung und Modifizierung verschiedener Substanzen arbeiten konnte. Vor allem auf dem Gebiet der Immunmodulation sind dabei wesentliche Fortschritte erzielt worden.

Zur Zeit wird eine ganze Reihe verschiedener möglicher neuer Arzneimittel auf die Wirkung bei der Multiplen Sklerose untersucht. Dabei gilt das meiste Interesse solchen Wirkstoffen, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten könnten (Smith & Darlington 1999).

Einer dieser Wirkstoffe ist das Pirfenidon. Es kann – im Gegensatz zu den Beta-Interferonen – als Tablette verabreicht werden. Das Pirfenidon blockiert die Bindungsstellen für den sogenannten Tumornekrosefaktor-alpha. Dieser scheint eine Schlüsselrolle bei der zerstörerischen Prozessen an den Markscheiden der Nervenfasern zu sein, wie sie bei der Multiplen Sklerose zu beobachten sind. In einer kleinen Pilotstudie wurde der Wirkstoff an 20 Patienten über zwei Jahre geprüft. Dabei zeigte sich, dass Pirfenidon anscheinend in der Lage war, ein Fortschreiten der krankhaften Prozesse zu verhindern (Walker & Margolin 2001).

Kürzlich wurde über ein neues Arzneimittel berichtet, dass sich bereits in einem fortgeschritteneren Stadium der klinischen Prüfung befindet. Es handelt sich um Natalizumab, einen Antikörper. Dieser richtet sich gegen Eiweiße auf der Oberfläche von Immunzellen (sogenannte alpha-4-Integrine). Der Antikörper soll durch Bindung an die Immunzellen verhindern, dass diese in das Nervensystem gelangen und dort die entzündlichen Prozesse auslösen, die Ursache der Multiplen Sklerose sind. Bisher ist Natalizumab an etwa 200 Patienten für sechs Monate geprüft worden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den mit dem Antikörper behandelten Patienten in Kernspin-Tomographien deutlich weniger krankhafte Veränderungen zu sehen. Außerdem konnte bei diesen Patienten eine Verminderung der Schübe beobachtet werden. Wie die Wirkung von Natalizumab bei längerer Behandlung ist, kann derzeit noch nicht gesagt werden (Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft 2001).

Vielversprechend, aber noch nicht ausreichend untersucht ist das Pirfenidon.

Ein Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose befindet sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung.

7.7 Literatur und Quellen

- Andersson PB, Goodkin DE (1998) Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 18:16-25
- arznei-telegramm (2001) Immunmodulierende Therapie der Multiplen Sklerose. Jg. 32, Nr. 11:206-110
- Comi G et al (2000) The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with RR-MS. *Neurology* 52, Suppl. 2:A 289
- Comi G, Filippi M, Barkhof et al.: Interferon beta 1a (Rebif) in Patients with acute neurological syndromes suggestive of multiple sclerosis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 54 (Suppl 3) A 85 –A 86
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC (1999) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*.122:625-639
- Dalakas MC (1997) Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 126:721-730
- Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA (2000) Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 105:967-976
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ (1995) A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 377:150-151
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. (1998) *Lancet* 352:1491-1497
- Freedman M and PRISMS Study Group (2000) Long-term efficacy of interferon beta 1a (Rebif) in relapsing-remitting MS: 4- years results of the PRISMS Study. American Academy of Neurology, 52nd Annual Meeting, San Diego, USA
- Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW (1991) The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 41:20-25
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York u. a. 1996
- Hein T, Hopfenmüller W: Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany (2000) *Nervenarzt* 71:288-294

- IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1995) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 45:1277-1285
- Jacobs L, Johnson KP (1994) A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51:1245-1252
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 343:898-904
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) *Ann Neurol* 39:285-294
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, Wolinsky JS (2000) Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 6:255-266
- Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, Cohen IR, Schwartz M (2000) T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:7446-7451
- MSTKG (MS Therapy Consensus Group, 1999) Immunomodulating staged therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 70:371-386
- MSTKG (MS Therapy Consensus Group, 2001) Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. 1st supplement: December 2000. *Nervenarzt* 72:150-157
- Oentrich W, Dose T, Friedmann D, Haupts M, Haller P, Hartung HP, Walther EU, König N, Schroder G, Sturzebecher CS (2001) Interferon beta-1b (Betaferon) therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings of a prospective, multi-center study of disease progression. *Nervenarzt* 72:286-292
- Paty DW, Li DK (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43:662-667
- PRISMS Study Group (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 352:1498-1504
- Rieckmann P (2001) Krankheitskosten der Multiplen Sklerose in Deutschland : Erste Studie zu Gesamtkosten der MS-Behandlung in Deutschland ausgewertet. *AKTIV (Fachzeitschrift der DMSG)* 01/2001, Nr. 190:28

- Rieckmann P, Toyka KV: (1999) Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG] *Eur Neurol* 42:121-127
- Rolak LA (1996) The History of Multiple Sclerosis. National Multiple Sclerosis Society (USA) URL: www.nationalmssociety.org
- Rosati G (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* 22:117-139
- Sadovnick AD, Ebers GC, Dymont DA, Risch NJ (1996) Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 347:1728-1730
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) Taschenbuch der Arzneibehandlung. Urban & Fischer, München, Jena; Govi-Verlag, Eschborn 2000
- Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft (2001) Neues MS-Medikament in der Testphase: Antegren®. Mitteilung
- Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, et al (1998) Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 43:79-87
- Smith PF, Darlington CL (1999) Recent developments in drug therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 5:110-120
- Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M (1971) Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1:242-248.
- The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group (2001) PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 56:1628-1236
- Walker JE, Margolin SB (2001) Pirfenidone for chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001 7:305-312
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C (1991) Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 338:1051-1055

8 Depression

Die antidepressive Behandlung mit Arzneimitteln ist erst seit den 50er Jahren möglich. Ein Problem bei der über Monate nötigen Therapie sind die zwar meist harmlosen, aber lästigen Nebenwirkungen. In den 80er Jahren wurden Antidepressiva entwickelt, die vor allem in Bezug auf ihr Nebenwirkungsprofil entscheidend verbessert werden konnten. Dadurch steht nun eine breite Auswahl an Antidepressiva zur Verfügung, die eine individuelle Anpassung der Therapie erlauben und so die Therapietreue erhöhen.

- *Depressionen zählen zu den größten Volkskrankheiten. Etwa jeder zehnte Deutsche hat im Laufe seines Lebens ein- oder mehrmals mit ihnen zu kämpfen, und ca. 3 bis 4% aller depressiv Erkrankten nehmen sich im weiteren Krankheitsverlauf das Leben.*
- *Depressionen führen zunehmend zu Arbeitsunfähigkeit und Arbeitsausfällen. Allein im Jahr 1993 wurden beispielsweise in Deutschland 11 Millionen Ausfalltage durch depressive Erkrankungen registriert. 1995 wurde 18.629 Frühberentungen aufgrund depressiver Erkrankungen bewilligt.*
- *Etwa die Hälfte aller depressiven Erkrankungen werden gar nicht als solche erkannt, obwohl es inzwischen zuverlässige diagnostische Möglichkeiten gibt. Die Verbesserung der medizinischen Versorgung ist daher ein vordringliches Problem von gesundheitspolitischer Bedeutung.*
- *Ein großes Problem bleibt weiterhin, dass trotz belegter Wirksamkeit der medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiemöglichkeiten mehr als ein Viertel der depressiven Patienten nicht ausreichend behandelt wird.*
- *Die Entwicklung innovativer Arzneimittel zielt auf neue Ansatzpunkte von Wirkstoffen, die auf andere als die schon bisher therapeutisch genutzten Botenstoffe des Gehirns einwirken sollen.*

8.1 Die Erkrankung

"Wenn der Geist unter einem heftigen Anfall von Gram gelitten hat und die Ursache hält noch immer an, so verfallen wir in einen Zustand des Niedergedrückteins; oder wir können uns im äußersten Grade verloren oder niedergeschlagen

fühlen." schreibt *Charles Darwin* 1872 in „Der Ausdruck der Gemütsbewegungen bei dem Menschen und den Tieren“.

Stimmungsschwankungen sind natürliche menschliche Reaktionen auf Lebensereignisse.

Gemütsbewegungen wie Niedergeschlagenheit, Trauer oder Verzweiflung gehören zum menschlichen Leben. Durch sie werden Dinge besser in Erinnerung behalten, sie vermitteln jedem Menschen ein Erleben von sich selbst als Person. Gefühle werden zur Kommunikation gebraucht: man kann sie von Gesichtern ablesen, und sie sind Thema von Literatur, Malerei, Musik.

Stimmungsschwankungen sind grundlegende Formen menschlichen Erlebens. Sie sind typisch für das Auf und Ab des Alltags. Trauer kann zwar die Folge eines schmerzlichen Schicksalsschlages oder die Reaktion auf den Verlust von wichtigen Bezugspersonen oder Lebensinhalten, auf Misserfolg oder Kränkung sein, ist aber ebenfalls eine natürliche Reaktion, die der Um- oder Neuorientierung des Betroffenen dient.

Depressionen sind behandlungsbedürftige, oft sogar lebensbedrohliche Erkrankungen.

Die Depression ist dagegen eine behandlungsbedürftige und behandelbare Krankheit. Sie kann die Erkrankten zur Selbsttötung veranlassen. Depressionen können als Reaktionen auf einschneidende Lebensereignisse auftreten, sie treffen die Betroffenen aber oft auch „aus heiterem Himmel“ ohne Zusammenhang mit äußeren Ereignissen.

Das Zustandsbild der Depression unterscheidet sich von allen anderen Gemütszuständen durch die Unfähigkeit zu reagieren. Die Betroffenen beschreiben diesen Zustand als ein Gefangensein wie in einem Panzer. Für Partner, Verwandte und Freunde ist dies kaum nachvollziehbar und ihre oft gut gemeinten Ratschläge werden den Erkrankten erstens nicht gerecht und sind außerdem wenig hilfreich.

Typische Beschwerden der endogenen Depression

Psychische Beschwerden

- Antriebsmangel bei innerer Unruhe
- Krankhafte Schuldgefühle, Selbstbezüglichung
- Stimmungsschwankungen
- Aktivitätstiefpunkt besonders am Morgen
- Unfähigkeit, Freude zu empfinden
- Hoffnungslosigkeit und innere Leere
- Angstgefühle
- Gedanken an Tod und Selbstmord

Körperliche Beschwerden

- Schlafstörungen (besonders Schlaflosigkeit)
- Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust
- Sexuelle Unlust, Regelstörungen bei Frauen

Dazu heißt es bei Darwin weiter: „... *dauert das Leiden fort, so haben sie (die Betroffenen) keinen Wunsch mehr nach Thätigkeit, sondern bleiben bewegungslos und passiv. Die Circulation wird träg, das Gesicht bleich, die Muskeln werden schlaff, die Augenlider matt, der Kopf hängt auf die zusammengezogene Brust herab; die Lippen, die Wangen und die Unterkiefer sinken alle unter ihrem eigenen Gewichte herab. Es sind daher die Gesichtszüge verlängert, und von einer Person, welche eine böse Nachricht hört, sagt man, dass sie ein langes Gesicht mache.*“

Der Begriff Depression stammt vom lateinischen *deprimere*, das wörtlich übersetzt soviel wie „niederdrücken“ bedeutet. Niedergedrückt ist bei den betroffenen Menschen nicht allein die Stimmung, sondern auch verschiedene Vorgänge im Gehirn, nämlich bestimmte Signale in den Nervenzellen. Das lateinische „deprimere“ beschreibt also gleich zwei Eigenschaften der Schwermut: die Beschwerden und ihre Ursachen, soweit sie bislang bekannt sind.

Auch wenn zahlreiche Details der Ursachen und Abläufe bei einer Depression noch unklar sind, so gehen doch viele Wissenschaftler davon aus, dass während einer Depression das Gleichgewicht vor allem zweier Botenstoffe (Neurotransmitter) des Gehirns gestört ist: Serotonin und/oder Noradrenalin sind aus der Balance geraten (Cummings 1993). Entweder sind sie in zu geringer Konzentration vorhanden, oder aber die Übertragung zwischen Nervenzellen, an der diese Neurotransmitter beteiligt sind, ist gestört. Viele antidepressive Medikamente setzen an dieser Stelle an: Sie ändern das offenbar krankhaft gestörte Gleichgewicht der Neurotransmitter.

Zum Krankheitsbild gehören Traurigkeit, Verzweiflung und Antriebsarmut.

Als Ursache wird eine Störung im Stoffwechsel bestimmter Botenstoffe im Gehirn angenommen.

8.2 Die Bedeutung der Depression für die Bevölkerung

8.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Die Depression gehört zu den häufigsten Volkskrankheiten. Derzeit sind schätzungsweise 5% der deutschen Bevölkerung an einer behandlungsbedürftigen Depression erkrankt. Das sind in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen (Hegerl 2002). Etwa 12 Millionen Menschen erkranken in Deutschland einmal in ihrem Leben an einer Depression. Depressionen verlaufen meist in Form von Krankheitsphasen (Episoden), die Wochen bis Monate, manchmal auch Jahre anhalten können. Etwa 3 bis 4% aller depressiv Erkrankten nehmen sich im weiteren Verlauf der Erkrankung das Leben (Statistisches Bundesamt 1998).

Die Depression ist eine der großen Volkskrankheiten.

Vor allem wenn Depressionen unbehandelt bleiben, können sie rezidivieren, d. h. erneut auftreten und in manchen Fällen einen chronischen Verlauf nehmen. Bei Ausbleiben einer medikamentösen Behandlung erleiden ca. 25% der Patienten nach einer Ersterkrankung innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall. Nach zwei Jahren sind dies immerhin 30 bis 50%, und nach fünf Jahren haben fast 75%

Häufig kommt es zum wiederholten Auftreten depressiver Episoden.

der Patienten mindestens eine neue depressive Phase erlebt. Zudem werden mit steigender Episodenzahl die episodfreien Zwischenzeiten kürzer. Im Verlauf von 20 Jahren erleidet ein Patient durchschnittlich fünf bis sechs depressive Episoden. Ca. 5 bis 10% der Patienten erleben im weiteren Verlauf auch manische Phasen (übersteigerter Antrieb, Selbstüberschätzung). Mit zunehmendem Alter steigt nicht nur das Wiedererkrankungsrisiko, sondern die Episoden nehmen meist auch an Schwere zu (Hegerl 2002).

Die Verbesserung der Diagnostik und der medizinischen Versorgung hat gesundheitspolitische Bedeutung.

Verschiedene Untersuchungen kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass mehr als die Hälfte aller Depressionen nicht diagnostiziert und allenfalls ein Fünftel adäquat behandelt werden (Linden et al. 1996; Lepine et al. 1997; Henry 1993). Das ist nicht nur volkswirtschaftlich kostspielig (s. Abschnitt 8.5.1), sondern auch für die Betroffenen mit hohem Leid und Lebensgefahr verbunden. Diese Situation ist vor allem deshalb inakzeptabel, weil über 80% aller Depressionen behandelbar wären und durch prophylaktische medikamentöse Behandlung auch die Wahrscheinlichkeit, erneut zu erkranken, erheblich gesenkt werden könnte. Insbesondere die Entwicklung neuer antidepressiver Medikamente in Kombination mit abgestimmten psychotherapeutischen Maßnahmen ermöglichen grundsätzlich große Behandlungserfolge. Die Erhöhung des Wissensstandes der betreuenden Ärzte, vor allem im allgemeinärztlichen Bereich, die Verbesserung der Diagnostik und die konsequente Behandlung depressiv Erkrankter ist daher ein gesundheitspolitisches Ziel mit höchster Priorität (Hegerl 2002).

8.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung

Die mannigfaltigen Überlieferungen von negativen Gemütszuständen lassen auf eine lange Geschichte der Depression bzw. der Melancholie schließen.

Bereits vor dreitausend Jahren behandelten laut Überlieferung ägyptische Priester eine Krankheit, deren Symptome denen einer Depression ähnelten. Es wird der Gemütszustand von Menschen beschrieben, die nach einem Verlustereignis in eine niedergeschlagene Stimmung verfallen, „die lange anhalten und in Phasen immer wieder auftreten kann“ (Nuber 1992). Im 8. Jahrhundert v. Chr. schildert Homer in der „Ilias“ die Not eines depressiven Menschen (Hell 1992).

Ein großes Verdienst der griechischen Antike liegt in ihren detaillierten klinischen Berichten. So beschreibt Hippokrates, der um 460 v. Chr. geborene griechische Arzt, in seinen Schriften depressive Symptome wie Traurigkeit und Furcht, Abscheu vor dem Leben und Selbstmordgedanken. Hippokrates vermutet ihre Ursache in der Melancholie, einem Zustandsbild, das sich später im Konzept des griechischen Arztes Galen (129-199 n. Chr.), der sogenannten Humoralpathologie wiederfindet. Galens Auffassung nach entstanden alle Krankheitserscheinungen als Ausdruck einer schlechten Mischung der vier Körpersäfte Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle, so auch die Melancholie (gr. „Schwarzgalligkeit“); „Swartgalligheet“ nennt man übrigens noch heute in Holland melancholische Anwendungen.

Das Mittelalter war demgegenüber eine lange Periode, in der nicht nur die Depressionsforschung weitgehend stagnierte. Die überwiegende Beschäftigung mit

religiösen Inhalten, die Acedia (sinngemäß Trägheit) der Klöster, hat im Verlauf des Mittelalters einen tiefgreifenden Einfluss auf die Einstellung seelischen Erkrankungen gegenüber gehabt (Hell 1992). Hatte die Antike bereits zwischen spezifischen Behandlungskonzepten unterschieden, so wurden im Mittelalter Depressive als Narren in sogenannte Narrentürme gesperrt oder als Hexen verfolgt und auf dem Scheiterhaufen verbrannt.

Im 19. Jahrhundert begann sich mit den französischen Reformpsychiatern Pinel (1801) und Esquirol (1838) die Erkenntnis durchzusetzen, dass die Depression den Verstand nicht beeinträchtigt, sondern allein die Stimmung niederdrückt, und dass psychische Störungen einer angemessenen Behandlung bedürfen. Erst durch diese bis heute gültigen Annahmen zu den affektiven Erkrankungen wurde einer modernen psychiatrischen Therapie der Weg geebnet, die wohl durch keine andere Behandlungsmaßnahme so revolutioniert wurde wie durch die sogenannten Psychopharmaka (s. Abschnitt 8.3.1.1).

Die im 20. Jahrhundert eingeführten Psychopharmaka haben die psychiatrische Therapie revolutioniert.

8.3 Die Behandlung der Depression

8.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Die Behandlung der Depression erfolgt individuell nach Ausprägung der Beschwerden, Art der Depression sowie eventueller Begleiterkrankungen. Die derzeit gültigen Empfehlungen finden sich beispielsweise in der „Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen“ (DGPPN 2000). Es kommen folgende Therapiemöglichkeiten in Frage:

Die beiden Säulen der Behandlung einer Depression sind die Arzneimitteltherapie und die Psychotherapie.

- Medikamentöse Behandlung mit Arzneimitteln, die gegen die Depression wirken (Antidepressiva). Daneben könne je nach Erkrankungsbild weitere Arzneimittel erforderlich sein, wie z. B. mit Benzodiazepinen¹² bei ängstlichen Patienten oder Neuroleptika bei zusätzlichen wahnhaften Störungen.
- Psychotherapeutische Behandlung
- Spezielle Behandlungsverfahren unter bestimmten Bedingungen, beispielsweise Elektrokampftherapie bei Wirkungslosigkeit von Arzneimitteln, Schlafentzug oder auch die Lichttherapie bei der zumeist im Winter auftretenden saisonalen Depression.

Als Behandlungsverfahren, auf das in der täglichen Praxis inzwischen nicht mehr verzichtet werden darf (Brunello et al. 1995), gilt die Gabe von Medikamenten,

¹² Benzodiazepine gehören zu den Tranquilizern („Beruhigungsmittel“). Sie werden bei Depressionen vor allem wegen ihrer angstlösenden und dämpfenden Wirkung eingesetzt. Neuroleptika wirken einem wahnhaften Erleben entgegen.

die die Grundstimmung der betroffenen Menschen aufhellen und den vitalen Antrieb steigern, also die Gabe von Antidepressiva. Besonders bei mittelschweren und schweren Depressionen ist eine Behandlung mit Antidepressiva dringend geboten. Die Medikamente bewirken bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von zwei bis sechs Wochen ein Abklingen der depressiven Symptome, wie zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen belegen.

In den allermeisten Fällen wird auch in Form des ärztlichen Gespräches zumindest eine „kleine Psychotherapie“ durchgeführt. Schlafentzug und Elektrokrampftherapie kommen nur unter stationären Bedingungen zum Einsatz.

8.3.1.1 Arzneimittel zur Behandlung der Depression

Die wichtigsten antidepressiv wirkenden Arzneimittel sind TZA, SSRI, atypische Antidepressiva und MAO-Hemmer.

Die wichtigsten Arzneimittel zur Behandlung der Depression sind die Antidepressiva die – stark vereinfacht – in folgende Gruppen eingeteilt werden können:

- Trizyklische Antidepressiva (TZA): Eine ältere Gruppe von Arzneimitteln, die sich seit langem bewährt hat. Den Namen hat die Gruppe aufgrund der chemischen Struktur der Arzneimittel erhalten: Die Trizyklika bestehen aus drei Ringen.
- Selektive Wiederaufnahme-Hemmer: Bekannteste Vertreter dieser neueren Gruppe sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Sie hemmen im Gehirn die Wiederaufnahme des Botenstoffs Serotonin in die Nervenendigungen. Alle von Nervenendigungen freigesetzten Botenstoffe (Neurotransmitter) werden nach ihrer Ausschüttung von den entsprechenden Nervenzellen wieder aufgenommen, um die Wirkung der Neurotransmitter zeitlich zu begrenzen.
- Mono-Amino-Oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Die Mono-Amino-Oxidase (MAO) ist ein körpereigenes Enzym, das bestimmte Neurotransmitter (z. B. Serotonin, Noradrenalin) abbaut und dadurch deren Wirkung verkürzt. Hemmung der MAO im Rahmen einer antidepressiven Behandlung führt umgekehrt zu einer vermehrten Wirkung von beispielsweise Serotonin.
- Nicht klassifizierbare Antidepressiva (häufig als atypisch bezeichnet): Hierbei handelt es sich im Prinzip um alle antidepressiv wirkenden Arzneimittel, die weder zu den TZA noch zu den selektiven Wiederaufnahme-Hemmern gehören.

Die Auswahl eines Antidepressivums richtet sich nach verschiedenen Kriterien. Tabelle 22 zeigt schematisch, welche Art von Antidepressiva bei bestimmten Formen der Depression geeignet sein kann. Letztlich muss der Arzt aber in jedem Fall individuell eine Therapieanpassung vornehmen.

Entscheidungskriterien für die Auswahl eines Antidepressivums sind auch die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Viele TZA haben beruhigende Eigenschaften, sie wirken sedierend. Diese Wirkung wird bei stark selbstmordgefährdeten Patienten vom Arzt gerne genutzt. Andererseits haben die TZA sogenannte anticholinerge Nebenwirkungen. Sie hemmen also die Wirkungen des Botenstoffes Acetylcholin, was typischerweise zu Mundtrockenheit, Sehstörungen aber auch Blasenentleerungsstörungen führen kann. Für Männer mit vergrößerter Prostata sind also TZA häufig nicht geeignet. SSRI führen typischerweise zu Unruhe und Schlafstörungen. Arzt und Patient müssen gemeinsam herausfinden, welches Antidepressivum am besten geeignet ist. Durch die heute zur Verfügung stehende große Auswahl verschiedenster Antidepressiva mit unterschiedlichen Profilen für Wirkungen und Nebenwirkungen ist gewährleistet, für jeden Patienten das „passende“ Antidepressivum zu finden.

Für die Auswahl des passenden Antidepressivums ist auch das Nebenwirkungsprofil von Bedeutung.

Tabelle 22: Mögliche Behandlungsansätze bei bestimmten Formen der Depression. Die jeweils genannten Gruppen von Antidepressiva haben sich in der Regel als besonders geeignet erwiesen, was eine Behandlung mit anderen Antidepressiva nicht ausschließt.

Die Behandlung depressiver Episoden sollte über das Abklingen der Symptome hinaus erfolgen.

Form der Depression	Zur Behandlung geeignete Antidepressiva
Chronische Depression	TZA, SSRI, MAO-Hemmer
Psychotische Depression (Depression mit wahnhaftem Erleben)	TZA in Kombination mit antipsychotisch wirkenden Arzneimitteln (Neuroleptika)
Atypische Depression	MAO-Hemmer oder SSRI
Saisonale Depression („Winterdepression“)	MAO-Hemmer; auch SSRI
Depression und Angststörung	SSRI, MAO-Hemmer, einige atypische Antidepressiva
Kurze rezidivierende depressive Störung (kurze depressive Episoden, die immer wieder auftreten)	Behandlung noch unklar; evtl. Lithium, MAO-Hemmer

Quelle: IGES nach DGPPN (2000), Kennedy et al. (2001)

Die hier beschriebene Behandlung einer depressiven Episode sollte für vier bis sechs Monate nach Abklingen der Symptomatik fortgeführt werden. Bei mehr als zwei depressiven Episoden innerhalb von fünf Jahren wird eine medikamentöse Vorbeugung (Rezidivprophylaxe) empfohlen (DGPPN 2000). Die Rezidivprophylaxe erfolgt bei der reinen Depression mit Antidepressiva oder Lithiumsalzen.

8.3.2 Die historische Entwicklung der Behandlung

In der Vergangenheit wurden in den verschiedenen Kulturen die unterschiedlichsten Behandlungsansätze verfolgt.

Die Behandlung von psychischen Erkrankungen in speziellen Hospitälern ist erstmals bei den Arabern im 8. Jahrhundert dokumentiert (Sournia et al. 2001). In antiken Zeiten soll die Melancholie, wie die Depression bis zum 19. Jahrhundert genannt wurde, mit Musik behandelt worden sein (Haenel 1986). Im Mittelalter mutete die Behandlung Geisteskranker ausschließlich „finster“ an. Jegliche Form von Wahn, wie er auch im Rahmen einer Depression auftreten kann, konnte zu einer Untersuchung durch die Inquisition führen und für die Betroffenen mit einem Todesurteil wegen „Besessenheitswahn“ enden, das auf dem Scheiterhaufen vollstreckt wurde (Sournia et al. 2001).

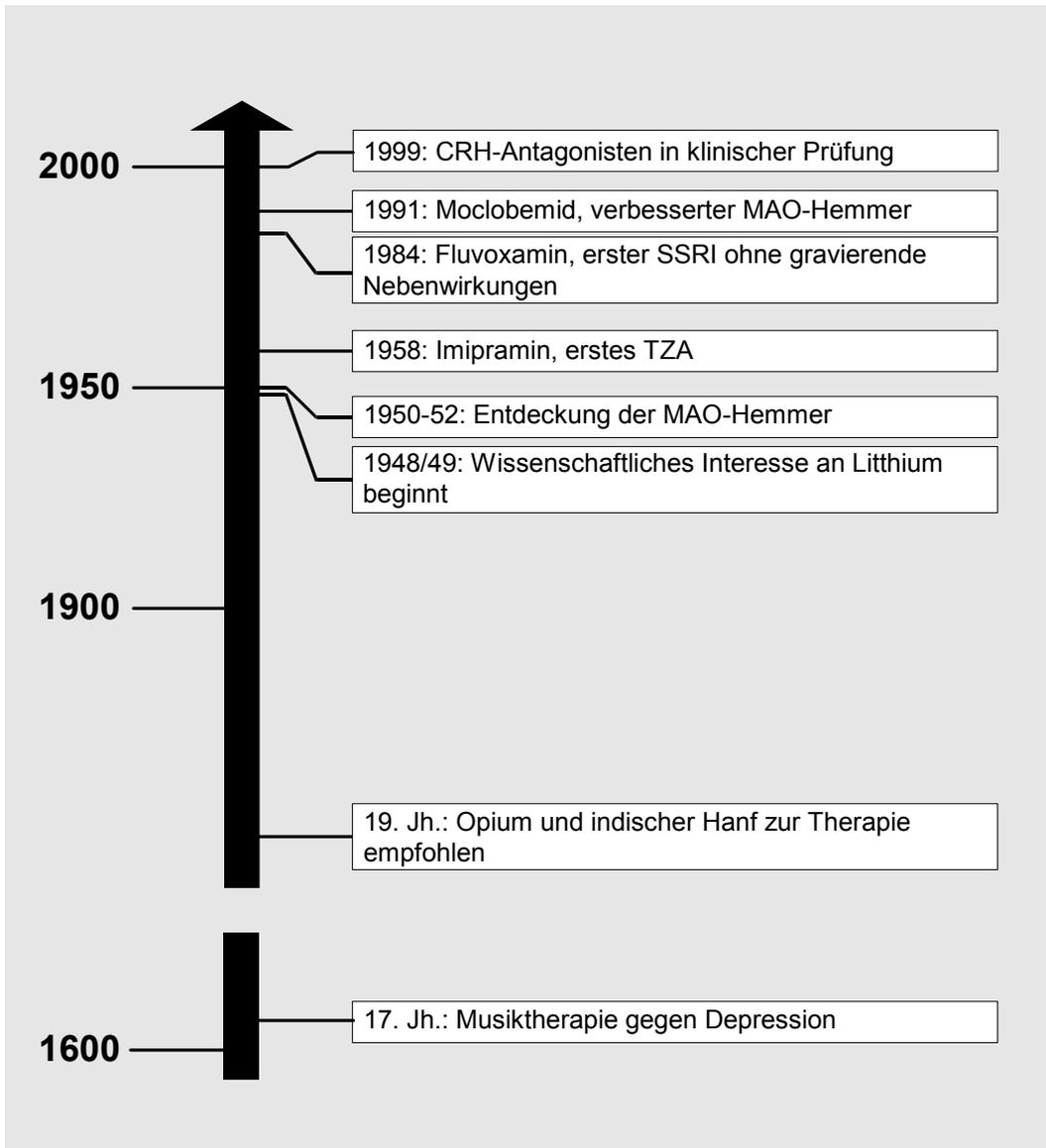
Erst ab dem 13. Jahrhundert wurden auch in Europa psychiatrische Abteilungen in den Hospitälern eingeführt. Während der Renaissance versuchte man, den an Depression Erkrankten mit Diät zu helfen – insbesondere Trauben wurden empfohlen. Im 17. und 18. Jahrhundert griff man die Musiktherapie wieder auf. Im 19. Jahrhundert empfahl man Opium, das noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts bei der Depression eingesetzt wurde. Daneben wurden andere therapeutischen Maßnahmen versucht, die von Arsen bis hin zu Bädern und Massagen reichten (Haenel 1986).

Erst die modernen Antidepressiva ermöglichen eine adäquate medikamentöse Therapie und damit die ambulante Behandlung.

Lithiumsalze sollen in Form bestimmter Heilwässer, in denen sie enthalten waren, bereits von den Römern bei der Manie („Größenwahn“) angewendet worden sein (Georgotas & Gershon 1981). Bereits um 1900 sind Lithiumsalze zur Vorbeugung depressiver Störungen eingesetzt worden, das eigentliche Interesse an den Salzen erwachte aber erst um 1948/49 (Haenel 1986).

Die Geschichte der modernen Psychopharmaka und damit der spezifischen Arzneitherapie der Depression beginnt nach dem 2. Weltkrieg um 1950 (Hardman & Limbird 2001). Der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet antidepressiv wirkender Substanzen gelang Roland Kuhn im Jahre 1957. Er beschrieb die antidepressiven Eigenschaften des Imipramins. Durch die Antidepressiva wurde erstmals eine adäquate pharmakologische Therapie der Depression möglich. Die Arzneimitteltherapie ermöglicht heute die ambulante Behandlung der meisten Depressionen.

Abbildung 37: Meilensteine in der Behandlung der Depression



Quelle: IGES nach Literaturangaben (Die Jahreszahlen bei den Wirkstoffen beziehen sich auf die Markteinführung in Deutschland.)

8.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung der Depression

Die gezielte Entwicklung von Psychopharmaka stellt insofern ein Problem dar, als häufig geeignete Tiermodelle fehlen: Aus den Wirkungen einer Substanz auf das Verhalten von Tieren kann nicht ohne Weiteres auf die psychischen Wirkungen dieser Substanz beim Menschen geschlossen werden (Benkert & Hippus 1996). Trotz dieser schwierigen Bedingungen ist es gelungen, hochwirksame Arzneimittel gegen die Depression zu entwickeln. Zudem fördern moderne Forschungsme-

Frühere Forschungsansätze konzentrierten sich auf die Entwicklung von TZA.

thoden immer mehr Details über die Funktion des gesunden wie auch des kranken Gehirns zu Tage, so dass die Entwicklung möglicher antidepressiver Wirkstoffe heute viel gezielter möglich ist (s. Abschnitt 8.6).

8.4.1 Die Wiederaufnahme-Hemmer und „atypischen“ Antidepressiva

Die meisten Antidepressiva gehören zu den sogenannten Wiederaufnahme-Hemmer und eine kleinere Anzahl von Wirkstoffen wird als „atypische“ Antidepressiva bezeichnet.

Bereits in den 40er Jahren hatten Häfner und Schindler eine Reihe von Substanzen synthetisiert, die als Mittel gegen die Wirkung des Histamins (eines besonders bei allergischen Reaktionen beteiligter Botenstoffes), als Beruhigungs- oder Schmerzmittel sowie gegen die Parkinson-Krankheit eingesetzt werden sollten. Eine dieser Substanzen war das Imipramin. Imipramin ähnelt sehr einer Gruppe von Wirkstoffen, von der bekannt war, dass sie beruhigend wirkt, sodass die beruhigende Wirkung auch vom Imipramin erwartet wurde. Während der klinischen Untersuchungen in den 50er Jahren stellte Kuhn allerdings fest, dass Imipramin **nicht** beruhigend wirkt; dafür half es aber depressiven Patienten (Hardman & Limbird 2001).

Imipramin, das die Gruppe der TZA begründete, ist noch heute ein wichtiges Antidepressivum. Dem Imipramin folgten bald weitere TZA, wie bspw. eines der Standard-Antidepressiva, das Amitriptylin.

Die so gefundenen Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin (Tabelle 23). Von der Wirkung dieser ersten Antidepressiva leitet sich auch maßgeblich die Theorie ab, dass bei der Depression ein Mangel an Serotonin und/oder Noradrenalin die oder zumindest eine der Ursachen für die Krankheitsbeschwerden sein könnte (Hardman & Limbird 2001).

Später widmete sich die Arzneimittelforschung den Botenstoffen Serotonin und Noradrenalin.

Da die ersten Antidepressiva sowohl die Wiederaufnahme von Noradrenalin als auch von Serotonin hemmten, fuhr man fort, Wirkstoffe zu entwickeln, die selektiv die Wiederaufnahme von entweder Noradrenalin oder Serotonin hemmen. Einen wichtigen Beitrag dazu leistete Arvid Carlsson. Er hatte beobachtet, dass einige sogenannte Antihistaminika, die mit den TZA chemisch verwandt sind, entweder die Wiederaufnahme von Serotonin oder von Noradrenalin hemmen. Die Umsetzung dieser Beobachtung führte zur Entwicklung der ersten selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) zu Beginn der 70 Jahre. Zimelidin, der erste SSRI in klinischer Prüfung, musste wegen erheblicher Nebenwirkungen bald wieder vom Markt genommen werden. Die ersten SSRI, die breitere Anwendung gefunden haben, sind das Fluvoxamin und noch mehr das Fluoxetin (Hardman & Limbird 2001). Arvid Carlsson erhielt für seine Arbeiten zur Wirkungsweise und Funktion von Botenstoffen im Gehirn im Jahre 2000 zusammen mit Paul Greengard und Eric Kandel den Nobelpreis für Medizin (Nobel Assembly 2000).

Tabelle 23: Übersicht der Wirkungen einiger Antidepressiva auf die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin sowie die anticholinerge Wirkung

Antidepressiva	Hemmung der Wiederaufnahme		Anticholinerge Wirkung
	Serotonin	Noradrenalin	
TZA ¹³	ja	ja	ja (in unterschiedlicher Ausprägung)
Venlafaxin	ja	ja	nein
SSRI ¹⁴	ja	nein	nein
Reboxetin	nein	ja	nein

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Fluvoxamin wurde 1984 in Deutschland eingeführt, das Fluoxetin 1990. Ihnen folgten Paroxetin (1992), Citalopram (1996) und Sertralin (1997). Mit den SSRI erlebten die Antidepressiva einen regelrechten innovativen Schub, denn seit der Entdeckung der Trizyklika in den 50er Jahren sind nur wenige Neuerungen in die Antidepressiva-Therapie eingeführt worden (Hardman & Limbird 2001).

Neben den SSRI wurden auch selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer entwickelt (SNRI). Als erster Vertreter dieser Gruppe gilt das 1998 eingeführte Reboxetin (Quiner & Kasper 1999). Auch Wirkstoffe, die selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, stehen inzwischen zur Verfügung, z. B. das Venlafaxin. Selektiv bedeutet, dass nur die Wiederaufnahme der Neurotransmitter beeinflusst wird und keine unselektiven Wirkungen auftreten, wie beispielsweise die anticholinergen Wirkungen der TZA.

Neben den SSRI und den SNRI sind inzwischen auch viele atypische Antidepressiva mit zusätzlichen Wirkungen entstanden.

Neben den TZA, den SSRI und SNRI sind eine Reihe sogenannter atypischer Antidepressiva entstanden, die sich chemisch und/oder im Wirkprofil von den genannten Antidepressiva unterscheiden und interessante zusätzliche Wirkungen haben. Zu nennen sind als Beispiele das Mirtazapin oder das Bupropion. Bupropion hat sich darüber hinaus als geeignet zur Unterstützung der Raucherentwöhnung erwiesen (Rose 1996). Mirtazapin stimuliert direkt die Bindungsstellen für Serotonin (Kasper 1996). Auf dieser Grundlage lassen sich möglicherweise weitere Antidepressiva entwickeln.

¹³ TZA (trizyklische Antidepressiva) sind z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Nortriptylin, Trimipramin u. a.

¹⁴ SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) sind Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin.

8.4.2 Die MAO-Hemmer

Eine Behandlung mit MAO-Hemmern kann stimmungs-aufhellend wirken.

Die MAO-Hemmer sind streng genommen die älteste Gruppe der antidepressiv wirkenden Arzneimittel. Sie wurden zufällig entdeckt. 1951 wurden Isoniazid und Iproniazid als Mittel zur Behandlung der Tuberkulose entwickelt. Isoniazid ist auch heute noch eines der wichtigsten und wirksamsten Mittel gegen die Tuberkulose. Bei klinischen Untersuchungen stellten verschiedene Untersucher fest, dass Iproniazid – nicht aber Isoniazid – bei den Tuberkulosekranken die Stimmung aufhellte. 1952 wurde der Wirkmechanismus des Iproniazid aufgeklärt, die Hemmung der Mono-Amino-Oxidase (MAO, s. Abschnitt 8.3.1.1). Nachdem Iproniazid Mitte der 50er Jahre klinisch untersucht worden war, wurde es ab Ende der 50er Jahre in der Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt (Hardman & Limbird 2001, Möller & Schmauß 1996).

In den Anfängen der MAO-Hemmer-Therapie mussten die Patienten eine spezielle Diät einhalten.

Der breite klinische Einsatz des Iproniazids zeigte bald, dass schwere Leberschäden auftreten können, weshalb Iproniazid wieder vom Markt genommen werden musste. Es wurden weitere MAO-Hemmer entwickelt, die jedoch das Risiko schwerer Blutdruckkrisen bargen. Den Mechanismus dieser Nebenwirkung konnte man aufklären: Die Blutdruckerhöhung entstand durch die gleichzeitige Aufnahme von Tyramin, das besonders in reifem Käse, Rotwein oder Fischkonserven vorkommt. Man konnte also durch eine geeignete Diät die gefährliche Nebenwirkung verhindern. Trotzdem konnten sich die MAO-Hemmer kaum durchsetzen. Bei der Verordnung fanden sich auch deutliche nationale Unterschiede. In Schweden wurden MAO-Hemmer fast überhaupt nicht eingesetzt, in den USA standen bis 1990 drei verschiedene MAO-Hemmer zu Verfügung, in Deutschland nur das 1966 eingeführte Tranylcypromin (Möller & Schmauß 1996).

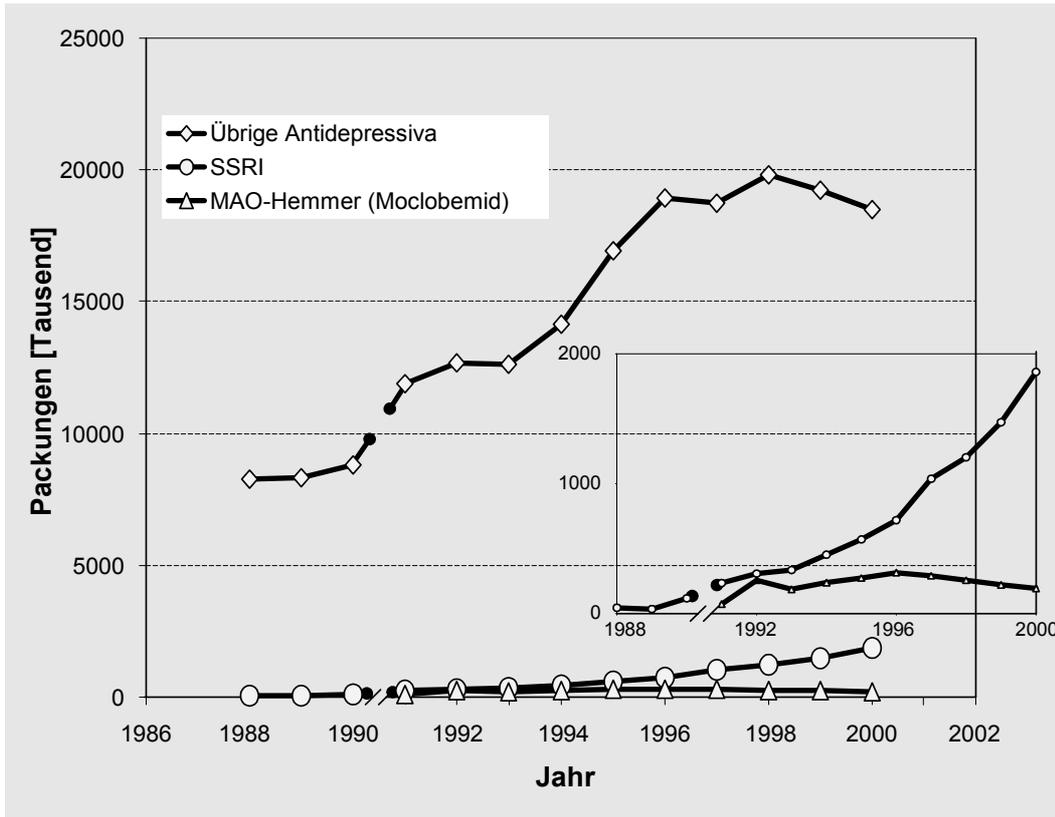
Ein bedeutender Fortschritt war die Entdeckung, dass von der MAO zwei Typen existieren, nämlich die MAO-A und die MAO-B. Für die antidepressive Wirkung ist vor allem die Hemmung der MAO-A von Bedeutung. Das Tranylcypromin führt außerdem zu einer sogenannten irreversiblen Hemmung der MAO, sodass die Wirkung viel länger anhält, denn es dauert auch nach Absetzen von Tranylcypromin etwa zwei Wochen, bis der Organismus sich von der Wirkung des Medikaments erholt hat (Hardman & Limbird 2001, Möller & Schmauß 1996).

Die Entwicklung reversibler MAO-Hemmstoffe verminderte die Gefahr von Blutdruckkrisen.

Mit Entwicklung des 1991 in Deutschland eingeführten Moclobemid konnten diese Probleme überwunden werden. Moclobemid hemmt nur die MAO-A. Zudem ist Moclobemid ein reversibler Hemmstoff der MAO, d. h. seine Wirkung klingt innerhalb von 24 Stunden wieder ab (Möller & Schmauß 1996, Benkert & Hippus 1996). Unter der Behandlung mit Moclobemid brauchen die Patienten also keine spezielle Diät einzuhalten. Die Gefahr von Blutdruckkrisen durch Tyramin besteht zwar auch bei Moclobemid (Scholz & Schwabe 2000), sie ist aber als gering anzusehen (Benkert & Hippus 1996). Insgesamt sprechen depressive Patienten auf eine Therapie mit Moclobemid gut an. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit sprechen für eine über die Akuttherapie hinausgehende Behandlung, mit der im weiteren Therapieverlauf eine zusätzliche Besserung der Symptomatik erreicht werden kann (Linden et al. 1994; Linden et al. 1997).

8.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Depression

Abbildung 38: Abgesetzte Packungen von Arzneimitteln zur Behandlung der Depression in Deutschland von 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden). Zusätzliches Fenster: vergrößerte Darstellung der Absatzentwicklung von SSRI und MAO-Hemmern.



Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Insgesamt ist die Anzahl der verordneten Packungen von Antidepressiva seit Beginn der 90er Jahre stark angestiegen (Abbildung 38). Seit 1998 ist die Verordnung der übrigen Antidepressiva¹⁵ zugunsten der SSRI leicht rückläufig.

Die Verordnungen der SSRI steigen stetig an und ein Ende dieses Trends ist nicht abzusehen. Nur geringen Anteil an den Verordnungen von antidepressiven Medikamenten hat der MAO-Hemmer Moclobemid. Auf die Darstellung der Verordnungen von Lithiumsalzen wurde verzichtet, da diese Wirkstoffe nicht zu den eigentlichen Antidepressiva gehören. Lithiumsalze gehören zur Gruppe der Pha-

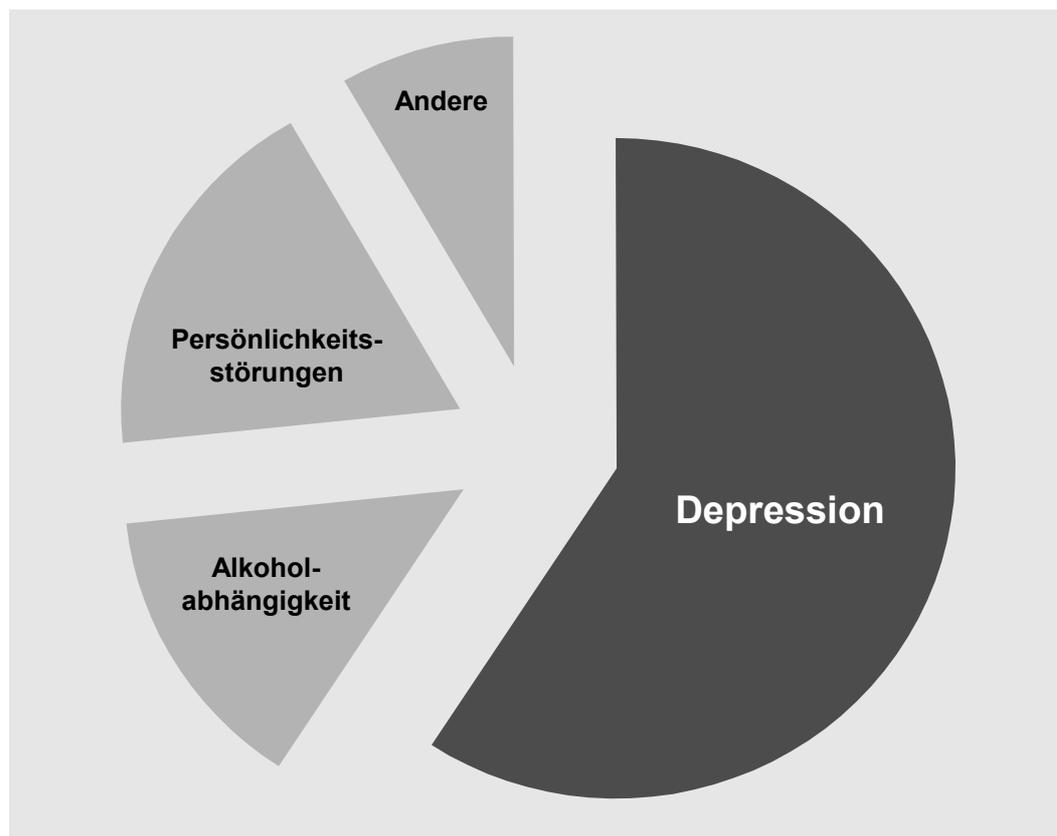
Der Absatz von SSRI nimmt seit 1990 stetig zu. Die Verordnung der übrigen Antidepressiva ist seit 1999 rückläufig.

¹⁵ Zu den „übrigen Antidepressiva“ zählen überwiegend die trizyklischen Antidepressiva (TZA).

senprophylaktika¹⁶ und werden zur Vorbeugung depressiver und manischer Episoden eingesetzt.

8.5.1 Kosten der Erkrankung

Abbildung 39: Suizidursachen in Deutschland im Jahr 1995



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (1998)

Die volkswirtschaftlichen Kosten von Depressionen lassen sich nur schätzen. Die genauesten Angaben gibt es für Selbsttötungen.

Die Kosten der Depression lassen sich für Deutschland nur schätzen. Genauere Angaben gibt es nur für einzelne Aspekte der Depression, beispielsweise den Selbstmord (Suizid). Nach Schätzungen begehen etwa 3 bis 4% der depressiven Patienten Selbstmord (Statistisches Bundesamt 1998). Die Zahl der Suizide insgesamt lag 1995 in Deutschland bei 12.888 (Statistisches Bundesamt 1998).

Depressionen sind die häufigsten Ursache für Selbstmorde (Abbildung 39), sie tragen also auch am meisten zu den insgesamt durch Suizide bedingten Kosten

¹⁶ Phasenprophylaktika dienen zur Vorbeugung der Episoden (Phasen) besonders bei der Manie und manisch-depressiven Erkrankungen, aber auch bei ausschließlich depressiven Episoden.

bei. Die direkten Kosten für Suizidversuche, also für Krankenhausaufenthalte und Notarzt-Einsätze, werden – je nach Berechnungsart – auf etwa 28,5 bis 100 Millionen Euro geschätzt.

Hinzu kommen die Kosten für den oft notwendigen Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik. Zu den indirekten Kosten von Suiziden zählen beispielsweise die finanziellen und psychischen Auswirkungen auf die Hinterbliebenen oder Behandlungskosten für direkt Beteiligte, beispielsweise nach Eisenbahnsuiziden (Statistisches Bundesamt 1998). Weitere Folgekosten von Depressionen werden durch Frühberentungen verursacht.

Folgen der Depression in Deutschland	
Arbeitsunfähigkeit (AU) 1993	
Fälle insgesamt	282.000
AU-Tage insgesamt	10,9 Mill.
Anteil an AU-Tagen	2,2%
Berentung 1995	
Frühberentungen insgesamt	18.629
Frühberentungen Frauen	11.483
Frühberentungen Männer	7.146
Durchschnittliches Berentungsalter	50 bis 54 Jahre
Anteil an allen Berentungen	ca. 6,3%

Depressionen können zu Arbeitsunfähigkeit und Frühberentungen führen.

Quelle: Statistisches Bundesamt (1998)

Amerikanischen Analysen zufolge liegen die jährlichen direkten und indirekten Krankheitskosten der Depression in der Größenordnung derjenigen der koronaren Herzkrankheit (Judd 1995). Bereits bei einer mittelschweren Depression sind ca. 80% der Betroffenen arbeitsunfähig (Mintz et al. 1992).

Für die Niederlande wurde eine Studie durchgeführt, in der der Anteil verschiedener diagnostischer Gruppen an den Gesundheitskosten im Jahr 1994 untersucht wurde. Die Autoren betonen, dass ihre Studie nur medizinische Kosten berücksichtigt. 1994 wurden in den Niederlanden 9,7% des Bruttosozialprodukts für Gesundheitskosten aufgewendet. Depressionen und Angsterkrankungen verursachten in der Altersgruppe zwischen 15 und 65 Jahren 3,4% der Gesundheitskosten, während der Kostenanteil in den übrigen Altersgruppen deutlich niedriger lag (Meerding et al. 1998). Angaben zu den Anteilen der psychiatrischen Erkrankungen an den Kosten finden sich in Tabelle 24.

Tabelle 24: Anteile der Kosten für psychiatrische Erkrankungen („mental disorders“) an den Gesundheitskosten in den Niederlanden im Jahr 1994

Diagnosegruppe	Anteil an den gesamten Gesundheitskosten
Geistige Behinderung, Down-Syndrom	8,1%
Demenz (Schwachsinn)	5,6%
Depression und Angsterkrankungen	2,3%
Schizophrenie	1,4%
Alkohol- und Drogenabhängigkeit	0,8%
Andere psychiatrische Erkrankungen	5,0%

Quelle: Meerding et al. (1998)

Auch den Angehörigen von depressiven Patienten entstehen Kosten.

Genauere Untersuchungen zu den direkten und indirekten Kosten der Depression für die USA fasst eine Arbeitsgruppe um den Psychiater Greenberg in einer Übersichtsarbeit zusammen (Greenberg et al. 2001). Auch in dieser Arbeit dominieren Schätzungen; konkrete Zahlen lassen sich lediglich aus Untersuchungen der Ausgaben von Versicherungen ableiten.

Auch bei den Angehörigen von depressiven Patienten entstehen indirekte Kosten. Diese rühren daher, dass die Angehörigen durch das Erleben der Depression bei einem Verwandten oder durch die Pflege eines depressiven Verwandten selbst beeinträchtigt werden und öfter medizinische Hilfe in Anspruch nehmen müssen. Für diese Art der indirekten Kosten gibt es noch nicht einmal Schätzungen (Greenberg et al. 2001).

Kosten der Depression in den USA (Beispiele)

Ausgaben für Versicherte (pro Kopf, 1997)	
Durchschnittlicher Versicherter	2059 \$
Versicherter mit Depression	8709 \$
Mehrausgaben für Depression	6650 \$
Kosten durch Abwesenheit vom Arbeitsplatz (pro Erkranktem und Jahr, 1998)	
Frauen	4602 \$
Männer	3541 \$
Kosten durch verminderte Produktivität	
Pro Erkranktem und Monat	182-395 \$
Geschätzte Gesamtkosten 2000	
Direkte Kosten (Behandlung)	20 Mrd. \$
Indirekte Kosten (Arbeitsausfall)	39-54 Mrd. \$
Suizid	12 Mrd. \$

Quelle: Greenberg et al. (2001)

8.5.2 Kosten und Nutzen der Medikamente

8.5.2.1 Genereller Nutzen innovativer Antidepressiva

Die Entdeckung der ersten Antidepressiva in der 50er Jahren stellt eine Zeitenwende dar, denn diese neuen Arzneimittel zeigten damals, dass Depressionen prinzipiell medikamentös behandelbar sind. Bis zum nächsten Durchbruch, der gezielten Entwicklung der SSRI und der sogenannten atypischen Antidepressiva dauerte es etwa 30 Jahre. Für die Patienten bedeutete dieser Durchbruch, dass heute die Behandlung einer Depression sehr viel individueller gestaltet werden kann als Mitte des 20. Jahrhunderts.

Mit der großen Auswahl an antidepressiv wirkenden Arzneimitteln ist es möglich, für jeden Patienten das am besten geeignete Antidepressivum auszuwählen, abhängig unter anderem von seinem Alter, seinen weiteren Erkrankungen, der Form der Depression oder den weiteren Medikamenten, die er einnehmen muss. Zudem entfalten die zur Verfügung stehenden Antidepressiva ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen. So besteht bei Wirkungslosigkeit eines zunächst ausgewählten Antidepressivums die Chance, durch Gabe eines Antidepressivums mit einem anderen Wirkmechanismus doch noch einen Erfolg zu erzielen.

Schließlich haben die innovativen Antidepressiva auch die Behandlungsmöglichkeiten bei anderen psychischen Erkrankungen erweitert. Genau wie die trizyklischen Antidepressiva können sie etwa bei Angst- und Zwangserkrankungen, bei Panikstörungen oder bei Essstörungen eingesetzt werden (Benkert & Hippus 1996).

8.5.2.2 Kosten und Nutzen der SSRI im Vergleich zu den TZA

Die geschätzten Gesamtkosten von Depressionen in den USA belaufen sich für das Jahr 2000 auf 71 bis 86 Mrd. \$.

Vergleicht man die täglichen Kosten für antidepressive Arzneimittel, so sind die TZA bezogen auf die reinen Arzneimittelkosten am preiswertesten. Betrachtet man die Wirkung der Arzneimittelgruppen, dann gelten TZA und SSRI als gleich effektiv. Das heißt, die antidepressive Wirkung der SSRI ist genauso gut wie die der TZA. Die MAO-Hemmer werden bei bestimmten Formen der Depression – besonders bei atypischen Depressionen (s. Abschnitt 8.3.1.1) bevorzugt eingesetzt, und können daher nicht ohne weiteres mit den übrigen Antidepressiva verglichen werden.

Die älteren Antidepressiva sind zwar gut wirksam, haben aber für die Patienten störende Nebenwirkungen.

Die älteren TZA weisen zwar eine gute antidepressive Wirksamkeit auf, werden jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen von den Patienten – insbesondere in der Langzeittherapie – nicht gerne eingenommen (Kasper & Möller 1995). Es ist nicht so, dass die Nebenwirkungen der SSRI deutlich seltener auftreten als die der TZA, doch das Nebenwirkungsspektrum ist anders (z. B. Gothe & Linden 1997; Linden et al. 2000). Die typischen Nebenwirkungen der TZA sind Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, Verstopfung, Schwindel, Herzrasen, Sehstörungen, Blasenentleerungsstörungen, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen. Typisch für die SSRI sind Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und sexuelle Funktionsstörungen. TZA können zudem bei Überdosierung zu lebensbedrohlichen, schwer zu behandelnden Vergiftungen führen (Hardman & Limbird 2001).

Klinische Erfahrungen zeigen, dass die Nebenwirkungen der SSRI besser vertragen werden.

Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass die Nebenwirkungen der SSRI bei länger dauernder Therapie von den Patienten eher toleriert werden als die der TZA (z. B. Stewart 1998; Simon et al. 1999). In einer Studie unter „realen“ Bedingungen erhielten die Patienten entweder zu Therapiebeginn ein TZA oder einen SSRI. In die Studie eingeschlossen wurden ambulante Patienten mit einer Depression, ohne Ausschluss von Begleiterkrankungen. Die Studie konnte nicht verblindet werden, da die Dosierung abhängig von der klinischen Situation individuell festgelegt wurde. Die Wirksamkeit war bei SSRI und TZA gleich und auch die Kosten unterschieden sich nicht. Wichtigster Unterschied zwischen der TZA- und der SSRI-Gruppe war, dass bereits nach 6 Monaten nur noch etwa 35% der Patienten beim TZA geblieben waren, während noch fast 60% der Patienten den SSRI einnahmen (Simon et al. 1998).

Die zitierte Studie wurde in den USA durchgeführt und ist nicht ohne weiteres auf deutsche Verhältnisse zu übertragen, denn das Gesundheitssystem in den USA ist, vor allem was die Übernahme der Kosten betrifft, anders organisiert. Auch für

einige europäische Länder wurden Kosten-Nutzen-Studien zu SSRI durchgeführt. Stewart (1998) hat die Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst (Tabelle 25).

Tabelle 25: Ergebnisse verschiedener Studien zu Kosten und Nutzen von SSRI. Alle Studien wurden in Großbritannien durchgeführt, außer der von Le Pen et al. (Frankreich) und der von Nuijten et al. (Deutschland).

Studie	SSRI	TZA	Wechsel zu SSRI?
Jonsson & Bebbington	Paroxetin	Imipramin	ja
Hatziandru	Sertralin	Dothiepin	ja
Stewart	Sertralin, Paroxetin	Imipramin, Amitryptilin	ja
Le Pen et al.	Fluoxetin	TZA	ja
Nuijten et al.	Citalopram	Doxepin, Trimipramin, Amitryptilin	nein

Quelle: IGES nach Stewart (1998). Alle Zitate nach Stewart: Jonsson J, Bebbington PE (1994) Br J Psychiatry 164:665-673; Hatziandru EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale JJ, Levine S, Siegel JE (1994) Pharmacoeconomics 5:249-264; Stewart A (1994) Br J Med Econ 7:67-79; Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meugry F (1994) J Affective Disorders 31:1-18; Nuijten MJC, Hardens M, Souetre E (1995) 8:159-168

Bei den Untersuchungen handelt es sich um Modellrechnungen aufgrund vorhandener Daten aus klinischen Studien oder Metaanalysen. Keine der in der Übersicht erwähnten Untersuchungen bleibt von methodischer Kritik verschont, auch sind die Studien wegen der unterschiedlichen Methoden meist nicht direkt miteinander vergleichbar. Trotzdem kommen die meisten Untersuchungen zu dem Schluss, dass der Wechsel zu den SSRI kosteneffektiver ist: SSRI werden von den Patienten aufgrund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils eher über längere Zeit eingenommen als TZA. Daher können die Folgekosten (z. B. aufgrund eines Suizids oder Wiederauftretens der Depression) bei Einnahme von SSRI geringer sein als bei Anwendung von TZA.

Zwar sind für die Behandlung mit SSRI die Kosten pro Tag höher als bei TZA, aber in Modellrechnungen sind die Folgekosten bei Einnahme von SSRI geringer.

SSRI erhöhen die Chance, dass eine antidepressive Therapie konsequent durchgeführt wird.

Die von Stewart (1998) zusammengefassten Untersuchungen haben den Nachteil, dass es sich um Modellrechnungen handelt, die sich teilweise auf Studien mit relativ kurzer Dauer beziehen. Stewart stellt auch eine retrospektive Studie aus Großbritannien vor, bei der ein Vergleich der Kosten für eine Behandlung mit einem TZA oder dem SSRI Sertralin gemacht wurde. Dabei wurden die durchschnittlichen Kostendifferenzen und die Kostendifferenzen pro erfolgreich behandeltem Patienten abgeschätzt: Die durchschnittlichen Kosten waren bei den TZA genauso hoch wie bei Sertralin. Bei den Kosten pro erfolgreich behandeltem Patienten schnitt jedoch Sertralin besser ab.

Die Behandlung mit SSRI ist nach den bisherigen Ergebnissen wahrscheinlich nicht teurer als mit TZA. Die SSRI werden nach allen Erfahrungen von den Patienten besser akzeptiert als die TZA und erhöhen somit die Chance, dass eine notwendige antidepressive Behandlung auch über einen längeren Zeitraum fortgeführt wird.

8.6 Perspektiven für die Zukunft

Die Entwicklung innovativer Arzneimittel ist anspruchsvoll, weil ein definitives Modell für die Entstehung der Erkrankung fehlt.

Die Entwicklung innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Depression stellt auch weiterhin eine Herausforderung für die Arzneimittelforschung dar, denn über die Entstehung der Depression ist immer noch zu wenig bekannt. Möglicherweise handelt es sich bei „der Depression“ um verschiedene Erkrankungen, die sich zwar klinisch ähnlich äußern, die aber trotzdem unterschiedliche Ursachen haben und daher auch unterschiedliche Arzneimittel zur Behandlung erfordern. Letztlich wird nur ein besseres Verständnis der Entstehungsmechanismen der Depression die Entwicklung völlig neuer Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen als bisher ermöglichen (Hardman & Limbird 2001).

Die bisher eingesetzten Antidepressiva greifen ganz überwiegend an den Botenstoffsystemen von Serotonin und Noradrenalin an. Wahrscheinlich sind bei depressiven Erkrankungen nicht diese beiden Botenstoffsysteme allein betroffen. Es gibt Hinweise darauf, dass noch weitere Botenstoffe des Gehirns betroffen und auch Hormone mit im Spiel sein können. Daher bieten sich vielfältige Ansatzpunkte zur Entwicklung weiterer innovativer Antidepressiva.

Das Serotonin, einer der Botenstoffe entfaltet seine Wirkung über sehr viele verschiedene spezielle Bindungsstellen: Zur Zeit werden 14 verschiedene Serotonin-Rezeptoren unterschieden (s. Kapitel Migräne). Es existieren bereits verschiedene Wirkstoffe, die selektiv an nur einen Subtypen der Serotonin-Rezeptoren binden, beispielsweise die Gruppe der Azapirone. Ein Azapiron, das Buspiron, befindet sich in Deutschland bereits seit 1985 zur Behandlung von Ängsten auf dem Markt. Von anderen Azapironen (z. B. Gepiron, Ipsapiron, Zalospiroton) wird angenommen, dass sie nicht nur angstlösend, sondern auch antidepressiv wirken. Neben Substanzen, die den Botenstoff Serotonin beeinflussen, werden auch solche Wirkstoffe untersucht, die die Wirkung der Botenstoffe Noradrenalin und Dopamin intensivieren (Hardman & Limbird 2001, Pacher et al. 2001).

Völlig neue Ansatzpunkte erhofft man sich von Wirkstoffen, die den NMDA-Rezeptor¹⁷ oder einen Neurokinin-Rezeptor¹⁸ hemmen. Zumindest aus Tierversuchen kann für den NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dizolcipin oder den Neurokinin-Antagonisten MK-869 auf eine antidepressive Wirkung geschlossen werden. Klinische Untersuchungen stehen aber noch aus (Hardman & Limbird 2001).

Viele weitere Wirkstoffe mit den unterschiedlichsten Angriffspunkten werden derzeit erforscht.

Interessant und spannend ist die Entdeckung der sogenannten CRH-Antagonisten (CRH = Corticotropin-Releasing Hormon), die möglicherweise für die Behandlung der Depression geeignet sein könnten: Während seiner Forschungsarbeit zu den Ursachen der Depression hat Florian Holsboer vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie bemerkt, dass depressive Patienten zwei wichtige Symptome zeigen: Sie haben Angst und ihr Kortisonspiegel ist erhöht. Zusammen mit Forscherkollegen in den USA und Holland wurde schließlich der Stoff identifiziert, der zur Erhöhung des Kortisons im Blut beiträgt: Bei der Obduktion von Organspendern stellte sich heraus, dass bei Spendern mit Angsterkrankungen das CRH im Gehirn erhöht war (Butt 2000). CRH, auch CRF (F steht für factor) genannt, regt die Ausschüttung von Kortison aus den Nebennieren an.

CRH wirkt über eine spezielle Bindungsstelle, den CRH- oder CRF-Rezeptor. Inzwischen sind verschiedene Wirkstoffe entwickelt worden, die an CRF-Rezeptoren binden und diese für die Wirkung des CRH blockieren, sogenannte CRH-Antagonisten. Einer dieser Wirkstoffe hat den sprechenden Namen Antalarmin (Hardman & Limbird 2001). CRH-Antagonisten werden seit 1999 in klinischen Studien geprüft. Bisher sind die Ergebnisse ermutigend: Der derzeit geprüfte CRH-Antagonist wirken nicht nur gegen Angstsymptomatik, sondern auch gegen depressive Beschwerden (Czajka 2000; Keck & Holsboer 2001).

Klinische Studien mit bestimmten Hormon-Antagonisten zeigen ermutigende Ergebnisse.

¹⁷ Die NMDA-Rezeptoren sind eine Untergruppe der Glutamat-Rezeptoren und wurden erst in jüngerer Zeit entdeckt. Sehr vereinfacht kann man sagen, dass NMDA-Rezeptoren wahrscheinlich an funktionellen Adaptationsprozessen von Nervenzellen beteiligt sind.

¹⁸ In den 80er Jahren wurde eine Reihe von körpereigenen Peptiden (kleinen Eiweißen) entdeckt, die an speziellen Bindungsstellen (Rezeptoren) wirken. Eines dieser Peptide ist die Substanz P, die am Neurokinin-1-Rezeptor angreift. Die Peptide können sowohl als eigenständige Botenstoffe wirken oder die Wirkung anderer Botenstoffe modulieren.

8.7 Literatur und Quellen

- Benkert O, Hippus H (1996) Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin u. a.
- Brunello N, Burrows G, Jönsson B, Judd LL et al. (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3:187-198
- Butt S (2000) Ein Schalter für die Angst. Quarks & Co., Westdeutscher Rundfunk. URL: www.quarks.de/angst/03.htm
- Cummings JL (1993) The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl. 11):14-20
- Czajka S (2000) CRH-Antagonisten – Frischer Balsam für die Seele. *Pharmazeutische Zeitung* 6/2000
- Darwin C (1872) *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. London: Murray. – Dt. 1877. *Der Ausdruck der Gemütsbewegungen bei dem Menschen und den Thieren*. Schweizerbarthsche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart
- DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2000) Leitlinie Affektive Erkrankungen, Kurzfassung. AWMF online, URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/11_psygn.htm
- Esquirol E (1838) *Des maladies mentales, considérées sous les rapports médical, hygiénique e médico-légal*. J.B. Tircher, Bruxelles
- Georgotas A, Gershon S (1981) Historical perspectives and current highlights on lithium treatment in manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1:27-31
- Gothe H, Linden M (1997) Fluoxetin – Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. Das Problem des vorzeitigen Therapieabbruchs. *Psychopharmakotherapie* 4 (Suppl. 5):36-39
- Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG (2001) Cost of depression: current assessment and future directions. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 1:69-76
- Haenel T (1986) Historische Anmerkungen zur Therapie der Depression. *Schweiz Med Wochenschr* 116:1652-1659
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (2001) *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York u. a.
- Hegerl U (Hrsg.) (o. J.) *Kompetenznetz Depression*. URL: www.kompetenznetz-depression.de (Stand: Januar 2002)
- Hell D (1994) *Welchen Sinn macht Depression? Ein Integrativer Ansatz*. 2. überarbeitete Auflage. S. 25f. Rowohlt Taschenbuch Verlag, Hamburg
- Henry JA (1993) Debits and Credits in the management of depression. *Br J Psychiatry* 163:33-39
- Judd LL (1995) Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *Int Clin Psychopharmacol* 10:5-10
- Kasper S (1996) Mirtazapin. *Arzneimitteltherapie* 14:257-259

- Kasper S, Möller HJ (1995) Antidepressive Psychopharmakotherapie. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als neues Wirkprinzip. *Dtsch Ärztebl* 92:A-428-434
- Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 22:835-844
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry* 46 (Suppl. 1):38S-58S
- Kuhn R (1957) Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). *Schweiz Med Wschr* 87:1135-1140
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A (1997) Depression in the community: The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12:19-29
- Linden M, Baier D, Gothe H, Kohnen R (1997) What Happens to Patients After the End of a Clinical Trial? Systematic Follow-up Observational Study of an Open Moclobemide Trial in Major Depression. *Pharmacopsychiatry* 30 (Supplement 1):35-43
- Linden M, Gothe H, Baier D, Kohnen R (1994) Die Zeit nach Beendigung einer klinischen Prüfung – Ergebnisse einer Follow-up-Studie mit Moclobemid. In: Steinberg R, Philipp M, Möller HJ (Hrsg.): *Spezielle Aspekte der antidepressiven Therapie – Neuere Ergebnisse zu Moclobemid*. S. 25-43. MMW-Taschenbuch, MMV Medizin Verlag, München
- Linden M, Gothe H, Dittmann RW, Schaaf B (2000) The Early Termination of Antidepressant Drug Treatment. Results of Repeated Post-marketing Surveillance Studies with Fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 20(5):523-530
- Linden M, Maier W, Achberger M, Herr R, Helmchen H, Benkert O (1996) Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in Allgemeinarztpraxen in Deutschland. Ergebnisse aus einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO). *Nervenarzt* 67:205-215
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS (1992) Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49:761-768
- Möller HJ, Schmauß M (1996) *Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Nobel Assembly at the Karolinska Institute (2000) The 2000 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Press Release
- Nuber U (1994) *Die verkannte Krankheit Depression. Wissen, behandeln, mit der Krankheit leben*. S. 11. Kreuzverlag, Stuttgart
- Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S (2001) Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem* 8:89-100
- Pinel P (1801) *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale, ou la manie*. Richard, Caille & Ravier, Paris
- Quiner S, Kasper S (1999) Reboxetin. *Arzneimitteltherapie* 17:278-281

- Rose JE (1996) Nicotine addiction and treatment. *Annu Rev Med* 47:493-507
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2001) Taschenbuch der Arzneibehandlung. Urban & Fischer, München, Jena, und Govi-Verlag, Eschborn
- Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, VonKorff M, Katon WJ, Ludman E, Grotaus L, Wagner E (1999) Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real world" randomized trial. *Arch Fam Med* 8:319-325
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek, Bd. 53, Directmedia, Berlin
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1998) Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Metzler-Poeschel, Stuttgart
- Stewart A (1998) Cost-Effectiveness of SSRIs: A European Perspective. *J Mental Health Policy Econ* 1:41-49

Krebserkrankungen

9 Die Geschichte der Zytostatika

Kein Gebiet der inneren Medizin kann auf so viele Fortschritte zurückblicken wie die Krebstherapie. Die Entwicklung von Zytostatika begann in den 40er Jahren und erlebt gegenwärtig einen neuen Innovationsschub durch Anwendung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung. Neben der Entwicklung neuer Wirkstoffe werden derzeit umfangreiche Anstrengungen unternommen, Therapieschemata zu optimieren und bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen zu erforschen.

- *Die ersten Zytostatika¹⁹ wurden in den 40er und 50er Jahren entwickelt. Davor standen zur Behandlung von Krebserkrankungen nur „Stahl oder Strahl“ zur Verfügung.*
- *Ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der Zytostatika waren die sogenannten Antimetabolite, die als „falsche“ Bausteine zentrale Wege des Zellstoffwechsels hemmen.*
- *Zunächst eher zufällig, in den letzten Jahren systematischer wurden die Naturstoffe untersucht: meist aus Pflanzen stammende, hochwirksame Stoffe, die gegen Krebszellen wirken.*
- *Der Einsatz der schon länger bekannten Zytostatika konnte optimiert werden. Außerdem brachten die Ergebnisse der Grundlagenforschung Ideen für völlig neue pharmakotherapeutische Ansätze, die teilweise schon realisiert werden konnten.*

9.1 Kurze Historie der Krebserkrankungen

Das Wort Krebs geht zurück auf den griechischen Begriff *karkinos* für Taschen- oder Flusskrebs. Gleichzeitig heißt *karkinos* aber auch Geschwür und insofern ist nicht mehr ganz klar, welcher Zusammenhang zwischen der Erkrankung und den Krebstieren besteht. Angeblich soll die Krebserkrankung im Aussehen den Krebsen ähneln (s. Abbildung 40). Geprägt wurde der Krankheitsbegriff, der sich über

Die Bezeichnung Krebs kommt aus dem antiken Griechenland.

¹⁹ Zytostatika heißen Arzneimittel, die das Zellwachstum hemmen. Sie werden überwiegend bei Krebserkrankungen eingesetzt.

mehr als 2000 Jahre erhalten hat, von den Priestern des Äskulap im antiken Griechenland (Sournia et al. 2001).

Abbildung 40: »Le chancre«. Stich aus OEuvres d'Ambroise Paré, 10. Ausg., Lyon 1641. (Paris, Bibliothek der Alten Medizinischen Fakultät) Nach Ambroise Paré »nennt man Krebs einen Tumor von unregelmäßiger, runder Form, und die Venen, die darum herum liegen, sind wie die gebogenen Beine und Füße dieses Tieres, das Krebs genannt wird.«



Quelle: Sournia et al. (2001)

Schon in der Antike wurde Krebs operativ behandelt.

Die ersten genaueren Beschreibungen von Krebserkrankungen finden sich in den Schriften des Hippokrates, der im 5. bis 4. Jahrhundert v. Chr. lebte. Die Römer übernahmen von den Griechen die Bezeichnung Krebs und übersetzten sie ins lateinische *cancer*. Unter den damaligen Oberbegriff von Krebs fielen auch verschiedene nicht bösartige Geschwülste und Schwellungen. Sowohl Griechen als auch Römer wussten um die Unheilbarkeit von einigen der damals als Krebs bezeichneten Erkrankungen. Bereits um die Zeit von Christi Geburt nahm Celsus an, dass ein Krebs zu Tochtergeschwülsten (Metastasen) führen kann. Im 2. Jahrhundert n. Chr. unterteilte Galen die Geschwülste in gutartige und bösartige. Therapeutisch kam damals schon die operative Entfernung der Geschwülste zur Anwendung. Außerdem setzte man die Kauterisation ein, bei der das Geschwür mit einem glühenden Eisen behandelt wurde und gegen die Schmerzen wurden Mohnaufgüsse, also Opiate, verabreicht (Sournia et al. 2001).

Das europäische Mittelalter trug wenig Erhellendes zu den Krebserkrankungen bei. In Byzanz verfeinerte allerdings im 7. Jahrhundert Paulus von Ägina die Operationskunst: Blutgefäße wurden nun nicht mehr mit dem Glüheisen kauterisiert, sondern sorgfältig unterbunden. Noch im 16. Jahrhundert kursierten allerlei ab-

struse Theorien zur Krebsentstehung, unter anderem vermutete man, dass es sich um eine ansteckende Krankheit handle. Manche Ärzte empfahlen die radikale Operation, andere verwendeten Schierling und Quecksilber oder Arsen. Erstaunlich ist, dass schon 1775 Percival Pott ein Werk veröffentlichte, in dem er einen Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit Ruß und dem gehäuften Auftreten von Krebs an Hoden, Penis oder Leiste bei Schornsteinfegern vermutete. Im 20. Jahrhundert konnte diese Annahme durch gezielte Forschungsarbeiten bestätigt werden.

Ab Beginn des 19. Jahrhunderts setzte sich langsam die Erkenntnis durch, dass es sich bei Krebs um „entartetes“ Körpergewebe handelt. Virchow wies Mitte des 19. Jahrhunderts darauf hin, dass der Krebs aus Zellen des Körpers entstehe. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts erkannte man, dass bestimmte Gewebe jeweils bestimmte Formen von Krebs entwickeln. Über die Ursachen bestand völlige Unklarheit, aber das wissenschaftliche Interesse an Krebserkrankungen nahm nun, am Beginn des 20. Jahrhunderts stetig zu (Sournia et al.). Unterbrochen durch zwei Weltkriege wurde immens viel geleistet und der Weg bereitet für die Erfolge der Krebsforschung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts (Sournia et al. 2001).

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden die operativen Methoden zur Krebsbehandlung deutlich verbessert und man schmiedete an der ersten Waffe gegen Krebs, dem Stahl. Nur wenige Jahre später, nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895, entstand rasch die zweite Waffe, der Strahl (Sournia et al. 2001). Die Chemotherapie begann nach dem 2. Weltkrieg Einzug zu halten. Bereits in den 50er und 60er Jahren stand ein ganzes Arsenal an zytostatischen Wirkstoffen zur Verfügung. Den erfolgreichen Umgang mit diesen Arzneimitteln lernte man in den letzten 20 bis 30 Jahren. Zur Zeit werden völlig neue Prinzipien erprobt: Die Erkenntnisse aus der zellbiologischen Forschung ermöglichen die Entwicklung völlig neuer Medikamente (Hardman & Limbird 1996).

Percival Pott entdeckte 1775 durch Beobachtung, dass Ruß bei Schornsteinfegern zu Hodenkrebs führen kann.

Im 19. Jahrhundert wurden die Grundlagen für die moderne Krebsforschung geschaffen.

Zu Stahl und Strahl kommt ab Mitte des 20. Jahrhunderts die Chemotherapie.

9.2 Die Entwicklung der Arzneimittel zur Krebsbehandlung

Die klassischen Zytostatika setzen sich aus vier Gruppen zusammen und werden durch weitere Arzneimittel ergänzt.

Die wichtigsten Arzneimittel zur Krebsbehandlung sind immer noch die Zytostatika. Die Zytostatika werden in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Alkylanzien
- Antimetabolite
- Antibiotika
- Naturstoffe

Neben den Zytostatika kommen bei einigen Krebsarten (z. B. Brustkrebs, Prostatakrebs, aber auch Leukämien) Arzneimittel zum Einsatz, die die Wirkung körpereigener Hormone imitieren oder hemmen. In jüngster Zeit hinzugekommen sind Wirkstoffe, die sich von körpereigenen Substanzen ableiten. Auch Antikörper spielen eine zunehmende Rolle (s. Kapitel Brustkrebs). Mit Zytostatika allein lassen sich Krebserkrankungen nicht erfolgreich behandeln. Genauso wichtig sind die Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung (Supportivtherapie), also Schmerzmittel, wirksame Mittel gegen Erbrechen oder hochwirksame Antibiotika mit einem breiten Wirkspektrum gegen infektiöse Erreger. Im Folgenden soll die Entwicklung vor allem der Zytostatika sowie des Interleukin-2 - als Beispiel für eine neue Klasse von Medikamenten – beschrieben werden.

9.2.1 Die Alkylanzien

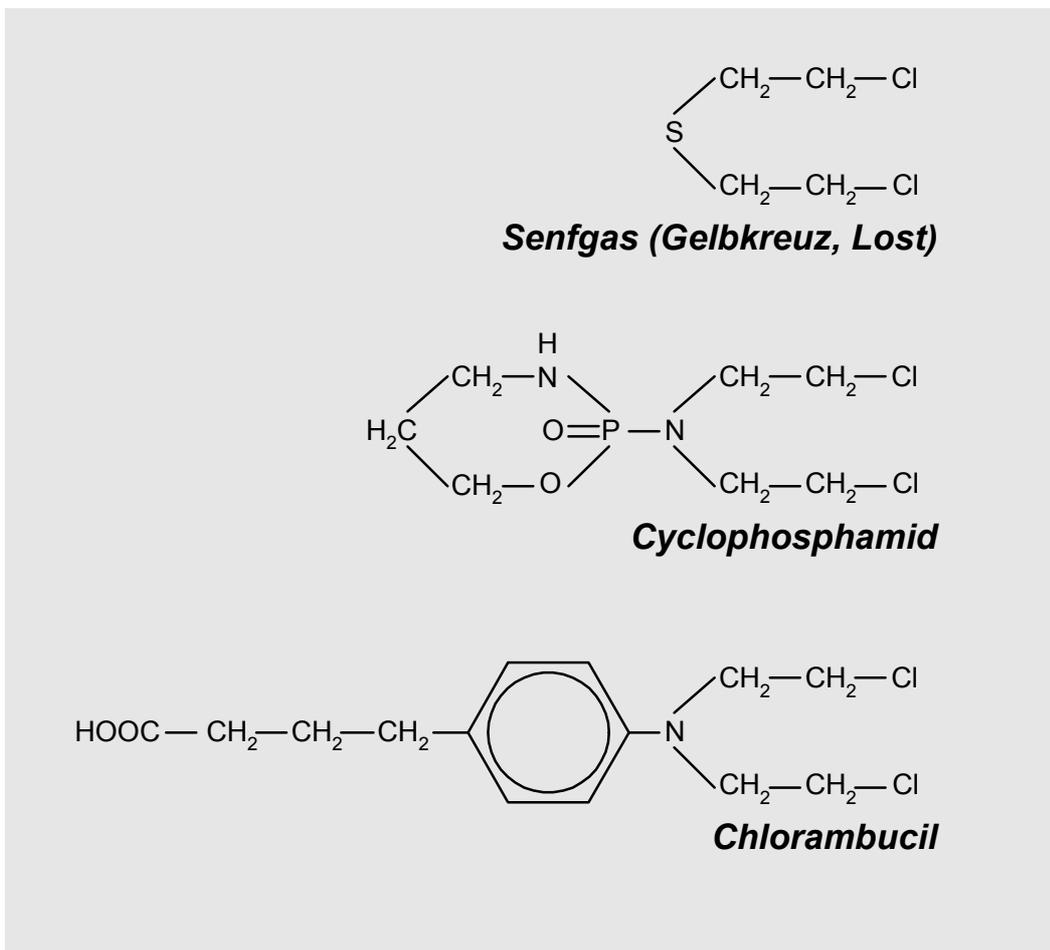
Ausgangspunkt für die Alkylanzien war ein Kampfstoff aus dem 1. Weltkrieg.

Die Alkylanzien sind ein Beispiel dafür, wie aus einem dunklen Kapitel der Geschichte doch noch etwas Nützliches entstand. Ausgangspunkt für die Alkylanzien war das schon 1845 synthetisierte Senfgas. Erst 1887 wurde beschrieben, dass die Substanz zur Schädigung der Haut, der Augen und der Atemwege führt. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde es im 1. Weltkrieg als Kampfgas eingesetzt, bekannt auch unter den Namen Gelbkreuz oder Lost (nach der Herstellerfirma **Lommel** und **Steinkopf**). Nach dem Einsatz von Senfgas als Kampfstoff bemerkte man, dass es nicht nur die Haut, Augen und Atemwege, sondern den Organismus insgesamt schädigt: 1919 wurde beobachtet, dass Senfgas die Funktion des Knochenmarks beeinträchtigt, was eine Abnahme der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) zur Folge hat. Am Magen-Darm-Trakt bewirkt das Senfgas die Bildung von Geschwüren. Pappenheimer und Vance berichteten 1920 von Versuchen mit Senfgas, das sie aus deutschen Senfgas-Kapseln destilliert hatten: Das Senfgas war Kaninchen gespritzt worden, die daraufhin einen massiven Abfall der Leukozyten zeigten – wenn sie die Injektion überlebten. Zwischen den Weltkriegen wurde die

Forschung weitergeführt und man fand, dass Senfgas bei einem Lymphosarkom²⁰ an Mäusen wirksam war. Bereits 1942 wurden klinische Studien in den USA begonnen, die jedoch bis zum Ende des Krieges der Geheimhaltung unterliegen mussten. Erst 1946 durften Gilman und Philips über ihre Erfolge bei der Behandlung des Lymphosarkoms berichten (Hardman & Limbird 1996, Müller-Jahncke & Friedrich 1996, Freireich 1990).

Die ersten klinischen Versuche in den USA (um 1942) mussten geheim gehalten werden.

Abbildung 41: Vergleich von Alkylanzien: Strukturformeln von Senfgas und zwei davon abgeleiteten Derivaten, die als Zytostatika eingesetzt werden.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Das Senfgas war allerdings zu giftig für die therapeutische Anwendung, daher wurden besser verträgliche Abkömmlinge (Derivate) entwickelt: beispielsweise 1953 das Chlorambucil und 1958 das Cyclophosphamid. Zu den alkylierenden Substanzen, die sich nicht vom Senfgas herleiten, gehört das Ethenimin. Dieses

Das Senfgas war als Zytostatikum zu giftig und musste verbessert werden.

²⁰ Als Lymphosarkom bezeichnet man verschiedene Krebserkrankungen der lymphatischen Zellen. Am bekanntesten unter diesen Erkrankungen ist sicher der Morbus Hodgkin.

war bereits 1908 von Paul Ehrlich zur Therapie von Krebserkrankungen vorgeschlagen worden, doch erst 1957 griff es Domagk wieder auf. Genannt sei auch das heute noch gebräuchliche Busulfan, das 1948 in Großbritannien untersucht wurde (Müller-Jahncke & Friedrich 1996).

Heute steht eine ganze Reihe von alkylierenden Substanzen zur Verfügung. Das gemeinsame Wirkprinzip aller dieser sehr reaktiven Stoffe ist die Alkylierung. So nennt man die Übertragung von Kohlenstoffketten (Alkanen) auf andere Moleküle. Findet eine solche Alkylierung an der Erbsubstanz, der DNA, statt, kommt es zu schweren Funktionsstörungen bei der Zellteilung, was letztlich zum Tod der betroffenen Zelle führt. Alkylanzien machen dabei keinen großen Unterschied zwischen gesunden und bösartigen Zellen. Zellen, die sich häufig teilen, sind jedoch empfindlicher für die wachstumshemmende Wirkung der Alkylanzien (und auch anderer Zytostatika) und die meisten bösartigen Tumore weisen eine hohe Zellteilungsrate auf.

9.2.2 Die Antimetabolite

Antimetabolite sind falsche Bausteine für den Stoffwechsel.

Als Antimetabolite bezeichnet man Wirkstoffe, die bestimmte Prozesse im Zellstoffwechsel (Metabolismus) hemmen. In der Regel haben Antimetabolite eine chemische Ähnlichkeit mit zentralen, am Stoffwechsel beteiligten Molekülen.

Mit den antibakteriell wirkenden Sulfonamiden wurde das Prinzip der Antimetabolite entdeckt.

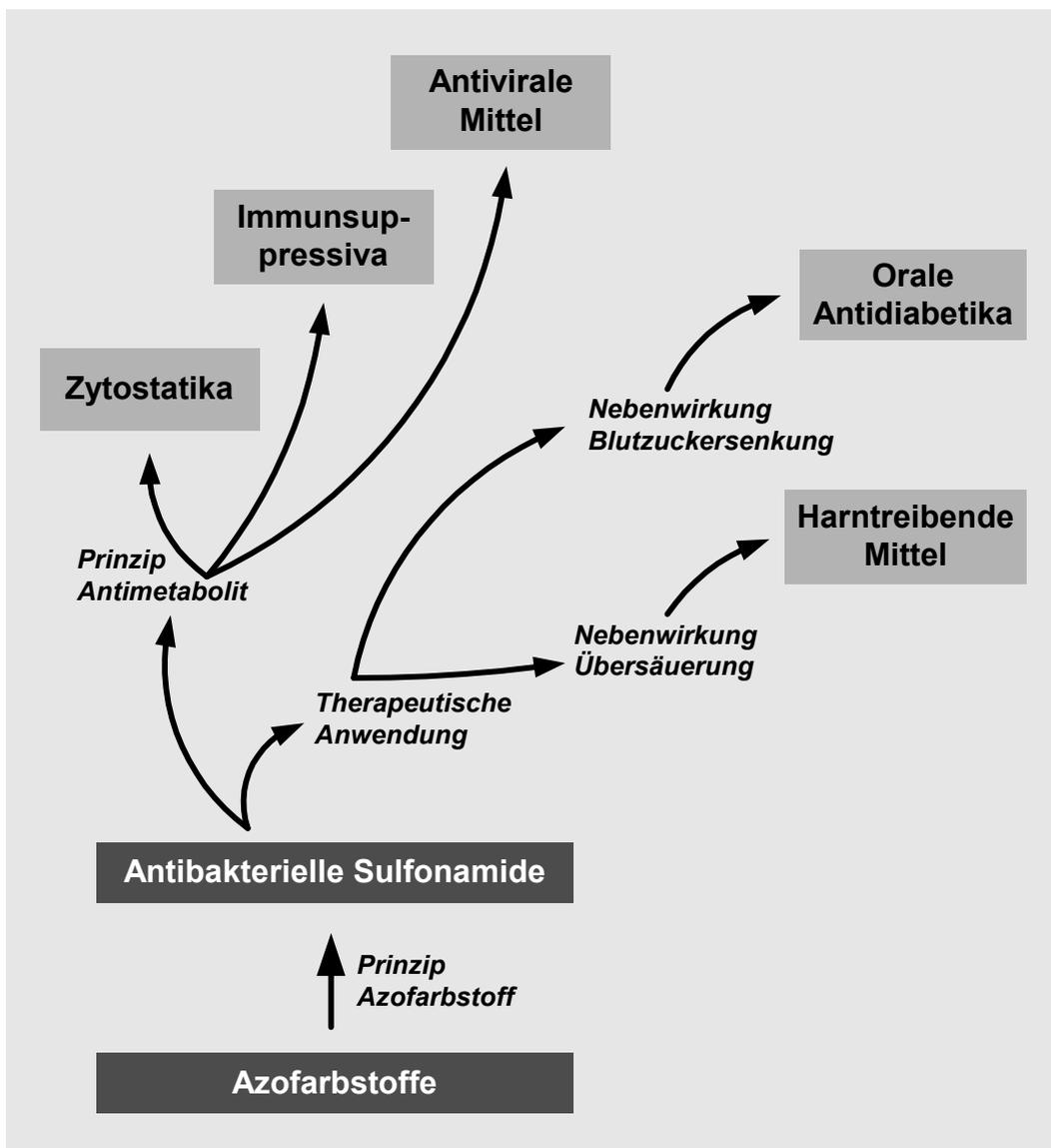
Die Entwicklung der Antimetabolite ging vom Wirkmechanismus antibakteriell wirkender Sulfonamide aus, Stoffe, die von Domagk Anfang der 30er Jahre entwickelt worden waren. Die Sulfonamide waren in ihrer Eigenschaft als Azofarbstoffe geprüft worden, denn Paul Ehrlich hatte schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts begonnen, verschiedene Farbstoffe, die zur Färbung von Bakterien eingesetzt wurden, auf ihre Wirkung gegen infektiöse Erreger hin zu untersuchen. So konnte er beispielsweise mit Trypanrot und dem Azofarbstoff Benzopurpurin erfolgreich die Erreger der Schlafkrankheit (Trypanosomen) abtöten (Müller-Jahncke & Friedrich 1996). Daher wurde von Domagk und seinen Mitarbeitern eine Reihe von Farbstoffen getestet, darunter auch Sulfonamide. Die Sulfonamide wirkten jedoch nicht aufgrund ihrer Farbstoffeigenschaften, sondern als Antimetabolite. Sulfonamide haben eine große Ähnlichkeit mit der Para-Aminobenzoesäure, die Bakterien für die Synthese der Folsäure benötigen: So fungieren Sulfonamide als „falsche“ Bausteine und hemmen die für die Vermehrung der Bakterien wichtige Folsäuresynthese.

Von einem Bostoner Kinderarzt stammt der erste Antimetabolit, der in den menschlichen Folsäurestoffwechsel eingreift.

Die Idee der falschen Bausteine wurde auch für die Bekämpfung von Tumorzellen aufgegriffen. Nicht nur bei Bakterien, sondern bei allen Lebewesen spielt die Folsäure eine wichtige Rolle bei der Synthese der DNA-Bausteine, den Nukleotiden. Die Hemmung der Folsäuresynthese führt daher zu einer Hemmung der Nukleotidsynthese und damit auch zu einer Hemmung des Zellwachstums, denn vor jeder Zellteilung muss die DNA verdoppelt werden, was nur gelingt, wenn die Zelle genügend Bausteine in Form der Nukleotide zur Verfügung stellen kann. In Boston beschäftigte sich der Kinderarzt Sidney Farber mit Folsäure-Antimetaboliten

und führte 1948 das Aminopterin ein. Als günstiger in der Wirkung zeigte sich jedoch das 1955 entwickelte Methotrexat (Müller-Jahncke & Friedrich 1996).

Abbildung 42: Sulfonamide als Ausgangspunkt verschiedener Wirkstoffe. Die Abbildung zeigt am Beispiel der Sulfonamide, wie sich aus innovativen Arzneimitteln verschiedene therapeutisch nutzbare Prinzipien entwickeln können. Manchmal weisen dabei auch auftretende Nebenwirkungen in eine neue Richtung.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Noch vor den Untersuchungen der Folsäure-Antimetaboliten hatte man sich mit Antimetaboliten befasst, die sich direkt von den Nukleotiden ableiten. Die erste aus diesen Versuchen hervorgehende Verbindung, das 2,6-Diaminopurin, konnte

Gertrude Elion entwickelte einen Antimetaboliten zur Behandlung der Leukämie, der außerdem die Grundlage für erfolgreiche Organverpflanzungen war.

auch eine Patientin vorübergehend von ihrem Krebs befreien. Die Eignung Nukleotid-ähnlicher Wirkstoffe als Antimetabolite untersuchte auch die Forschergruppe um Hitchings, zu der 1942 die Biochemikerin Gertrude Elion stieß. Gertrude Elion entwickelte in den späten 40er Jahren das 6-Mercaptopurin, das sich nur wenig von dem DNA-Baustein Adenin unterschied. Das 6-Mercaptopurin erwies sich als recht gut verträglich, doch konnte es leukämiekranken Kindern nur einen kurzen Aufschub verschaffen. Gertrude Elion versuchte, das 6-Mercaptopurin zu optimieren. Das gelang ihr nicht. Dafür entdeckte sie, dass 6-Mercaptopurin die Immunreaktion des Organismus hemmt (immunsuppressive Wirkung). Die Immunsuppression ist eine Voraussetzung für erfolgreiche Organspenden, denn nur so lässt sich verhindern, dass das Spenderorgan vom Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt und abgestoßen wird. Die ersten Nierentransplantationen wurden in den 60er Jahren erfolgreich durch Einsatz von 6-Mercaptopurin durchgeführt (Fölsing 1991).

Inzwischen sind weitere Antimetabolite in die Krebstherapie eingeführt worden, z. B. Cytarabin oder Fluoruracil. Das Prinzip der Antimetabolite ist außerdem erfolgreich zur Behandlung von Virusinfektionen weitergeführt worden: als Aciclovir gegen Herpes-Viren oder in Form der Nukleosidanaloga gegen die Erreger von AIDS. Auch das Allopurinol, das am häufigsten eingesetzte Mittel gegen Gicht, wirkt als Antimetabolit der Überproduktion von Harnsäure erfolgreich entgegen. Für ihre Leistungen erhielt Gertrude Elion zusammen mit George H. Hitchings und Sir James Black 1988 den Nobelpreis für Medizin.

9.2.3 Naturstoffe

Auch Pflanzen und Pilze steuern sehr wirkungsvolle Arzneimittel zur Krebsbehandlung bei.

Als Naturstoffe bezeichnet man Zytostatika, die aus natürlichen Quellen gewonnen werden. Auch Derivate von Naturstoffen oder halbsynthetische Verbindungen mit Ähnlichkeit zu entsprechenden Naturstoffen gehören in diese Gruppe. Lieferanten von zytostatisch wirksamen Naturstoffen sind vor allem Pflanzen, aber auch Pilze. Die Naturstoffe unter den Zytostatika haben nichts mit „sanfter“ Medizin zu tun. Alle eingesetzten Wirkstoffe werden, sofern sie aus Pflanzen oder Pilzen gewonnen werden, sorgfältig gereinigt und dann genauso wie jeder andere synthetische Arzneistoff zu entsprechenden Zubereitungen, wie Tabletten, Kapseln oder Infusionslösungen verarbeitet. Mistelpräparate gehören nicht zu den zytostatischen Naturstoffen, denn sie hemmen das Zellwachstum nicht.

9.2.4 Die pflanzlichen Zytostatika

Der erste untersuchte Pflanzenstoff, das Colchicin, war zu giftig für die Krebstherapie.

Die erste Pflanze, der man in neuerer Zeit Beachtung für die Krebstherapie schenkte, war die Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*). Die Herbstzeitlose wurde schon seit der Antike bei der Gicht eingesetzt. Bereits damals wusste man, dass die Herbstzeitlose nur die Schmerzen des akuten Gichtanfalls lindert, nicht aber die dauerhaften Beschwerden. Man wusste auch um die giftigen Eigenschaften

der Herbstzeitlose und wendete die Pflanze entsprechend vorsichtig an (Sournia et al. 2001). Verantwortlich für die Wirkung beim Gichtanfall, wie auch für die giftigen Eigenschaften der Pflanze, ist das Colchicin, das noch heute als spezifisches Gichtmittel Verwendung findet. Um 1935 wurde die Wirkungsweise des Colchicins aufgeklärt: Es wirkt als Mitosegift. Als Mitose bezeichnet man jene Phase des Zellzyklus, in dem die Zellteilung statt findet. In dieser Phase spielt die sogenannte Mitosespindel eine wichtige Rolle: Sie verteilt die vor der Mitose verdoppelte Erbinformation gleichmäßig auf beide Tochterzellen. Colchicin bewirkt, dass die Zellen in der Mitose gefangen bleiben und eine geordnete Zellteilung somit unterbleibt. Die für die Behandlung von Krebserkrankungen notwendigen Colchicinmengen erwiesen sich jedoch als zu giftig. 1953 wurde ein weniger giftiges Colchicin-Derivat in die Krebstherapie eingeführt, das Demecolcin, das heute allerdings nicht mehr eingesetzt wird (Müller-Jahncke & Friedrich 1996).

Als erfolgreicher erwiesen sich die Alkaloide²¹ aus dem Madegassischen Immergrün, das vielfach noch als *Vinca rosea* bezeichnet wird. Heute heißt die wegen ihrer Blüten als Zierpflanze beliebte Pflanze *Catharantus roseus*. Sie ist mit den Immergrüengewächsen (*Vinca sp.*) eng verwandt (Cheers 1998). Die zytostatischen Wirkungen ihrer Inhaltsstoffe wurden 1958 entdeckt (Müller-Jahncke & Friedrich 1996). Heute werden drei verschiedene Vinca-Alkaloide bei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzt: Vincristin, Vinblastin und Vindesin. Die Vinca-Alkaloide greifen ebenfalls in der Mitosephase an: Sie verhindern, dass sich funktionsfähige Mitosespindeln ausbilden können.

Die zytostatischen Wirkungen des Madegassischen Immergrüns wurden 1958 entdeckt.

Auch Teniposid und Etoposid, die 1959 bzw. 1973 Einzug in die Krebstherapie hielten, binden an die Strukturen, aus denen sich die Mitosespindeln aufbauen (das Tubulin). Es handelt sich dabei um halbsynthetische Derivate des Podophyllotoxins aus der in Nordamerika heimischen Staude Entenfuß oder Amerikanisches Fußblatt (*Podophyllum peltatum*). Die Podophyllotoxine sind allerdings keine Mitosegifte, sondern führen zu einer Schädigung der DNA, aber es ist bislang unklar, wie die Wirkung zustande kommt.

Eine kürzlich eingeführte Gruppe von Naturstoffen sind die Taxane. Sie verdanken ihre Entdeckung für die Medizin einem Programm des National Cancer Institutes der USA, bei dem man systematisch die Inhaltsstoffe tausender von Pflanzen auf ihre Eignung als Krebsmittel untersuchte. Dabei fiel 1963 ein Extrakt der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) auf, der sich in vorklinischen Studien als wirksam gegen viele Tumore erwies. Als wirksamer Naturstoff wurde 1971 das Paclitaxel identifiziert. Die weitere Erforschung des Paclitaxels verzögerte sich jedoch und man hielt die Herstellung größerer Mengen für zu aufwändig. Das Interesse an Paclitaxel erwachte 1979 wieder, als man den bisher einzigartigen Wirkmechanismus aufklärte: Auch Paclitaxel bindet an Tubulin, wirkt aber vollkommen an-

Durch eine systematische Suche wurden in der Eibe Zytostatika entdeckt.

²¹ Alkaloide sind stickstoffhaltige Naturstoffe mit meist komplizierter chemischer Struktur, die sich in kristalliner Form darstellen lassen. Alkaloide werden von Lebewesen produziert (meist Pflanzen und Pilzen) und haben oft eine ausgeprägte pharmakologische oder toxische Wirkung.

ders als die Vinca-Alkaloide (Rowinsky & Donehower 1997). Inzwischen wurde auch aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) der Vorläufer des Taxans Docetaxel isoliert, das die Auswahl der zytostatischen Naturstoffe ergänzt. Beide Taxane werden halbsynthetisch aus Vorläufersubstanzen hergestellt und es müssen für ihre Gewinnung keine Eiben entrinnet oder gefällt werden. Das Paclitaxel ist seit 1994, das Docetaxel seit 1996 in Deutschland erhältlich. Die Taxane haben sich bisher besonders bei Brustkrebs, aber auch dem kleinzelligen Bronchialkarzinom bewährt (DKFZ 1999).

Die jüngsten Naturstoffe mit zytostatischer Wirkung fanden sich im „Chinesischen Baum der Freude“.

Die jüngste Entdeckung unter den Naturstoffen sind die Hemmstoffe der Topoisomerase I. Topoisomerasen sind Eiweißstoffe im Zellkern, die für die Verdrillung und Entdrillung der DNA-Stränge verantwortlich sind: Wie ein Wollfaden wird die DNA verdreht und dadurch in eine kompakte Struktur verwandelt. Für bestimmte Abläufe in der Zelle muss diese Verdrillung wieder aufgehoben werden, z. B. um die DNA vor der Zellteilung zu verdoppeln. Durch Hemmung der Topoisomerasen kommt es zu Schäden an der DNA und die Zellteilung wird gehemmt. Entdeckt wurde das neue Wirkprinzip am Camptothecin, einem Alkaloid aus den Wurzeln und Früchten des Baumes *Camptotheca acuminata* (im englischen „Chinese tree of joy“ genannt). Camptothecin ist schlecht löslich und das daraus entwickelte Salz zeigte nur noch geringe zytostatische Eigenschaften, dafür aber ausgeprägte Nebenwirkungen. Diese Probleme überwand man durch Synthese der Camptothecin-Derivate Topotecan und Irinotecan. Das 1997 eingeführte Topotecan ist bei Eierstockkrebs und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, das Irinotecan (eingeführt 1998) bei Darmkrebs und ebenfalls beim kleinzelligen Bronchialkarzinom erfolgreich erprobt worden (Bornkessel 1997).

9.2.5 Die Antibiotika

Pilze enthalten Antibiotika, die das Wachstum von Krebszellen hemmen.

Unter Antibiotika („gegen Leben gerichtete Wirkstoffe“) werden allgemein Arzneimittel subsummiert, die sich gegen Bakterien richten. Tatsächlich meint die Pharmakologie mit Antibiotika solche Stoffe, die von lebenden Organismen (meist Pilzen) produziert werden und sich gegen vermehrungsfähige Zellen richten. Zu diesen vermehrungsfähigen Zellen gehören neben den Bakterien auch Krebszellen. Mit dem Penicillin wurde 1928 von Alexander Fleming das erste Antibiotikum in dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* entdeckt. Seither hat man bei vielen Schimmelpilzen erfolgreich nach weiteren Antibiotika gesucht: Fast alle heute gebräuchlichen Antibiotika, die gegen bakterielle Infektionen eingesetzt werden, leiten sich von Pilz-Produkten ab. Ein „Nebenprodukt“ der Suche nach antibakteriellen Wirkstoffe waren die 1940 entdeckten Actinomycine aus dem Pilz *Streptomyces antibioticus*. Die Struktur von Actinomycin D und C wurde 1956 aufgeklärt und diese Wirkstoffe anschließend beim Wilms-Tumor, einem kindlichen Nierenkrebs, eingesetzt. Ein weiteres zytostatisches Antibiotikum ist das 1966 entdeckte Bleomycin aus *Streptomyces verticillus*. Das Bleomycin findet beispielsweise Verwendung beim Blasenkrebs. In den 60er Jahren folgten die für die Leukämiebehandlung bedeutenden Antibiotika Daunorubicin und Doxorubicin.

9.2.6 Körpereigene Substanzen und Antikörper

Zu den neuen Wirkprinzipien bei der Behandlung von Krebserkrankungen zählen Antikörper sowie körpereigene Stoffe und deren Derivate. Ein Beispiel für einen Antikörper ist das Trastuzumab, das sich speziell gegen Strukturen richtet, die nur von bestimmten Brustkrebszellen produziert werden (s. Kapitel Brustkrebs).

Mit Antikörpern können gezielt bestimmte Krebszellen attackiert werden.

Interleukine sind Botenstoffe, die vor allem von den Abwehrzellen produziert werden. Mit den Interleukinen „kommunizieren“ die Zellen untereinander, regen sich beispielsweise gegenseitig zur Vermehrung an. Eines der Interleukine ist das Interleukin-2. Wie alle anderen Interleukine wirkt auch Interleukin-2 über eine spezifische Bindungsstelle, in seinem Fall dem IL-2. Die Hauptwirkung von Interleukin-2 ist die Förderung des Wachstums und der Reifung (Differenzierung) bestimmter weißer Blutkörperchen, der T-Helferzellen und der T-Killerzellen. Manche Tumorzellen führen zu einer Immunreaktion des Körpers, werden also von den Abwehrzellen des Organismus bekämpft und zwar besonders von den T-Killerzellen. Dies ist der Fall beim Nierenkarzinom oder beim Melanom, dem schwarzen Hautkrebs. Es ist also einleuchtend, dass man versucht, diese natürliche Reaktion des Immunsystems durch Gabe des natürlichen Stimulus zu verstärken.

Körpereigenes Interleukin-2 hilft bei der Abwehr von Tumorzellen.

Interleukin-2 kann seit 1983 gentechnisch hergestellt werden. Erst durch dieses Herstellungsverfahren steht ausreichend Interleukin-2 zur Verfügung und es kann in experimentellen und klinischen Studien eingesetzt werden. In Tierversuchen waren die Ergebnisse mit Interleukin-2 sehr vielversprechend, so dass man es ab 1984 auch klinisch einsetzte. Tatsächlich konnten auch Rückbildungen bei Nierentumoren oder Melanomen beobachtet werden, doch waren diese in den seltensten Fällen dauerhaft. Möglicherweise kann Interleukin-2 auch eingesetzt werden, um das Wiederauftreten eines Tumors nach chirurgischer Entfernung zu verhindern (Hardman & Limbird 1996; DKFZ 1999).

Erst durch die gentechnische Herstellung steht genügend Interleukin für den therapeutischen Einsatz zur Verfügung.

9.3 Resümee

Auf keinem Gebiet der inneren Medizin sind in den letzten zwanzig Jahren so viele Fortschritte gemacht worden, wie bei der medikamentösen Krebsbehandlung. Grundlage für die moderne Krebstherapie sind weiterhin die hauptsächlich zwischen 1950 und 1970 entwickelten Zytostatika. Die damals entwickelten Arzneimittel greifen hauptsächlich an der DNA an, und diese Wirkstoffe werden sicher auch in Zukunft eine Rolle spielen. Folgende Verbesserungen sind besonders hervorzuheben:

Die meisten Zytostatika wurden zwischen 1950 und 1970 entwickelt. In den letzten 20 Jahren wurde ihr Einsatz optimiert.

- Zytostatika werden heute früher eingesetzt, oft zusammen mit operativen Maßnahmen und Strahlentherapie.
- Die Komplikationen einer Zytostatika-Behandlung, z. B. die auftretende Immunschwäche, können heute viel besser beherrscht werden.

- Das Verständnis der Resistenz (Unempfindlichkeit) von Krebszellen gegenüber Zytostatika ist enorm gewachsen. Heute werden solche Resistenzentwicklungen von Anfang an berücksichtigt und in die Strategien bei der Chemotherapie mit einbezogen.
- In der klinischen Forschung wird der Einsatz bekannter Wirkstoffe für neue Indikationsgebiete untersucht, um so die Therapie weiter optimieren zu können.

Neue Forschungsergebnisse ermöglichen die Entwicklung von Arzneimitteln mit völlig anderen Wirkprinzipien.

Inzwischen versteht man die Prozesse der Krebsentstehung sehr viel besser als noch vor 50 Jahren. Langsam können die Früchte aus der Arbeit der Grundlagenforschung geerntet werden, indem man gezielt Medikamente entwickelt, die – nach heutigen Erkenntnissen – gezielt gegen Krebszellen wirken (Hardman & Limbird 1996). Erste Erfolge in dieser Richtung sind schon zu verzeichnen, wie der neue Wirkstoff Imatinib zeigt (s. Kapitel Kindliche Leukämien).

9.4 Literatur und Quellen

- Bornkessel B (1997) Topoisomerase-I-Hemmstoffe. *Med Mo Pharm* 20:114-116
- Cheers G (Hrsg.) (1998) *Botanica*. Köhnenmann Verlagsgesellschaft Köln
- DKFZ, Deutsches Krebsforschungsinstitut (1999) Krebsinformationsdienst: Taxane.
- DKFZ, Deutsches Krebsforschungsinstitut (1999) Krebsinformationsdienst: Interleukin-2
- Fölsing U (1991) *Nobel-Frauen. Naturwissenschaftlerinnen im Porträt*. Verlag C.H. Beck München
- Freireich (Hrsg.) (1990) *New Approaches to the Treatment of Leukemia*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg u.a. 1990
- Hardman J, Limbird LE (Hrsg.) (1996) *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill New York, St. Louis u. a.
- Müller-Jahncke WD, Friedrich C (1996) *Geschichte der Arzneimitteltherapie*. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart
- Rowinsky EK, Donehower RC (1997) Paclitaxel (Taxol). *New Engl J Med* 332:1004-1014
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) *Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek Bd. 53*, Directmedia, Berlin

10 Brustkrebs (Mammakarzinom)

In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe innovativer Arzneimittel zur Behandlung des Brustkrebses entwickelt worden, die über verschiedene Ansätze in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Hier sind insbesondere die Medikamente zu nennen, die die Wirkung von Östrogenen auf den Tumor beeinflussen. Durch Antiöstrogene beispielsweise kann die Sterblichkeit bei Brustkrebs vor den Wechseljahren um 19%, nach den Wechseljahren um 17% vermindert werden.

- *Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen und betrifft im Laufe ihres Lebens etwa eine von neun bis zehn Frauen. Die Häufigkeit steigt immer noch an, die Zahl der Todesfälle bleibt dagegen gleich, als Zeichen einer verbesserten Früherkennung und Behandlung. Aber auch Männer können in seltenen Fällen an Brustkrebs erkranken.*
- *In den letzten Jahren wurden die Operationsverfahren soweit verbessert, dass der Patientin durch eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung das Trauma einer Amputation erspart bleibt.*
- *Mit der Entwicklung von Medikamenten, die hormonelle und andere Signale an die Krebszellen hemmen, gelang ein völlig neues Behandlungsprinzip, das anders als die Chemotherapeutika nicht sämtliche sich rasch teilenden Zellen im Körper anspricht, sondern vorrangig die entarteten Zellen.*
- *Es werden außerdem eine ganze Reihe vielversprechender medikamentöser Behandlungsansätze noch in Studien überprüft.*

10.1 Die Erkrankung

Nicht jeder Knoten in der Brust ist ein Krebs, in den meisten Fällen handelt es sich um gutartige Veränderungen. Ob ein Knoten gut- oder bösartig ist, wird durch eine feingewebliche Untersuchung festgestellt. Wie alle Krebszellen entziehen sich auch die Brustkrebszellen der körpereigenen Regulation, wachsen unkontrolliert und zerstören dabei umgebendes Gewebe. Im Verlauf der Erkrankung findet das Brustkrebsgewebe auch Anschluss an Blutgefäße. So werden die Krebszellen im Körper verteilt, so dass sich Absiedelungen (Metastasen, Tochtergeschwülste) in anderen Organen bilden können. Bei Brustkrebs finden sich die

Die meisten Knoten in der Brust sind gutartig.

ersten Absiedelungen immer in den Lymphknoten der Achselhöhle. Brustkrebs betrifft vor allem Frauen. Bei Männern ist er sehr selten und schlecht heilbar.

Da im Brustgewebe verschiedene Zellarten vertreten sind (z. B. Drüsen-, Milchgang-, Bindegewebszellen) treten auch unterschiedliche Karzinomarten auf, die sich aus diesen Zellen entwickeln. Die einzelnen Karzinomarten, aber auch deren individuelle „Entgleisungen“ bei der einzelnen Patientin können unterschiedliche Behandlungen nach sich ziehen. Tragen die Krebszellen beispielsweise Andockstellen für Hormone (Hormonrezeptoren), so können sie über eine Blockade der Hormonsignale therapeutisch beeinflusst werden.

Entscheidend für die Prognose ist der Befall der Achsellymphknoten und das Auftreten von Metastasen.

Die Prognose und entsprechend auch die Behandlung richtet sich immer danach, ob bereits die Lymphknoten in der Achselhöhle befallen und / oder Metastasen in anderen Organen nachweisbar sind. Die Prognose ist auch davon abhängig, wie alt die Patientin ist, wie hoch ihre körpereigene Hormonbildung ist, ob also z. B. die Wechseljahre schon eingetreten sind oder nicht, und letzten Endes auch, welches Risiko die Patientin selbst eingehen möchte. Die Behandlung richtet sich deshalb in etlichen Aspekten nach den individuellen Gegebenheiten und sollte auch sehr eng mit der Patientin abgesprochen werden.

In Deutschland existieren noch keine Behandlungsrichtlinien.

Die Richtlinien für die unterstützende (adjuvante) medikamentöse Behandlung von Brustkrebs orientieren sich an den europäischen Empfehlungen, die im Februar 2001 auf der 7. internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des Brustkrebses erarbeitet wurden (Aapro 2001). Für die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) werden auf der Grundlage der sogenannten Evidenz-basierten Medizin²² deutsche Richtlinien erarbeitet.

Die Heilungschancen sind bei Brustkrebs besser als viele denken.

Die Diagnose Brustkrebs ist aus verschiedenen Gründen sehr belastend: Die betroffenen Frauen befürchten, in Kürze sterben zu müssen. Bei einem früh entdeckten Mammakarzinom beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate allerdings 90%, so dass die Prognose gut ist.

Ein weiterer Grund für die Angst bei der Diagnose Brustkrebs ist das Schreckgespenst der Brustamputation. Hier konnten immense Fortschritte erreicht werden. Bei über 70% der betroffenen Frauen kann heute brusterhaltend operiert werden, während man noch vor wenigen Jahrzehnten mit brusterhaltenden Operationen aus Sicherheitsgründen sehr zurückhaltend war.

²² Evidenz-basierte Medizin (EBM) bedeutet, dass nach wissenschaftlich fundierten Kriterien Behandlungsleitlinien erarbeitet werden. So werden beispielsweise in solchen Leitlinien nur Behandlungsverfahren empfohlen, die sich in klinischen Studien (die wiederum bestimmte Qualitätskriterien erfüllen müssen) als wirksam erwiesen haben.

10.2 Die Bedeutung des Brustkrebses für die Bevölkerung

10.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Brustkrebs in Deutschland	
Fallzahlen	
Neuerkrankungen jährlich	46.000
Erkrankungsalter Frauen (Durchschnitt)	63,5
Todesfälle Frauen	19.000-20.000
Todesfälle Männer	< 200
Anteile von Brustkrebs bei Frauen	
Krebsneuerkrankungen	26%
Krebstodesfälle	18%
Prognose für Heilung	
Frühstadium ²³	90%
Lymphknoten befallen	45-50%
5-Jahresüberlebensrate allgemein	73%
Überlebenszeit bei Metastasen	2 Jahre

Derzeit sterben jährlich etwa 19.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs.

Quelle: IGES nach Literaturangaben

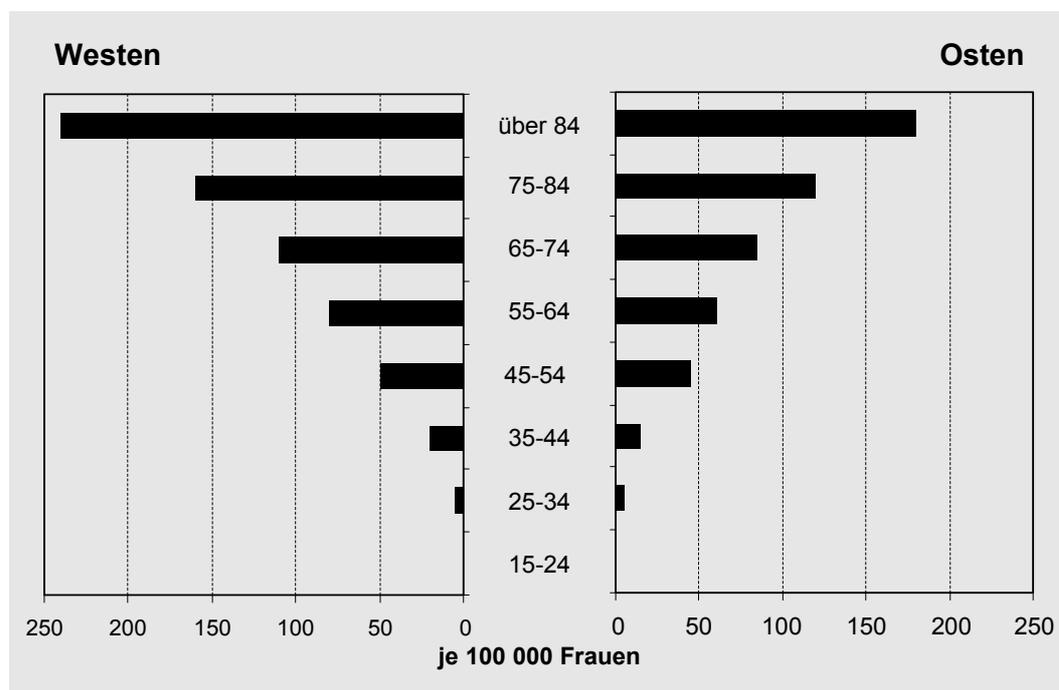
In allen westlichen Industrieländern ist Brustkrebs häufig, vor allem in den nördlichen Ländern und den USA. In den Mittelmeerländern ist er seltener, und noch weniger Menschen erkranken in Asien an Brustkrebs. In Deutschland ist Brustkrebs (Mammakarzinom) bei Frauen der häufigste bösartige Tumor: 26% aller Krebserkrankungen bei Frauen entfallen auf Brustkrebs, dann folgen mit 16% Dick- und Mastdarmkrebs und mit 10% die Leukämien (Statistisches Bundesamt 1998).

Trotz steigender Häufigkeit – das Krebsregister des Saarlandes meldete beispielsweise eine Zunahme von etwa 10 bis 20% innerhalb von 20 Jahren – bleibt die Todesrate etwa auf gleichem Niveau, als Zeichen einer früheren und verbesserten Behandlung. Da ältere Frauen häufiger an Brustkrebs erkranken (s. Abschnitt 10.2.2), sterben auch mehr ältere Frauen an Brustkrebs als jüngere (s. Abbildung 43).

Brustkrebs wird immer häufiger, aber die Sterblichkeit bleibt konstant.

²³ Frühstadium (Carcinoma in situ) heißt, dass der Krebs noch örtlich begrenzt ist und die Verdrängung des benachbarten Gewebes noch nicht begonnen hat.

Abbildung 43: Altersspezifische Sterblichkeit an Brustkrebs 1995



Quelle: Statistisches Bundesamt (1998)

10.2.2 Risikofaktoren für Brustkrebs

Das Risiko für Brustkrebs ist großenteils mit dem Lebensstil verknüpft.

Verschiedene Risikofaktoren für Brustkrebs sind bereits bekannt. Nicht beeinflussbar ist eine erbliche (genetische) Komponente. Für die Häufigkeit dieser genetischen Komponente gibt es unterschiedliche Angaben: Sie soll bei 5 bis 27 % der Brustkrebsfälle die Hauptursache sein (Kaufmann et al. 2001). Bei auffallend früher Erkrankung der Mutter oder einer Schwester kann die Bestimmung bestimmter Genmutationen (BRCA1 und BRCA2²⁴) über ein Risiko Aufschluss geben. Ein wichtige Rolle spielt vor allem auch die Dauer und Höhe der Östrogenausschüttung über die gesamte Lebensspanne.

Der Einfluss eines erhöhten Körpergewichts und die Aufnahme von Fett ist als Risikofaktor für Brustkrebs diskutiert worden. Es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fett und einem erhöhten Brustkrebsrisiko gezeigt werden (Hunter et al. 1996). Das Alter der Frau bei der Geburt des ersten Kindes und die Dauer der jeweiligen Stillperioden beeinflussen das Brustkrebsrisiko: früheres Gebären und längeres Stillen schützen in gewissem Maß. Umwelt-

²⁴ BRCA steht für „breast cancer“, also Brustkrebs.

faktoren konnten in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht werden, aber auch der individuelle Alkohol- und Nikotinkonsum.

Das Brustkrebsrisiko steigt mit höherem Alter: Frauen unter 30 Jahren erkranken nur sehr selten daran. Bei 25-Jährigen wird das Brustkrebsrisiko auf 1:20.000 geschätzt, bei 40-Jährigen auf 1:217, bei 50-Jährigen auf 1:50 und bei 80-Jährigen auf 1:10. Bei der Erstdiagnose sind Frauen im Durchschnitt 55 bis 65 Jahre alt. Die Prognose ist allerdings häufig schlechter, wenn die Krankheit bereits unter 35 Jahren auftritt.

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Erkrankung.

Die Gründe für das Zunehmen der Brustkrebshäufigkeit sind nicht ganz klar. Dazu beitragen könnte die Tatsache, dass Frauen im Durchschnitt immer noch älter werden, oder dass sie später und weniger Kinder gebären und damit auch weniger stillen.

10.2.3 Die historische Entwicklung des Erkrankung

Der Brustkrebs, der unbehandelt zu großen offenen Geschwüren führt, ist den Menschen schon zu prähistorischen Zeiten aufgefallen und mindestens seit der Antike gibt es auch Literatur zu der Erkrankung (Sournia et al. 2001).

Die Erkrankung ist seit antiken Zeiten bekannt.

In der Neuzeit nehmen Brustkrebs und Krebs allgemein als Todesursachen zu, seit Infektionskrankheiten als wichtige Todesursachen weit in den Hintergrund gedrängt wurden und seit die Lebenserwartung immer weiter steigt. Ein Teil der ansteigenden Häufigkeit ist durch die gezielteren Früherkennungsmaßnahmen zu erklären. Erst in den letzten beiden Jahrzehnten nimmt das Bewusstsein der Frauen zu, wie wichtig eine Früherkennung ist, aber immer noch nimmt erst ein Drittel von ihnen die von den Krankenkassen angebotenen Vorsorgeuntersuchungen wahr. Trotz aller Vorsorgemaßnahmen sind es aber in den meisten Fällen immer noch die Frauen selbst, die einen Knoten in der Brust entdecken und den Arzt aufsuchen.

10.3 Die Behandlung des Brustkrebses

Die Behandlung des Brustkrebses ist ein Paradebeispiel für eine individualisierte Behandlung: Es gibt kein Behandlungsschema, das für jede betroffene Frau gleich anzuwenden wäre. Auch innerhalb von Studien, die ein schematisiertes Vorgehen erfordern, weichen die Vorgehensweisen vielfach voneinander ab.

10.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Tabelle 26: Risikokonstellation für Brustkrebserkrankungen

Lymphknoten / Metastasen	Weitere Kriterien	Risiko
Lymphknoten nicht befallen	Alle <ul style="list-style-type: none"> • Hormonrezeptor positiv • Tumorgröße > 1cm • Grading²⁵ = 1 • Alter > 35 Jahre 	Minimales Risiko
	Alle <ul style="list-style-type: none"> • Hormonrezeptor positiv • Tumorgröße 1-2 cm • Grading = 1-2 • Jedes Alter 	Mittleres Risiko
	Mindestens eins <ul style="list-style-type: none"> • Hormonrezeptor negativ • Tumorgröße > 2 cm • Grading = 2-3 • Alter < 35 	Hohes Risiko
Lymphknoten befallen		Mittleres oder hohes Risiko
Organmetastasen		Unheilbar

Quelle: IGES nach ESMO (2001)

In Deutschland existieren noch keine allgemein gültigen Leitlinien.

Die Behandlung bei Brustkrebs ist eine Aufgabe, die etliche Disziplinen einbezieht: Chirurgen, Radioonkologen, Gynäkologen und Internisten. Vielleicht deswegen wurden noch keine allgemein verbindlichen Richtlinien in Deutschland erarbeitet. Eine Rolle spielt aber auch, dass etliche Studien derzeit laufen und die Ergebnisse in die Empfehlungen einfließen sollen.

Die Behandlung richtet sich nach individuellen Parametern.

Ausschlaggebend für die Behandlung sind der Krebstyp, das Krebsstadium, der Lymphknotenbefall, das Vorhandensein von Metastasen, das Alter beziehungs-

²⁵ Grading heißt die Einteilung des Tumorgewebes nach dem Differenzierungsgrad. Ein gut differenziertes, also wenig krebsartig entartetes Tumorgewebe erhält ein Grading von 1 und gilt als relativ wenig bösartig. Die Grading-Skala reicht von 1 bis 4.

weise der Hormonstatus der Patientin (vor, während oder nach den Wechseljahren), bestimmte Merkmale der Krebszellen und das individuelle Risiko (s. Tabelle 26). Sie richtet sich auch danach, ob das Ziel der Heilung realistisch ist oder ob es vor allem darauf ankommt, den Tod hinauszuzögern. Die Lebensqualität muss zur beabsichtigten Therapie ins Verhältnis gesetzt werden, denn aggressive Therapien schränken die Lebensqualität ganz deutlich ein, versprechen aber eine verbesserte Prognose.

Tabelle 27: Behandlungsoptionen entsprechend dem Risiko der Patientin (s. Tabelle 26). Das dargestellte Vorgehen gilt nur, wenn keine Lymphknoten befallen und/oder keine Metastasen vorhanden sind.

Risiko	Adjuvante Behandlung
Minimales Risiko	Keine adjuvante medikamentöse Behandlung
Mittleres Risiko	Tamoxifen und (oder) Chemotherapie
Hohes Risiko	
Vor Wechseljahren, ER ²⁶ nachweisbar	Chemotherapie mit oder ohne Tamoxifen. Statt Chemotherapie auch GnRH möglich
Nach Wechseljahren ER nachweisbar	Tamoxifen mit oder ohne Chemotherapie
Jedes Alter, ER nicht nachweisbar	Chemotherapie
Patientinnen über 70 Jahren	Tamoxifen mit / ohne Chemotherapie, wenn keine ernstesten Begleitkrankheiten bestehen

Quelle: IGES nach ESMO (2000)

Wann immer möglich, wird der Tumor operativ entfernt. Ist dies nicht möglich, wird man versuchen den Tumor durch eine Vorbehandlung (chemotherapeutisch oder mittels Bestrahlung) soweit zu verkleinern, dass er operiert werden kann. Die medikamentöse Therapie wird als begleitend, in der Fachsprache *adjuvant*, bezeichnet. Welche Art der adjuvanten Therapie eingesetzt wird, hängt vom Risiko des Brustkrebses ab (s. Tabelle 27). Ein geringes Risiko geht mit einer günstigeren Prognose einher. Die Prognose ist prinzipiell am besten, wenn keine Lymphknoten befallen, keine Metastasen nachweisbar sind und der Tumor hormonempfindlich ist, sich also Hormonrezeptoren nachweisen lassen. Der Befall von

**Wann immer möglich,
wird man operieren.**

²⁶ ER = Estrogenrezeptor. Im wissenschaftlichen Sprachgebrauch wird Östrogen als Estrogen bezeichnet.

Lymphknoten verschlechtert die Heilungschancen. Bei Nachweis von Metastasen in anderen Organen gilt Brustkrebs als unheilbar. Es kann dann nur eine palliative Therapie durchgeführt werden, die eine lebensverlängernde, aber keine heilende Wirkung hat.

Bei der medikamentösen Behandlung des Brustkrebses unterscheidet man die adjuvante, die neoadjuvante und die vorbeugende Therapie, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollen. Neben der eigentlichen Behandlung des Tumors wird die Brustkrebstherapie bei Bedarf ergänzt durch eine Behandlung der Nebenwirkungen (Supportivtherapie), die auf die spezifische Behandlung zurückzuführen sind (beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, verminderte Bildung von Blutkörperchen).

10.3.1.1 Die adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms

Bei der adjuvanten Therapie werden zwei Ansätze verfolgt:

Chemotherapie und Hemmung der körpereigenen Östrogene bilden die Grundlage der adjuvanten Therapie.

- Unterdrückung der Wirkung von Östrogenen auf den Tumor: Entweder durch Blockade der Östrogenrezeptoren mittels Antiöstrogenen oder durch Hemmung der Östrogenbildung im Körper.
- Hemmung des Tumorwachstums durch Chemotherapie

Um ausreichend auf die Krebszellen einwirkende Effekte zu erreichen, die Nebenwirkungen aber möglichst gering zu halten, werden Zytostatika in der Regel miteinander kombiniert und über Zyklen gegeben. Ein Behandlungszyklus umfasst die Gabe der Kombinationen für einige Tage (1 bis 5 Tage, meist in der Krankenhausambulanz oder Praxis) und eine anschließende mehrwöchige Pause.

Für die Chemotherapie werden neben den Standard-Zytostatika auch die neuen Taxane geprüft, so die neuen Substanzen Docetaxel und Paclitaxel (s. Abschnitt 10.4.5).

Adjuvante Therapie des Brustkrebses nach Empfehlungen der ESMO

Antiöstrogene

Tamoxifen über 5 Jahre

Chemotherapie

Verschiedene Kombinationen von Zytostatika werden eingesetzt. Die standardmäßig eingesetzten Zytostatika sind: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Epirubicin.

Blockade der Hormonproduktion in Eierstöcken

Operative Entfernung der Eierstöcke oder medikamentöse Unterdrückung durch GnRH-Analoga (hormonelle Ablation).

Quelle: IGES nach ESMO (2000)

10.3.1.2 Die neoadjuvante Behandlung des Mammakarzinoms

Gute Erfahrungen wurden in den vergangenen Jahren mit der neoadjuvanten Behandlung gesammelt. Unter diesem Begriff versteht man eine Zytostatikagabe (Adriamycin und Cyclophosphamid) bereits vor der Operation (Kaufmann et al. 1999). Die Vorteile: durch diese Behandlung verkleinert sich der Tumor, sodass bei einem großen Tumor häufiger brusterhaltend operiert werden kann. Auch kann hier häufiger eine sogenannte Komplettremission erzielt werden (kein feingeweblicher Nachweis von Malignomzellen mehr).

Neoadjuvant, also vor der Operation, wurden aber auch Arzneimittel aus der Gruppe der Aromatasehemmer der neuesten, dritten Generation geprüft – mit beeindruckendem Erfolg (Gerber 2000): Sie werden bei großen Tumoren nach den Wechseljahren getestet, wenn auf den Tumorzellen Östrogenrezeptoren nachweisbar sind. Eine im Jahr 2000 vorgestellte Pilotstudie berichtete über eine Tumorverkleinerung durch Anastrozol um 70 bis 80%. So konnten 15 von 17 Patientinnen, denen ohne diese Vorbehandlung die Brust hätte amputiert werden müssen, brusterhaltend operiert werden.

Die neoadjuvante Therapie sollte – wenn möglich – nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden (SIGN 1998).

Die neoadjuvante Therapie sollte nur innerhalb klinischer Studien angewandt werden.

Auch neue Aromatasehemmer sind möglicherweise in der neoadjuvanten Therapie nützlich.

10.3.1.3 Vorbeugende Behandlung bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

In der Diskussion ist derzeit die vorbeugende Behandlung bei erhöhtem Risiko für Brustkrebs.

Diskutiert wird bereits eine vorbeugende Behandlung bei deutlich erhöhtem Karzinomrisiko, beispielsweise bei Nachweis des Brustkrebs-Gens BRCA1. Die Möglichkeiten sind im Wesentlichen eine vorbeugende Brustamputation und die vorbeugende Einnahme des Antiöstrogens Tamoxifen, das in den USA bereits für diesen Zweck zugelassen ist.

Die vorbeugende Brustamputation ist ein äußerst einschneidender Eingriff, der von etlichen Ärzten abgelehnt wird. Trägerinnen des BRCA1-Gens haben nicht nur ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, sondern auch weitere Krebsrisiken, die durch die Brustamputation nicht beeinflusst werden, sodass dieser folgenreiche Eingriff ohnehin nur teilweise das Risiko vermindert. Für die vorbeugende Tamoxifen-Gabe existieren in Deutschland noch keine Empfehlungen. Die Hormonblockade führt die Frauen in die vorgezogenen oder „künstlichen“ Wechseljahre, sodass sie ohnehin erst jenseits dieser Spanne eingesetzt werden kann, wenn nicht ein bereits eingetretenes anderes Krebsleiden in Frage kommt.

1998 wurde das Antiöstrogen Tamoxifen in den USA für eine vorbeugende Behandlung von Mammakarzinomen zugelassen. Tamoxifen besitzt teilweise östrogene, teilweise antiöstrogene Wirkung. Die östrogene Wirkung entfaltet erwünschte Effekte ähnlich der Hormonanwendung in und nach den Wechseljahren. Sie kann sich aber auch auf die Schleimhaut in der Gebärmutter (Endometrium) stimulierend auswirken, sodass dem nachweislichen brustkrebshemmenden Effekt eine (wenn auch geringe) Gefahr der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms gegenübersteht (Van Leeuwen et al. 1994).

In Deutschland wartet man noch weitere Studien zur medikamentösen Brustkrebsvorbeugung ab.

Die Wirkung beim genetisch bedingten Brustkrebs ist fraglich, auch die Dauer der Anwendung ist noch unklar. In Deutschland werden zunächst weitere Studienergebnisse abgewartet. Daher gibt es derzeit noch keine generelle Empfehlung zur Tamoxifen-Anwendung außerhalb von Studien.

Weiterentwicklungen des Tamoxifens zeichnen sich durch eine noch spezifischere Wirkung aus. Man bezeichnet sie als reine Antiöstrogene: Zu ihnen zählen Toremifen, Raloxifen, Idoxifen, EM-800 und ICI 182780 (Faslodex) sowie Fulvestrant.

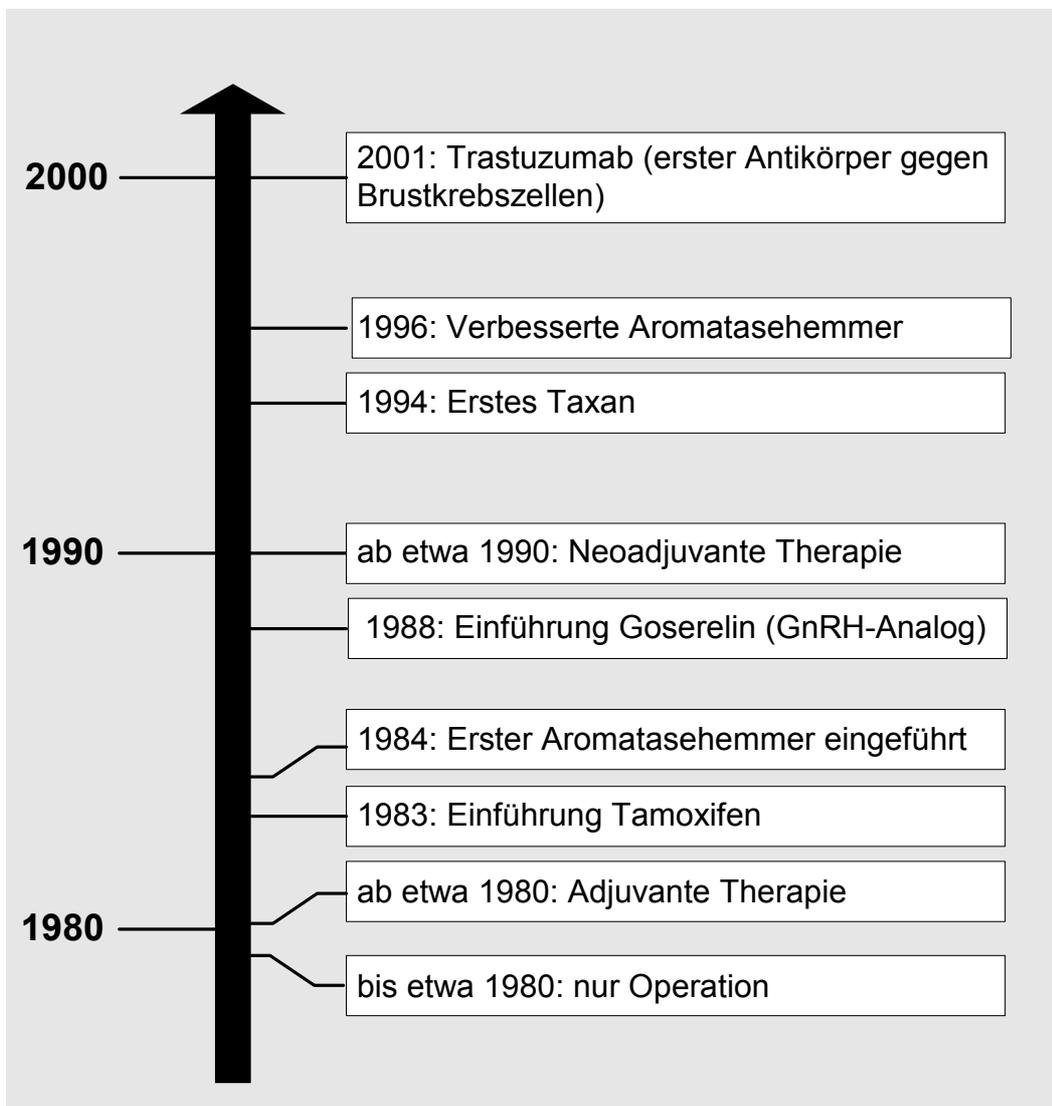
Neue Antiöstrogene könnten bei der Vorbeugung sinnvoll sein.

Raloxifen senkte in einer Studie an 7.705 Patientinnen nach den Wechseljahren tatsächlich das Mammakarzinomrisiko. Es wirkt am Knochen östrogenartig (osteoporosemindernd), in der Brust und im Endometrium wie ein Antiöstrogen. Nach dreijähriger Einnahme war die Mammakarzinomrate um 76% gegenüber der Kontrollgruppe gesunken (Delmas et al. 1997). Große Studien wie die STAR-Studie mit 22.000 Patientinnen laufen derzeit, um diese Beobachtung weiter auf ein tragfähiges wissenschaftliches Fundament zu stellen (Kaufmann et al. 2001).

10.3.2 Die historischen Entwicklung der Behandlung

Schon in der Antike wurde Brustkrebs operativ behandelt. Beschrieben ist beispielsweise die sogenannte Kauterisation, die Behandlung mit dem Glüheisen. Die Amputation der Brust wird schon im 17. Jahrhundert erwähnt und es existierten auch detaillierte Beschreibungen zur Durchführung. Im 18. Jahrhundert wiesen manche Ärzte schon darauf hin, dass es bei Brustkrebs günstig sei, die Lymphknoten in den Achseln zu entfernen (Sournia et al. 2001).

Abbildung 44: Meilensteine in der Behandlung des Brustkrebses. Da sich die Behandlung von der Antike bis etwa 1980 prinzipiell (Operation) kaum geändert hat, wurden nur die Jahre seit Einführung der adjuvanten Therapie berücksichtigt. Die Jahreszahlen zur Einführung einzelner Wirkstoffe beziehen sich auf Deutschland.



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Je exakter die Kenntnisse über Tumorzelleigenschaften werden, desto gezielter kann die entartete Zelle durch Medikamente zerstört werden.

Wirkliche Fortschritte bei der Behandlung des Brustkrebses hat es erst in den letzten 30 bis 50 Jahren gegeben: Nach dem 2. Weltkrieg wurden beispielsweise die Zytostatika eingeführt und bereits Ende der 50er Jahre wusste man von dem hormonabhängigen Wachstum des Brustkrebsgewebes (Sournia et al. 2001).

Bei den drei Behandlungsformen Operation, Bestrahlung und medikamentöse Therapie wurden in den vergangenen Jahrzehnten Fortschritte erzielt – manchmal nur in kleinen Schritten, in letzter Zeit aber auch durch ganz neue Optionen. Während vor drei Jahrzehnten die Diagnose Brustkrebs noch fast unweigerlich eine Brustamputation nach sich zog, wird heute ganz überwiegend brusterhaltend therapiert. Möglich wurde das durch verstärktes Hinzuziehen der Bestrahlungen, aber auch der medikamentösen Therapien. Der Forschung kommt zugute, dass immer mehr Details über die Charakteristika der Tumorzellen aufgedeckt werden können. Während man früher „nur“ auf mikroskopischer Ebene bestimmte Eigenschaften charakterisieren konnte, gelingt das heute bereits auf molekularer Ebene, sodass Rezeptoren für Geschlechtshormone und Wachstumsfaktoren sowie ganz andere Zielstrukturen entdeckt wurden, für die gezielt wirkende Medikamente entwickelt werden konnten.

Das Bild der Erkrankung und damit die Behandlungsansätze haben sich grundlegend gewandelt.

Ein Wandel vollzog sich aber nicht nur in den Behandlungsoptionen, sondern auch in den grundlegenden Auffassungen über die Krankheit Mammakarzinom und die daraus zu ziehenden Konsequenzen (Sautter-Bihl 2000). Während früher Brustkrebs als eine lokale Veränderung der Brust betrachtet und entsprechend behandelt wurde, führten neueste Erkenntnisse über die Entstehung und Ausbreitung des Krebses dazu, das Mammakarzinom als eine systemische, also den ganzen Körper betreffende Krankheit zu begreifen. Konsequenterweise kann damit die Operation begrenzter bleiben und statt dessen wird die medikamentöse Behandlung wichtiger.

Bei der Entwicklung neuer Medikamente sind in den letzten 10 bis 20 Jahren bedeutende Fortschritte gemacht worden und sowohl ältere Wirkprinzipien verbessert als auch völlig neue entwickelt worden.

10.4 Innovative Arzneimittel zur Brustkrebsbehandlung

Zwar wurden bereits deutliche Fortschritte in der Brustkrebsbehandlung erreicht, aber die Rückfallraten, Metastasierungsraten, Todesfallraten und Nebenwirkungen sind immer noch deutlich zu hoch, weshalb die Forschung stets auf der Suche nach Verbesserungen ist. Die optimalen Dosierungen und Kombinationen, die optimale Behandlungsdauer und der beste Behandlungszeitpunkt sind Probleme, an denen in zahlreichen Studien gearbeitet wird. Ein anderes Gebiet sind Neuentwicklungen, die wesentlich gezielter nur die Krebszelle mit ihren Charakteristika treffen sollen und andere, gesunde Zellen nicht beeinflussen. Hier bietet die Molekularbiologie mit Methoden, pharmakologisch wirksame Moleküle praktisch am Reißbrett zu entwerfen, ganz neue Möglichkeiten.

Als größte Neuerung in der Brustkrebsbehandlung ist der Antikörper Trastuzumab²⁷ anzusehen. Fortschritte betreffen aber auch die neuen Aromatasehemmer, die immer gezielter Hormone oder ihre Bildung blockieren und damit nicht nur wirkungsvoller, sondern auch nebenwirkungsärmer werden.

10.4.1 Trastuzumab

Bestimmte Brustkrebszellen tragen einen Rezeptor für einen Wachstumsfaktor, das Eiweiß HER2 (**h**uman **e**pidermal **g**rowth **f**actor **r**eceptor 2). Wird er stimuliert, bedeutet das beschleunigtes Krebszellwachstum. Deshalb war die Prognose bei Frauen, deren Krebszellen diesen Faktor aufwiesen, besonders schlecht. Zu den geringen Heilungschancen bei diesen Patientinnen trug weiterhin bei, dass sie gegenüber den üblichen Zytostatika vielfach resistent waren, dass das Krebszellwachstum also nicht ausreichend blockiert werden konnte.

Trastuzumab blockiert Wachstumsfaktoren, für die einige besonders bösartige Krebszellen Rezeptoren entwickelt haben.

Dieser Wachstumsfaktor-Rezeptor kann mit speziellen Methoden der feingeweblichen Untersuchung (Histologie) auf Krebszellen nachgewiesen werden. Die pharmakologische Forschung entwickelte gegen den Rezeptor einen Antikörper, der ihn blockiert. Trifft der Wachstumsfaktor nun auf den Rezeptor, wird kein Wachstumssignal mehr an der Krebszelle ausgelöst.

In den USA wurde 1998 der Antikörper Trastuzumab zur Ersttherapie des metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit dem Zytostatikum Paclitaxel und als alleinige Behandlung (Monotherapie) zur Sekundär- und Tertiärtherapie beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen, also auch als Nachfolgetherapie, wenn andere Behandlungsformen keinen Erfolg mehr brachten. In Europa erfolgte die Zulassung im Jahr 2000.

Trastuzumab wird nur bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt.

Der Antikörper wirkt allerdings nur in den Fällen, in denen der HER2-Rezeptor sich in übermäßiger Zahl auf den Krebszellen befindet, man spricht von „Überexpression“. Das ist bei 25 bis 30% der Patientinnen der Fall. Zellen von Tochtergeschwülsten eines HER2-überexprimierenden Brusttumors tragen in ca. 90% der Fälle ebenfalls diesen Rezeptor. Eine Behandlung mit Trastuzumab kann nur dann bei Brustkrebs erfolgen, wenn bei den Frauen durch einen speziellen Test der HER2-Rezeptor nachgewiesen wurde. Durch den Einsatz von Trastuzumab in einer Kombinationstherapie kann in diesen Fällen die Überlebenszeit verlängert werden. Bei alleiniger Behandlung mit Trastuzumab sprechen abhängig von der Vorbehandlung 15 bis 26% der Frauen auf die Behandlung mit Trastuzumab an (McKeage & Perry 2002).

Etwa ein Viertel der Brustkrebsarten bilden den HER2-Rezeptor.

²⁷ In Trastuzum**ab** steht das „mab“ für „monoclonal antibody“ = monoklonaler Antikörper. Monoklonal bedeutet, dass die Antikörper auf eine einzige antikörperproduzierende Zelle zurückzuführen sind.

Anders als die Zytostatika schädigt Trastuzumab andere sich teilende Zellen nicht. Als Nebenwirkung sind allerdings Symptome von Seiten des Herzens ernst zu nehmen. Insgesamt ist die Therapie mit Trastuzumab gut verträglich und geht lediglich bei einem Teil der Patientinnen mit leichten grippeähnlichen Symptomen einher.

10.4.2 Innovative Arzneimittel für die palliative endokrine Therapie

Durch Unterdrückung der Östrogenwirkung lässt sich das Tumorgewebe verkleinern.

Bei unheilbarem Brustkrebs wird eine palliative Behandlung eingesetzt. Diese hat zum Ziel, die Tumormasse zu verkleinern um Beschwerden zu lindern, die durch die Größe des Tumors bedingt sind. Neben der palliativen Chemotherapie ist auch eine sogenannte palliative endokrine Therapie möglich, die die Wirkung bzw. Bildung von Hormonen beeinflusst. Auf eine erstmals durchgeführte palliative endokrine Behandlung sprechen etwa 25 bis 30% der Frauen mit metastasiertem Brustkrebs an, bei denen es zu einer teilweisen Rückbildung des Tumors kommt. Im Durchschnitt hält der Therapieerfolg für 12 bis 16 Monate an; in günstigen Fällen kann die Ansprechbarkeit auf die palliative endokrine Therapie bis zu 10 Jahre anhalten (Scholz & Schwabe 2000). Neben Tamoxifen kommen für die palliative endokrine Therapie Aromatasehemmer und GnRH-Analoga in Frage.

10.4.2.1 Innovative Aromatasehemmer

Aromatasehemmer werden bei Frauen nach den Wechseljahren als Alternative zu Antiöstrogenen eingesetzt (Scholz & Schwabe 2000).

Aromatasehemmer unterdrücken die Bildung der Geschlechtshormone.

Aromatasehemmer hemmen die Umwandlung von hormonellen Vorläufersubstanzen in die Geschlechtshormone Östrogen und Estradiol, indem sie das dazu benötigte Enzym Aromatase blockieren. Da dieses Enzym beim hormonabhängigen, metastasierten Brustkrebs auch in den Tumorzellen nachgewiesen wurde, ist das Therapieprinzip der Aromatasehemmung vielversprechend. Alle Geschlechtshormone gehören zu den Steroiden, die durch eine Struktur aus mehreren Ringssystemen gekennzeichnet sind.

Die steroidalen und nichtsteroidalen Aromatasehemmer der neueren Generationen sind Letrozol, Anastrozol und Exemestan. Steroidale Hemmer ähneln den körpereigenen Geschlechtshormonen und hemmen das Enzym Aromatase unumkehrbar. Die nichtsteroidalen Hemmer haben keine Ähnlichkeit mit den Geschlechtshormonen. Sie hemmen die Aromatase nur für eine begrenzte Zeit (reversibel).

Wegen ihrer guten Verträglichkeit wurden Aromatasehemmer der dritten Generation auch in der neoadjuvanten Behandlung, also der Tumorverkleinerungstherapie vor einer Operation, geprüft. Sie zeigten auch hier vorteilhafte Ergebnisse.

Die neuen Aromatasehemmer sind seit einigen Jahren in Deutschland auf dem Markt: Anastrozol seit 1996, Letrozol seit 1997 und Exemestan seit 2000.

10.4.3 GnRH-Analoga

Während die Gabe von GnRH-Analoga 1999 noch als experimentell bewertet wurde, erwähnte sie eine Publikation von 2000 als schon in die Therapieoptionen aufgenommen (Gerber et al. 2000). GnRH-Analoga werden für die palliative endokrine Therapie bei Frauen vor den Wechseljahren eingesetzt.

Von GnRH-Analoga profitieren vor allem Frauen vor den Wechseljahren.

In bestimmten Gehirnzentren wird GnRH (**Gonadotropin-Releasing Hormon**) ausgeschüttet, das die untergeordneten Regelkreise für die Produktion von Geschlechtshormonen steuert. GnRH erhöht die Freisetzung der beiden sogenannten Gonadotropine LH²⁸ und FSH²⁹. LH und FSH wiederum regeln bei der Frau die zyklusabhängige Bildung der Geschlechtshormone in den Eierstöcken. Körpereigenes GnRH hat nur eine kurze Wirkdauer. Setzt man dagegen Wirkstoffe ein, die genau wie GnRH wirken (GnRH-Analoga), aber eine längere Wirkdauer haben, wird die Bildung der Geschlechtshormone in den Eierstöcken unterdrückt. GnRH-Analoga wirken nur bei Frauen vor den Wechseljahren: Wenn nach der letzten Regelblutung einer Frau die Eierstöcke die zyklische Hormonproduktion einstellen, sind Hemmstoffe der Hormonbildung sinnlos. GnRH-Analoga sind damit bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs **vor** der Menopause geeignet.

GnRH-Analoga blockieren die körpereigene Ausschüttung von Geschlechtshormonen.

In drei verschiedenen Studien, an denen insgesamt mehr als 5000 Patientinnen vor Eintreten der Wechseljahre teilnahmen, wurde das GnRH-Analogon Goserelin geprüft. In allen Studien konnte das Wiederauftreten der Krebserkrankung verzögert werden (Jakesz et al. 1999, Gerber et al. 2000, Davidson et al. 1999).

Goserelin steht in Deutschland seit 1988 zur Verfügung. Als weiteres GnRH-Analogon zur Behandlung von Brustkrebs wurde 1991 das Leuprorelin eingeführt.

10.4.4 Neue Antiöstrogene

Das erste verträgliche Antiöstrogen war das Tamoxifen, das 1983 in Deutschland eingeführt wurde. Tamoxifen bindet an Östrogenbindungsstellen (Östrogenrezeptoren) und hemmt oder imitiert die Wirkung der körpereigenen Östrogene – abhängig vom Gewebe, in dem sich der Rezeptor befindet. An Brustkrebsgewebe wirkt Tamoxifen antiöstrogen, am Knochen und an der Gebärmutter Schleimhaut

Nachteilig an Tamoxifen ist, dass es an manchen Geweben die Wirkung des Östrogens imitiert.

²⁸ LH (luteinisierendes Hormon) ist das Gelbkörperhormon.

²⁹ FSH ist die Abkürzung für follikelstimulierendes Hormon.

dagegen wirkt Tamoxifen wie das körpereigene Hormon. Man nennt dies die östrogene Restwirkung des Tamoxifens. Seit der Einführung des Tamoxifens hat man über die komplizierte Funktion des Östrogenrezeptors sehr viel dazugelernt, und dieses Wissen ermöglichte die Entwicklung verbesserter Antiöstrogene (Hardman & Limbird 2001).

Neue Antiöstrogene könnten zur Vorbeugung beitragen.

Um die östrogene Restwirkung des Tamoxifens zu vermeiden und damit die Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu minimieren, wurden weitere antiöstrogene Substanzen entwickelt. Ähnlich wie bei den Aromatasehemmern unterscheidet man auch bei den Antiöstrogenen nichtsteroidale und steroidale Wirkstoffe. Die reinen Antiöstrogene, die gezielter die Östrogenrezeptoren der unterschiedlichen Zellen ansprechen, werden unter dem Begriff SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) zusammengefasst. Zu ihnen zählen die nichtsteroidalen Wirkstoffe Toremifen, Raloxifen, Idoxifen, EM-800 sowie steroidale Antiöstrogene (ICI 182780 (Faslodex), Fulvestrant). Im Hinblick auf eine Beeinflussung bereits bestehender Tumoren wurden sie im Vergleich zu Tamoxifen getestet (Jordan et al. 1998, Budzar et al. 1998, Cummings et al. 1998). Als vielversprechend erwies sich hier das gut verträgliche Faslodex, das auch bei Tumoren, die nicht auf Tamoxifen reagierten, noch zu einem hohen und anhaltenden Ansprechen führte.

Raloxifen wurde Ende 2001 in Deutschland eingeführt. Zugelassen ist es für Frauen nach den Wechseljahren mit erhöhtem Risiko für Osteoporose (Knochenentkalkung), um Brüchen der Wirbelkörper vorzubeugen.

10.4.5 Neue Zytostatika

Taxane bereichern die Zytostatika um eine neue Substanzklasse.

Bei den Zytostatika führte die Erforschung von Wirkstoffen aus der Rinde der pazifischen Eibe (Taxus) zur Entwicklung der Taxane. Die Wirkstoffe waren zwar seit den 60er Jahren bekannt, aber erst Anfang der neunziger Jahre standen ausreichende Wirkstoffmengen zur Verfügung (s. Kapitel Geschichte der Zytostatika).

Paclitaxel wurde bereits in Kombination mit Trastuzumab in größeren Studien geprüft (Leinmüller 2001). In Bezug auf den Behandlungserfolg und die Nebenwirkungsrate scheint diese Kombination anderen überlegen zu sein. Durch Trastuzumab / Paclitaxel konnte die Ansprechrate um 163% gegenüber der alleinigen Gabe von Paclitaxel gesteigert werden, die Ansprechdauer um 150%. Für die Erstbehandlung bei metastasiertem Karzinom ist die Kombination von Trastuzumab und Paclitaxel in den USA bereits seit 1998 zugelassen, in der EU und damit auch in Deutschland seit 2000.

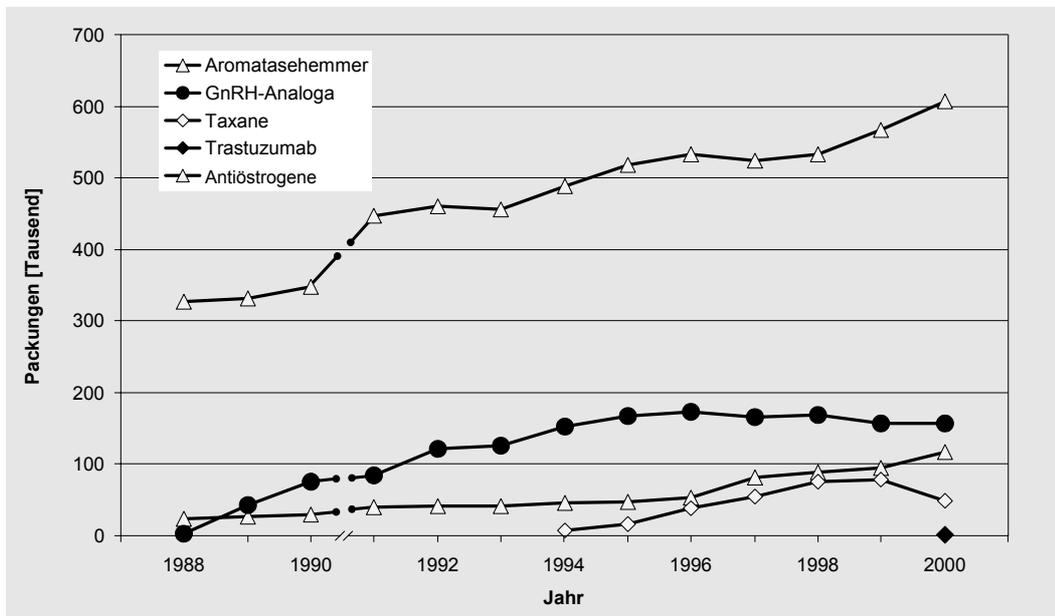
Docetaxel ist ein Wirkstoff aus der heimischen Eibe.

Ein weiteres Taxan ist Docetaxel. Paclitaxel oder Docetaxel werden bei fortgeschrittenem Brustkrebs nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt. Nach den Ergebnissen der 7. Konsensuskonferenz zur adjuvanten Therapie bei Brustkrebs erhofft man sich von den Taxanen einen zusätzlichen Nutzen bei der Brustkrebs-

behandlung. Allerdings liegt bislang noch keine Studie vor, die zeigt, dass Taxane das krankheitsfreie Überleben oder die Überlebenszeit insgesamt deutlich verlängern. Eine Reihe von Studien zur Wirkung von Taxanen ist allerdings noch nicht abgeschlossen (Aapro 2001).

10.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs

Abbildung 45: Abgesetzte Packungen von innovativen Arzneimitteln zur Behandlung des Brustkrebses von 1990 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Abbildung 45 zeigt die Anzahl verordneter Packungen von innovativen Medikamenten gegen Brustkrebs. Für das Trastuzumab lässt sich ein Verlauf noch nicht beurteilen, weil es erst vor kurzer Zeit eingeführt wurde. Den größten Anteil an den Verordnungen haben die Antiöstrogene, deren Verordnungen weiter ansteigen. Die Verordnungen der GnRH-Analoga befinden sich seit Mitte der 90er Jahre auf konstantem Niveau. Die Taxane und die Aromatasehemmer zeigen ebenfalls einen stetigen Anstieg, der bei den Taxanen seit 1999 rückläufig ist. Die Verordnungen der Aromatasehemmer stagnierten von Anfang bis Mitte der 90er Jahre, erreichten aber nach Einführung der neueren Generation von Aromatasehemmern im Jahr 1996 eine weiterhin steigende Verordnungszahl.

10.5.1 Die Kosten der Brustkrebserkrankung

Die medizinischen Kosten für Brustkrebs betragen in Deutschland jährlich etwa 1 Milliarde Euro.

Die Kosten für eine Behandlung lassen sich in direkte und in indirekte Kosten differenzieren. Die direkten Kosten betreffen Ausgaben für die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung, letztere für Anschlussheilmaßnahmen oder Rehabilitationen. Die indirekten Kosten betreffen Arbeitsausfall, Invalidität und weitere Kosten für Krankheitsfolgen (z. B. Depressionen, soziale Desintegration usw.).

Durch Brustkrebs entstehende Kosten in Deutschland

Direkte Kosten für Behandlung 1994	DM 2,10 Mrd. (€ 1,07 Mrd.)
Krankenhausaufenthalte	
Entlassene Fälle 1995	194.000
Anteil an allen Krankenhausfällen	2,4%
Aufenthalt (Durchschnitt)	10 Tage
Deutsche Mammographie-Studie (1976-1990)	
Kosten je Teilnehmerin	DM 130
Kosten je entdecktem Brustkrebsfall	ca. DM 43.000

Quelle: Statistisches Bundesamt 1998

Im Saarländischen Krebsregister finden sich Angaben zur Arbeitsunfähigkeit nach Mammakarzinom. 1993 traten demnach von 572 Brustkrebserkrankungen 40,6% vor dem 60. Lebensjahr auf; 1994 gingen 8.333 Erwerbstätigkeitsjahre durch Arbeitsunfähigkeit wegen Mammakarzinoms verloren. Innerhalb von fünf Jahren, zwischen 1990 und 1995, erhöhte sich die Anzahl der Frühberentungen von 2.687 Fällen auf 4.755 Fälle, das Durchschnittsalter bei Rentenbeginn lag zwischen 50,3 und 51,0 Jahren (Statistisches Bundesamt 1998).

Die direkten Kosten steigen durch innovative Therapien, indirekte Kosten sinken.

Direkte Kosten entfallen auf die Prävention (Früherkennung), Behandlung und Nachsorge. Für 1994 beliefen sie sich auf mehr als 1 Milliarde Euro (Statistisches Bundesamt 1998). Während diese Kosten aufgrund der therapeutischen Fortschritte eher ansteigen, sinken die indirekten Kosten für Verluste an Arbeitszeit und -kraft, Invalidität und Lebensjahre (Statistisches Bundesamt 1998).

Die neuen Therapien erhöhen die Behandlungskosten.

Die adjuvante Behandlung sowie die neoadjuvante Behandlung des Brustkrebses verteuerten die direkten Behandlungskosten deutlich im Vergleich zu früher, als die Brustamputation die wesentliche und oft sogar einzige Option war. Die indirekten Kosten haben sich jedoch deutlich reduziert. Durch die Entdeckung von

„Brustkrebsgenen“ sind weitere Kostensteigerungen abzusehen. Die Untersuchungen auf Genmutationen kosten derzeit etwa 1.500 Euro. Es wird inzwischen aber auch versucht, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von der adjuvanten Therapie nicht profitieren: Einerseits würden diese Patientinnen an Lebensqualität gewinnen, andererseits könnten Kosten gespart werden (Statistisches Bundesamt 1998).

10.5.2 Auswirkungen der neuen Therapiemethoden

Tabelle 28: Minderung der Sterblichkeit und der Häufigkeit von Rückfällen bei Brustkrebs durch die Chemotherapie.

Parameter	Verminderung
Rückfall	
unter 50-Jährige	- 35%
50- bis 69-Jährige	- 20%
Sterblichkeit	
unter 50-Jährige	- 27%
50- bis 69-Jährige	- 11%

Quelle: IGES nach Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998)

Die Überlebensraten bei Brustkrebs sind im europäischen Vergleich unterschiedlich: In Deutschland liegt die durchschnittliche relative Ein- bzw. Fünfjahres-Überlebensrate von Brustkrebspatientinnen bei 90,5 bzw. 67%. In der Schweiz liegt die Einjahres-Überlebensrate bei 99%, in Polen bei 85%. Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Fünfjahres-Überlebensrate. Sie beträgt in der Schweiz 79%, in Estland 63% (Statistisches Bundesamt 1998).

In Westeuropa sind die Überlebensraten höher als in osteuropäischen Ländern.

In Deutschland steigt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen seit Jahren an. Die Sterblichkeit zeigt aber kaum Veränderungen: Seit 1970 sterben jährlich 30 von 100.000 Frauen an Brustkrebs (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999).

Die Erfolge der Chemotherapie sind durch die Untersuchungen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group eindrucksvoll belegt worden (s. Tabelle 28 und Tabelle 29). Auffällig ist, dass vor allem Frauen unter 50 Jahren von der adjuvanten Chemotherapie profitieren.

Die adjuvante Chemotherapie hat die Überlebenschancen deutlich verbessert.

Tabelle 29: Veränderung der 10-Jahres-Überlebensrate bei Brustkrebs durch die Chemotherapie

10-Jahres überlebensrate	Ohne Chemotherapie	Mit Chemotherapie
unter 50-Jährige		
kein Lymphknotenbefall	71%	78%
mit Lymphknotenbefall	42%	53%
50- bis 69-Jährige		
kein Lymphknotenbefall	67%	69%
mit Lymphknotenbefall	46%	49%

Quelle: IGES nach Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998)

Die neoadjuvante Therapie, also die Chemotherapie vor der Operation, scheint vor allem den Vorteil zu haben, dass eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden kann, die Amputation der Brust also in vielen Fällen unterbleiben kann, was für die Frauen eine erhöhte Lebensqualität bedeutet (van der Hage et al. 2001).

Der Stellenwert neuerer Medikamente zur Unterdrückung der Östrogene ist noch unklar.

Das Tamoxifen als Antiöstrogen gilt schon lange als Standard in der adjuvanten Behandlung des Brustkrebses. Es senkt deutlich die Sterblichkeit bei Brustkrebs, nämlich bei Frauen vor den Wechseljahren um 19%, bei Frauen nach den Wechseljahren um 17%. Viel Hoffnung wird in die Weiterentwicklung der Hormontherapie beim Brustkrebs durch GnRH-Analoga, noch spezifischere Antiöstrogene oder Aromatasehemmer zur Unterdrückung der Östrogensynthese gesetzt (Pritchard 2000). GnRH-Analoga verlängern nach ersten Ergebnissen zwar nicht die Gesamtüberlebenszeit, verzögern aber das Auftreten von Rückfällen (s. Abschnitt 10.4.3). Für die neueren Antiöstrogene und die Aromatasehemmer ist der Stellenwert in der Therapie des Brustkrebs ebenfalls noch nicht abzuschätzen.

10.6 Perspektiven für die Zukunft

Größte Chancen scheint die Früherkennung zu bieten.

Nach wie vor sollte die Früherkennung verbessert werden, denn hier ergeben sich wahrscheinlich die größten Heilungschancen. Die europäischen Leitlinien zur Mammographie-Reihenuntersuchung sind kontrovers diskutiert worden (z. B. Koch 2001). Eine Gesetzesinitiative zur Einführung der flächendeckenden Vorsorgeuntersuchung ist im Sommer 2001 auf den Weg gebracht worden (Koch 2001).

Tamoxifen wurde bereits für die Vorbeugung von Brustkrebs geprüft, für Raloxifen sind zukünftig eindeutiger Ergebnisse zu erwarten. Auch Aromatasehemmer befinden sich für dieses Einsatzgebiet in der Prüfung.

Die neoadjuvante Behandlung zur Tumorverkleinerung vor der Operation könnte ebenfalls weitere Impulse durch die neuentwickelten hormonell wirksamen Medikamente bekommen.

Medikamente, die bislang erst bei Versagen der konventionellen Therapien eingesetzt werden durften, sollen auch für die Erstbehandlung geprüft werden, um den Trend fortzusetzen, die ereignisfreie Überlebensrate zu verlängern oder sogar eine Heilung zu erreichen (Kaufmann et al. 2001b).

Zahlreiche neue Medikamente sind entwickelt worden und müssen nun ihren Wert in der Praxis unter Beweis stellen.

In der Behandlung versprechen sich die Wissenschaftler viel vom Weg der Signal-Übermittlungsblockade (Waltenberger et al. 2001). Trastuzumab ist die erste Substanz, die Krebszellen über diesen Weg bekämpft und damit erstmalig ermöglicht, nicht in der Teilung befindliche Zellen zu blockieren, sodass körpereigene gesunde Zellen – anders als in der Chemotherapie – nicht beeinflusst werden.

Die immer gezieltere Beeinflussung von Hormonen ist ein weiterer Hoffnungsschimmer, zumal die in dieser Hinsicht agierenden Medikamente verglichen mit Chemotherapeutika bisher sehr gut verträglich sind.

10.7 Literatur und Quellen

- Aapro MS (2001) Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen. *Oncologist* 6:376-385
- Antman KH, Rowling PA, Vaughan WP et al. (1997) High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 15:1870-1879
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) (1999) *Krebs in Deutschland. 2. aktualisierte Auflage*, Saarbrücken
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer. *N Engl J* 332:901-906
- Consensus Statement (1998) Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *JCEM* 83:1993-2000
- Couley J, Krueger K, Eckert S et al. (1999) Raloxifene reduces breast cancer risk in postmenopausal women with osteoporosis: 40 month data from the MORE trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:87
- Cummings SR, Norton L, Eckert S et al., for the MORE Investigators (1998) Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post-menopausal women. Two-year findings from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) trial. *Proc 34th Ann Meet Am Soc Clin Oncol (ASCO)*, Los Angeles: CA, May 16-19 Vol 17:abstr 3
- Davidson NE, O'Neill A, Vukov A et al. (1999) Effect of chemohormonal therapy in premenopausal node positive, receptor positive breast cancer: An eastern cooperative oncology group phase III intergroup trial (E5188, Int-0101). *J Clin Oncol (Proceedings of ASCO)* 18:67
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. (1997): Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *NEJM* 337:1641-1647
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352:930-942
- Early breast cancer trialists' collaborative group (1996): Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 348:1189-1196
- Early breast cancer trialists' collaborative group (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early breast cancer trialists' collaborative group. *Lancet* 351:1451-1467

- ESMO (European Society for Medical Oncology (2000) ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. URL: www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm
- Gerber B, Krause A, Küchenmeister I (2000) Präventive und adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms: Nur Trends oder bereits Standard? Dtsch Ärztebl 97:A2947
- Hardman JG, Limbird LE (Hrsg.) (2001) Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York u. a.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, et al. (1996) Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. N Engl J Med 334:356-361
- Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H et al. (1999) Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs. CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Four years result of Austrian breast cancer study group (ABCSG) trial 5. Eur J Cancer 35, Suppl. 4:83
- Jordan VC, Glusman JE, Eckert S et al. (1998) Incident primary breast cancers are reduced by raloxifene: Integrated data from multicenter, double-blind, randomized trials in 12,000 postmenopausal women. Proc 34th Ann Meet Am Soc Clin Oncol (ASCO), Los Angeles, CA, May 16-19, Vol. 17; abstr 466
- Kaufmann M, Kanz L (2000) Immuntherapie der Mammakarzinome mit Herceptin: Zweiter Expertenworkshop "Neue Entwicklungen bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms". Dtsch Ärztebl 97:A 844
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Jonat W (2001b) International Consensus panel on the primary (preoperative) systemic treatment of breast cancer. Meeting highlights and recommendations. Consensus meeting Biedenkopf
- Kaufmann M, von Minckwitz G (1997) Bedeutung von prognostischen und prädiktiven Faktoren beim primären Mammakarzinom. Forum Deutsche Krebsgesellschaft 12:373-380
- Kaufmann M, von Minckwitz G (1999) Systemische Therapie metastasierter Mammakarzinome: Aktuelle Therapieempfehlungen. Dtsch Ärztebl 96:A2509
- Kaufmann M; Jonat W (1998) Therapie des primären Mammakarzinoms. Dtsch Ärztebl 95:A1977
- Kaufmann M; von Minckwitz G; Costa SD (1997) Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom: Gehen wir den richtigen Weg? Dtsch Ärztebl 94:A2835
- Kaufmann M; von Minckwitz G; Jonat W (2001) Kongressbericht. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer Mammakarzinome. Dtsch Ärztebl 98:A2121
- Koch K (2001) Auf dem Weg zum Mammographiegesetz. Dtsch Ärztebl 98:A1593
- Koch K (2001) Kontroverse um das Screening. Dtsch Ärztebl 98:A2997-A3002

- Leinmüller R (2001) Taxane und Mammakarzinom: Effizienz in frühen Stadien wird geprüft. *Dtsch Ärztebl* 98:A1074
- McKeage K, Perry CM (2002) Trastuzumab: A Review of its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Overexpressing HER2. *Drugs* 62:209-243
- Nordenskjöld B (1999) Adjuvant treatment of premenopausal breast cancer with zoladex and tamoxifen: Results from randomized trials by the Cancer Research Campaign (CRC) Breast Cancer Trials Group, The Stockholm Breast Cancer Study Group, The South East Sweden Breast Cancer Group and Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventiva Oncologica (GIVIO). *Eur J Cancer* 35, Suppl. 4:83
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. (1997): Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*:949-955
- Pfreundschuh J (2000) *Onkologische Therapie*. Thieme, Stuttgart
- Pritchard KI (2000) Current and future directions in medical therapy for breast carcinoma: endocrine treatment. *Cancer* 88, Suppl.:3065-3072
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. (1997) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956-962
- Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, et al. (1998) Eight-year results of a prospective non-randomized study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 34:315-323
- Sautter-Bihl ML; Bamberg M (2000) Das Mammakarzinom: Systemerkrankung oder lokales Problem? Neue Ergebnisse beleben eine alte Kontroverse. *Dtsch Ärztebl* 97:A38
- Schindler AE (1999) Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten: Einsatz in der gynäkologischen Onkologie. *Dtsch Ärztebl* 96:A2758
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2000) *Taschenbuch der Arzneibehandlung*. Urban & Fischer, München, Jena, Govi-Verlag, Eschborn
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (1998) Breast cancer in women. URL: www.sign.ac.uk/
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Digitale Bibliothek Bd. 53, Directmedia Berlin
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1998) *Gesundheitsbericht für Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. S. 173-177. Metzler-Poeschel, Stuttgart
- van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237

Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW et al. (1994) Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 343:448-452

Waltenberger J; Jehle P; Engele J et al. (2001) Wachstumsfaktormodulation als therapeutisches Prinzip. *Dtsch Ärztebl* 98:A3452

Zujewski J, Liu ET (1998) The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 90:1587–1589

11 Kindliche Leukämien

Die Behandlung kindlicher Leukämien ist eine Erfolgsgeschichte: Heute liegen die Heilungschancen für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (80% aller kindlichen Leukämien) bei über 70%, für die akute myeloische Leukämie (18% der kindlichen Leukämien) bei über 50%. Dies bedeutet, dass von den jährlich etwa 600 in Deutschland neu an Leukämie erkrankenden Kindern fast 400 geheilt werden können.

- *Die Leukämie ist bei Kindern die häufigste Krebserkrankung.*
- *Noch in den 50er Jahren war die Leukämie nicht heilbar. Nach der Diagnosestellung hatten die Kinder eine Lebenserwartung von nur wenigen Monaten.*
- *Wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Krebs (Zytostatika) wurden in den 50er Jahren in die Therapie eingeführt. Bis 1968 standen die wichtigsten Krebsmittel zur Verfügung.*
- *Ab etwa 1970 wurde in Deutschland durch kontrollierte Studien der Einsatz von Zytostatika bei kindlichen Leukämien optimiert. Zum erfolgreichen Einsatz der Zytostatika tragen auch neue Arzneimittel zur Beherrschung der Komplikationen durch die Zytostatikabehandlung bei.*

11.1 Die Erkrankung

Leukämie heißt wörtlich übersetzt „weißes Blut“. Der Begriff wurde im 19. Jahrhundert von Rudolf Virchow geprägt. Die Leukämie wird auch Blutkrebs genannt, was nicht ganz korrekt ist, denn es handelt sich um eine Erkrankung des Knochenmarks.

Bei der Leukämie kommt es zu einer krebsartigen Vermehrung von Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Dadurch werden die gesunden Zellen im Knochenmark verdrängt und es werden zuwenig normale und funktionsfähige Blutzellen nachgebildet. Die Krebszellen werden aus dem Knochenmark ins Blut geschwemmt und können dort nachgewiesen werden.

Die Leukämien werden in verschiedene Formen unterteilt. Nach dem Verlauf unterscheidet man die bei Kindern überwiegenden akuten von den chronischen Leu-

Die Leukämie ist eine Erkrankung des Knochenmarks mit krebsartigem Wachstum der weißen Blutkörperchen.

kämien, die nur 2 bis 5% der kindlichen Leukämien ausmachen. Eine weitere Differenzierung erfolgt nach dem krebsartig veränderten Zelltypus: Sind Vorläuferzellen der Lymphozyten (Zellen der spezifischen Abwehr) betroffen, spricht man von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bzw. chronische lymphatischer Leukämie (CLL). Wenn sogenannte myeloische Zellen (unspezifische Abwehr- und Entzündungszellen) bösartig verändert sind, kommt es zur akuten bzw. chronisch myeloischen Leukämie (AML bzw. CML). Eine neuere Einteilung der Leukämien unterscheidet die akute lymphatischen von der akuten nicht-lymphatischen Leukämie (ANLL).

Die anfänglichen Beschwerden bei Leukämie sind Mattigkeit, Blässe und Fieber.

Die Beschwerden bei Leukämie, die dem Arztbesuch vorausgehen, sind unspezifisch: Die Kinder werden zunehmend matter, haben keine Lust zum Spielen und ihre Haut wird als Zeichen einer Anämie blass. Die Anämie ist bedingt durch einen Mangel an Erythrozyten, während die Verminderung der gesunden Leukozyten und Blutplättchen zu Fieber und einer erhöhten Blutungsneigung führt. Anämie, Fieber und die Blutungsneigung gehören zu den Leitsymptomen der Leukämie. Daneben ist häufig eine Vergrößerung von Lymphknoten, Milz und Leber zu bemerken und die Kinder klagen über Knochen- und Gelenkbeschwerden. Zur orientierenden Diagnose ist eine Blutbilduntersuchung ausreichend, doch für die exakte Klassifizierung ist eine Knochenmarkspunktion notwendig.

Unbehandelt endet die Leukämie tödlich.

Unbehandelt endet die Leukämie tödlich. Durch den Mangel an funktionsfähigen Abwehrzellen kommt es zu einer Immunschwäche. Dazu kommen Blutungen und es könne verschiedene Organe von leukämischen Infiltraten betroffen sein. Bei der ALL findet man diese Infiltrate häufig im Gehirn.

An der Entstehung der Leukämie können erbliche Faktoren und Umwelteinflüsse beteiligt sein. Durch radioaktive Strahlung wird das Risiko für eine Leukämie erhöht, wie die Atombombenexplosion in Hiroshima und Nagasaki gezeigt haben (Gutjahr 1999).

11.2 Die Bedeutung von kindlichen Leukämien für die Bevölkerung

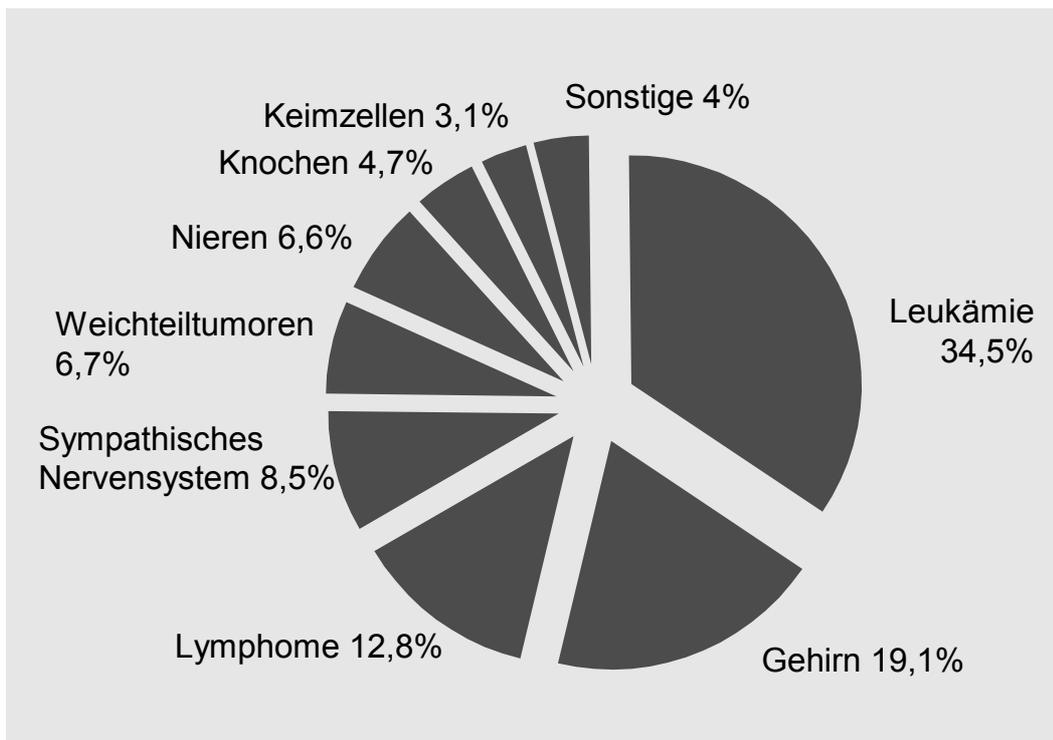
11.2.1 Die aktuelle Bedeutung der Erkrankung

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 1750 Kinder an Krebs.

Eine Erfassung der Krebserkrankungen bei Kindern in einem Krebsregister gibt es für den gesamtdeutschen Raum erst seit 1980. Jedes Jahr erkranken in Deutschland 1750 Kinder unter 15 Jahren an einer Krebserkrankung, d. h. 13 bis 14 von 100.000 Kindern unter 15 Jahren sind von einer Krebserkrankung betroffen. Unter allen Krebskranken liegt der Anteil von Kindern bei 1%. Krebs ist bei Kindern die zweithäufigste Todesursache, obwohl die Überlebenschancen bei kindlichen Tumoren heute als vergleichsweise gut anzusehen sind. Ein Maß für die Überlebenschance ist die 5-Jahres-Überlebensrate, die angibt, wie viele der Erkrankten nach

fünf Jahren noch am Leben sind. Für die kindlichen Krebserkrankungen liegt diese 5-Jahres-Überlebensrate in der Regel über 50%. Die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten mit über 80% sieht man derzeit beim Morbus Hodgkin (ein Krebs des lymphatischen Systems), beim Nephroblastom (Nierenkrebs) und bei Keimzelltumoren (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999).

Abbildung 46: Verteilung der Krebserkrankungen bei Kindern



Quelle: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999)

Mit 34,5% haben Leukämien den größten Anteil bei den kindlichen Krebserkrankungen (s. Abbildung 46). Die häufigste Form der Leukämie bei Kindern ist die akute lymphatische Leukämie (ALL). Die verschiedenen Leukämieformen treten mit unterschiedlichen Altersgipfeln bei den Kindern auf. Die häufigere ALL ist bei den Ein- bis Vierjährigen besonders häufig, während die meisten Fälle von ANLL (weitgehend identisch mit der AML) bei Säuglingen unter einem Jahr auftreten (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999).

Die Leukämie ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern.

Bei Erwachsenen sind Leukämien viel seltener als bei Kindern: Von den insgesamt 338.300 Neuerkrankungen an Krebs (mit Ausnahme einer bestimmten Form des Hautkrebses) sind 8900 Leukämien, also nur 2,6%.

Die Häufigkeit von Leukämien bei Kindern ist seit Jahren konstant.

Die Häufigkeit kindlicher Leukämien ist seit Jahren konstant: Im Beobachtungszeitraum seit 1980 war weder eine Abnahme, noch eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu bemerken (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 1999).

Tabelle 30: Verteilung der Leukämieformen bei Kindern bis 15 Jahren

Art der Leukämie	Anteil in Prozent
Akute Leukämie	98
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	80
Akute nicht lymphatische Leukämie (ANLL)	18
Chronisch myeloische Leukämie (CML)	2

Quelle: Tumorzentrum München (1997)

11.2.2 Historische Entwicklung der Erkrankung

1845 wurde die Leukämie erstmals beschrieben.

Die Leukämie wurde im Jahr 1845 gleichzeitig von Rudolf Virchow in Berlin und von Craigie und Bennett in Edinburgh beschrieben (Freireich 1990). Schon Virchow erkannte, dass die „Weißblütigkeit“ (Leukämie) auf eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen zurückzuführen ist, die nicht durch eine Infektion bedingt ist. Die Diagnose Leukämie haben damals die Patienten stellen können. Es wird anekdotisch von einer Patientin um 1865 berichtet, die sich in den Finger schnitt und angesichts des austretenden Bluts feststellte: „Mein Blut ist ja ganz weiß!“ (Freireich 1990).

1868 erkannte man, dass Leukämie eine Erkrankung des Knochenmarks ist.

Man nahm zunächst an, dass es sich bei der Leukämie um eine Erkrankung der Milz handele und sprach daher von „splenischer Leukämie“ (splenisch = die Milz betreffend). Erst 1868 erschien ein Artikel, in dem das Knochenmark mit der Leukämie in Zusammenhang gebracht wurde. Nun wurden auch myelogene Leukämien benannt (myelogen = aus dem Knochenmark entstehend). Interessant ist, dass erst in Zusammenhang mit der Erforschung der Leukämie erkannt wurde, dass die Blutzellen im Knochenmark gebildet werden – und das ein ganzes Leben lang (Freireich 1990). Einen bedeutenden Beitrag – nicht nur zum besseren Verständnis der Leukämien – leistete auch Paul Ehrlich, der ab 1880 neue Färbetechniken für Gewebeschnitte und Blutausstriche entwickelte, was die Unterscheidbarkeit verschiedener Zelltypen und –strukturen bei der mikroskopischen Untersuchung ganz wesentlich erleichterte (Sournia et al. 2001). Erst danach konnte man beginnen, die Leukämien nach ihrem Aussehen im Blutbild zu differenzieren.

Dass es sich bei der Leukämie um eine tumoröse Erkrankung handelt, wurde am Beginn des 20. Jahrhunderts erstmals eingeworfen, aber diese Ansicht konnte sich erst etwa um 1940 allgemein durchsetzen (Oehme et al. 1958).

Zur Häufigkeit der Leukämien vor Einführung der neuen Krebsregister gibt es kaum verlässliche Daten, was auch daran liegt, dass man früher noch einige andere Erkrankungen den Leukämien zurechnete. Manche Autoren gingen in den 50er Jahren von einer Zunahme der Leukämien aus. Bis 1939 soll die Zunahme auf eine vermehrte Diagnose dieser Erkrankung zurückzuführen sein, ab 1939 aber soll ein wirklicher Anstieg der Zahl der Leukämien erfolgt sein (Oehme et al. 1958).

Auch über die Ursachen der Leukämie tappte man in den 50er Jahren noch im Dunkeln. Zur Prognose der Leukämie schrieben Oehme et al. (1958): „*Die gegenwärtige Therapie kann ein leukämiekrankes Kind nicht vor dem Tode bewahren.*“ Durch verbesserte moderne Therapien, vor allem der Chemotherapie, konnten bei den kindlichen Leukämien dramatische Veränderungen erzielt werden. Aber auch bei anderen kindlichen Krebserkrankungen ist die Sterblichkeit drastisch gesunken: Bezogen auf alle Krebsarten ging für Kinder zwischen 5 und 14 Jahren die Sterblichkeit zwischen 1973 und 1988 um 41% zurück, für Kinder zwischen 1 und 4 Jahren um 33% (Gutjahr 1999).

Noch in den 50er Jahren war die Leukämie unheilbar.

11.3 Die Behandlung von kindlichen Leukämien

11.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Die Behandlung kindlicher Leukämien befindet sich immer noch in einem Stadium der Optimierung. Indem man die Kinder im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt, versucht man, für die verschiedenen Formen der Leukämie die beste Behandlung zu ermitteln. Hier soll kurz die Behandlung der häufigsten kindlichen Leukämie, der ALL, skizziert werden.

Die Behandlung der Leukämie wird weiterhin verbessert.

Kinder mit Leukämie werden in der Regel in speziellen Zentren von Kinderärzten mit Erfahrung bei Krebserkrankungen behandelt, denn es ist ein komplexer Behandlungsplan notwendig und zu der eigentlichen Chemotherapie mit Zytostatika (Wirkstoffe, die das Zellwachstum hemmen) kommt eine Reihe unterstützender Maßnahmen, etwa die psychosoziale Betreuung. Bei der Auswahl des Therapie-schemas orientiert man sich an prognostischen Faktoren, wie z. B. der Anzahl der Leukozyten im Blut, dem Alter des Kindes oder dem Ansprechen auf die zuerst verabreichten Medikamente (Schrappe & Creutzig 1999). Die Chemotherapie wird in vier Phasen unterteilt (s. Tabelle 31). In Deutschland werden derzeit die Therapie-Protokolle der BMF-Studie (BMF steht für Berlin, Münster, Frankfurt) und der COALL-Studie (Cooperative ALL-Studie) bevorzugt (Tumorzentrum

Die komplizierten Therapieschemata erfordern die Behandlung in speziellen Zentren.

München 1997). Wenn es nach abgeschlossener Erhaltungstherapie zu einem Wiederauftreten der Leukämie kommt, kann eine erneute Chemotherapie durchgeführt werden, bei der die Aussichten auf Heilung allerdings wesentlich geringer sind.

Übersicht der Behandlung von kindlichen Leukämien

Chemotherapie mit Zytostatika

Nach einem definierten Schema werden Zytostatika verabreicht.

Supportivtherapie

Maßnahmen zur unterstützenden Behandlung, z. B. gegen auftretende Nebenwirkungen

Knochenmarkstransplantation

Sie wird während der Initialbehandlung nur bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren für einen Rückfall durchgeführt.

Behandlung leukämischer Infiltrate im Gehirn

Bei allen Kindern Gabe bestimmter Arzneimittel, meist direkt in den Rückenmarkskanal; Bestrahlung des Schädels unter bestimmten Voraussetzungen

Erhaltungstherapie

Alle Kinder erhalten bis zu zwei Jahre die Medikamente 6-Mercaptopurin und Methotrexat.

Quelle: Schrappe & Creutzig (1999)

Neben den Zytostatika ist eine unterstützende Therapie notwendig.

Neben der Chemotherapie ist eine intensive unterstützende Behandlung (Supportivtherapie) notwendig, die beispielsweise Bluttransfusionen und die Behandlung auftretender Infektionen oder eine künstliche Ernährung umfassen kann. Oft ist auch eine künstliche Ernährung notwendig, weil die Kinder während der Chemotherapie nicht essen oder das Essen nicht bei sich behalten können.

In manchen Fällen muss eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt werden.

Eine Knochenmarkstransplantation wird bei der Erstbehandlung nur dann durchgeführt, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Dies können charakteristische Veränderungen der Chromosomen in den Krebszellen sein oder ein Nichtansprechen auf die Therapie. Häufiger ist die Knochenmarkstransplantation notwendig, wenn nach abgeschlossener Behandlung der Leukämie ein Rezidiv (Rückfall) auftritt. Bevor das Knochenmark des Spenders den Kindern transplantiert wird, muss deren eigenes Knochenmark durch eine Kombination aus Bestrahlung und Zytostatika komplett zerstört werden.

Die chronisch myeloische Leukämie ist bei Kindern sehr selten. Statistisch gesehen erkranken in Deutschland jährlich etwa 12 Kinder an dieser Erkrankung. Als

heilende Therapie gilt derzeit allein die Knochenmarkstransplantation (Gutjahr 1999).

Tabelle 31: Behandlungsphasen und Beispiele für die jeweils am häufigsten eingesetzten Medikamente nach der BMF-Studie (fett gedruckt).

Behandlungsphase	Typische Zytostatika
Induktionstherapie Zur Erzielung eines ersten Rückgangs (Remission) der Krebszellen im Knochenmark	Prednison, Vincristin, Daunorubicin, L-Asparaginase, Methotrexat, Cylophosphamid, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, Teniposid
Konsolidierungstherapie Unterdrückung des Wachstums der Krebszellen, die die Induktionstherapie überlebt haben	6-Mercaptopurin, Methotrexat
Reinduktionstherapie Vorbereitende Intensivtherapie für die Erhaltungstherapie	Vincristin, Doxorubicin, L-Asparaginase, Thioguanin, Dexamethason, Cytarabin, Cyclophosphamid
Erhaltungstherapie Unterdrückung des Wachstums aller noch vorhandenen Krebszellen	6-Mercaptopurin (oder Thioguanin), Methotrexat

Quelle: IGES nach Schrappe & Creutzinger (1999), Gutjahr (1999)

11.3.2 Historische Entwicklung der Behandlung

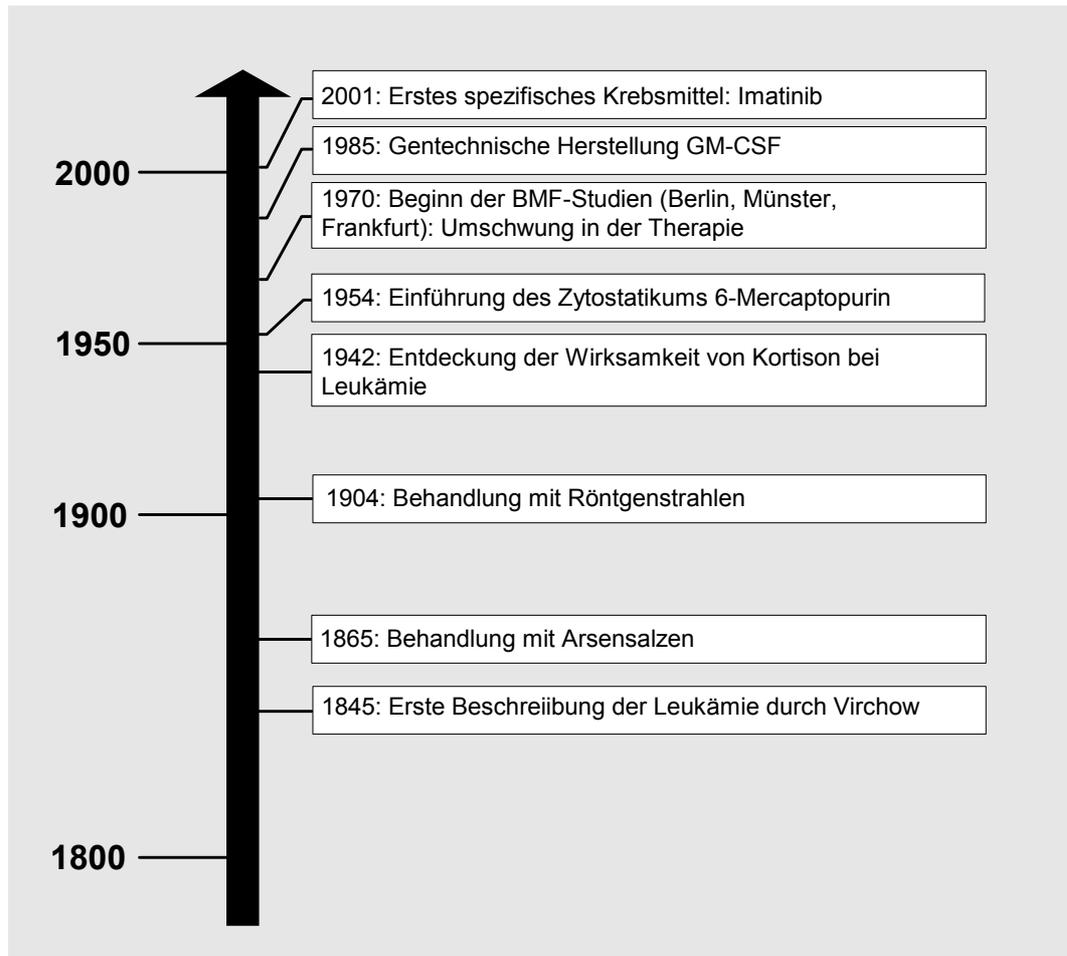
Schon bald nach den ersten Beschreibungen der Leukämie begann man mit der – wenig erfolgreichen – Therapie. Seit 1865 wurden Arsensalze (als Fowlersche Lösung) eingesetzt und galten noch um 1930 als therapeutisch nützlich.

Im Jahr 1895 wurde die Röntgenstrahlung entdeckt. Bis die Entstehung der Strahlung geklärt wurde, sollte es noch ein paar Jahre dauern. Anfangs wusste man auch überhaupt nicht mit der Strahlung umzugehen und „röntgte“ bis zu einer halben Stunde lang. Die Folgen sah man bald in Form von Hautschäden, Haarausfall oder Entzündungen. Aus diesen Nebenwirkungen lernte man aber therapeutischen Nutzen zu ziehen. Schon 1903 erkannten manche Forscher, dass proliferierendes Gewebe, also im Wachstum befindliches Gewebe mit einem hohen Anteil

Anfangs wurde die Leukämie mit Arsensalzen behandelt; bald folgte die Strahlentherapie.

sich teilender Zellen, besonders empfindlich gegen Röntgenstrahlung ist. Im Jahr 1904 erschien ein Artikel über die Anwendungsmöglichkeiten der Radiotherapie und unter den 56 erwähnten Erkrankungen fand sich auch die Leukämie (Sournia et al. 2001).

Abbildung 47: Historisch wichtige Daten zur Leukämie und ihrer Behandlung



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Wirksame Zytostatika standen ab den 50er Jahren zur Verfügung, konnten jedoch keine Heilung erzielen.

Die Entwicklung der modernen Leukämiebehandlung ist eng verknüpft mit der Entwicklung der Zytostatika allgemein, die in einem gesonderten Kapitel kurz dargestellt ist (s. Kapitel Geschichte der Zytostatika). Als ein Meilenstein sei hier nur das 6-Mercaptopurin erwähnt, das zu den sogenannten Antimetaboliten gehört und bereits 1954 in Deutschland eingeführt und auch zur Behandlung der Leukämie eingesetzt wurde (Oehme et al. 1958). Ebenfalls noch heute von zentraler Bedeutung ist die Entdeckung, die man 1942 an Mäusen machte: Kortison führte bei an Lymphomen erkrankten Tieren zu einer Wachstumshemmung des Tumors. Noch heute spielt Prednison, das dem körpereigenen Kortison sehr ähnelt, eine zentrale Rolle in der Chemotherapie der Leukämie.

Noch 1958 hatten die Ärzte kein wirklich wirkungsvolles Mittel gegen die Leukämie zur Hand. Die drei Säulen der Behandlung waren Bluttransfusionen, Prednison und Antimetabolite wie das schon erwähnte 6-Mercaptopurin. Trotzdem waren die Kinder nicht zu retten (Oehme et al. 1958). Der Umschwung setzte allmählich ein, als man (in Deutschland) etwa um 1970 begann, die Wirkung verschiedener Kombinationen von Zytostatika in kontrollierten Studien zu prüfen. Die Kombinationstherapie ist bei der Krebsbehandlung genauso wichtig, wie bei manchen Infektionskrankheiten (z. B. HIV/AIDS): Genau wie die Erreger von Infektionskrankheiten können auch Krebszellen resistent gegen ein Zytostatikum werden, d. h. das Arzneimittel kann dann das Wachstum der Krebszellen nicht mehr hemmen. Wenn man jedoch verschiedene Zytostatika mit möglichst unterschiedlichem Wirkmechanismus miteinander kombiniert, ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass die Krebszellen gegen die Kombination resistent werden. Solche sogenannten multiresistenten Zellen sind kein so seltenes Phänomen in der Krebstherapie.

**Erst ab 1979
stellten sich deutliche
Erfolge bei der Behand-
lung kindlicher
Leukämien ein.**

11.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung kindlicher Leukämien

Bei der Chemotherapie kindlicher Leukämien stehen weniger spezielle innovative Arzneimittel im Vordergrund, sondern die Erforschung der Auswahl geeigneter Zytostatika sowie deren optimale Kombination und Reihenfolge der Verabreichung. Diese Forschungstätigkeit wurde in kontrollierten klinischen Studien geleistet. Neben den eigentlichen Zytostatika haben neuere innovative Arzneimittel für die Supportivtherapie Fortschritte in der Behandlung von Leukämien gebracht.

**Kontrollierte Studien
zur Anwendung
der vorhandenen
Zytostatika führten
zum Erfolg.**

11.4.1 Die Entwicklung der Therapieprotokolle

Die Entwicklung der Studienprotokolle soll hier in knapper Form anhand der BMF-Studie dargestellt werden. Diese begann mit einer Pilotstudie zur Behandlung der ALL im Jahr 1970 in Berlin. Damals standen bereits alle heute in der Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe zur Verfügung (s. Tabelle 32). Trotzdem waren die Heilungschancen bei Leukämie noch sehr gering.

**Durch die deutsche
BMF-Studie wurden
Dosis, Dauer und
Kombination der
Wirkstoffe optimiert.**

Der Berliner Pilot-Studie folgten weitere ALL-BMF-Studien in den Jahren 1976, 1981, 1983, 1986 und 1990. Die Studienprotokolle wurden nach und nach dem anwachsenden Wissen angepasst. Beispielsweise begann die Berliner Pilotstudie mit einer vier verschiedene Medikamente umfassenden Konsolidierungsphase (Gutjahr 1999), während heute in dieser Phase nur noch zwei Medikamente eingesetzt werden. Entscheidend war es aber, überhaupt eine Konsolidierungsphase in das Protokoll einzuführen, denn dies führte bei der ALL zu einer Heilungsrate von 55% und war damit allen anderen bekannten Protokollen überlegen. Eine weitere wichtige Neuerung war, dass in der Studie von 1976 bis 1979 für Kinder mit erhöhtem Risiko eine intensivere Reinduktionstherapie vorgesehen wurde: Damit

ließen sich die Heilungschancen dieser Kinder denen der Kinder mit „normalem“ Risiko angleichen und betragen in der Studie 70% (Gutjahr 1999). Bis heute wurden mehr als 3000 Kinder nach den BMF-Protokollen behandelt (Tumorzentrum München 1997). Im Jahr 1995 wurde eine neue BMF-Studie begonnen, was zeigt, dass die Leukämiebehandlung bei Kindern trotz aller Erfolge weiterhin im Fluss ist.

Tabelle 32 Übersicht der zur Therapie der ALL eingesetzten Arzneimittel

Wirkstoff	Einführung
6-Mercaptopurin	1954
Prednison	1955
Methotrexat	1955
Cyclophosphamid	1958
Cytarabin	1959
Dexamethason	1959
Teniposid	1959
Daunorubicin	1963
Vincristin	1965
Doxorubicin	1967
L-Asparaginase	1968

Quelle: IGES nach Müller-Jahncke & Friedrich (1996)

11.4.2 Supportivtherapie bei kindlichen Leukämien

Eine gefährliche Nebenwirkung der Zytostatika-Therapie ist die Immunschwäche.

Die Chemotherapie zerstört nicht nur Krebszellen, sondern auch gesunde Zellen, was sich in den typischen Nebenwirkungen einer zytostatischen Behandlung äußert, etwa Durchfall oder Haarausfall. Besonders betroffen von der Chemotherapie sind auch die Zellen der körpereigenen Abwehr, beispielsweise die Granulozyten, deren Zahl drastisch abnimmt (Granulozytopenie). Durch die Granulozytopenie entwickelt sich eine Immunschwäche, die zu gefährlichen Infektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen führen kann.

Erythropoietin war der erste Wachstumsfaktor für Blutzellen, der erfolgreich eingesetzt wurde.

Das Wachstum der Blutzellen unterliegt einer komplexen Regulation, an der auch verschiedene sogenannte Wachstumsfaktoren beteiligt sind. Bereits 1906 vermutete man einen solchen Faktor, der das Wachstum der roten Blutkörperchen stimulieren sollte. Aber erst in den 50er Jahren konnte der Faktor – das Erythropoietin – identifiziert werden. 1977 gelang es, das Erythropoietin zu reinigen, und es dauer-

te noch einmal fast zehn Jahre, bis man mit Hilfe gentechnischer Methoden genügend Erythropoietin produzieren konnte, um es in klinischen Studien zu prüfen. Erythropoietin ist außerordentlich wirksam bei der Behandlung bestimmter Anämien (Hardman & Limbird 2001).

Auch das Wachstum der weißen Blutkörperchen wird durch Botenstoffe stimuliert. In der Zeit von 1985 bis 1994 gelang es, sieben von ihnen gentechnisch herzustellen, zuerst den GM-CSF und den G-CSF (**Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor** und **Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor**). Diese Eiweißstoffe werden in kleinsten Mengen im Körper produziert und fördern das Wachstum bestimmter weißer Blutkörperchen, nämlich der sogenannten Granulozyten und Makrophagen. Dass man diese Wirkung zuerst an Kolonien dieser Zellen in Zellkulturen beobachtet hatte, hat sich im komplizierten Namen der Faktoren erhalten. An einen klinischen Einsatz dieser Wachstumsfaktoren konnte man aber erst denken, nachdem man Verfahren entwickelt hatte, diese Stoffe in ausreichenden Mengen herzustellen (Hardman & Limbird 2001).

Heute stehen zwei Formen des G-CSF zur Verfügung, nämlich seit 1991 das Filgrastim und seit 1993 das Lenograstim (grastim steht für **Granulozyten-Stimulation**). Bei Lenograstim handelt es sich um den humanen G-CSF: Er ist also mit dem menschlichen G-CSF vollkommen identisch. Filgrastim dagegen unterscheidet sich von Lenograstim u. a. durch das Fehlen eines Eiweißbausteins. Auch der GM-CSF wird als Molgramostim gentechnisch hergestellt und wurde 1993 in Deutschland eingeführt.

Treten bei kindlichen Leukämien während der Granulozytopenie schwere Infektionen auf, dann gilt die Gabe der Wachstumsfaktoren als unbedingt berechtigt (Tumorzentrum München 1997).

11.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung kindlichen Leukämien

Es gibt wahrscheinlich nur wenige Erkrankungen, bei denen sich die Heilungschancen durch moderne Therapien so drastisch verbessert haben, wie bei kindlichen Krebserkrankungen, insbesondere auch den kindlichen Leukämien. Es ist kaum zu sagen, welchen Anteil die einzelnen Bestandteile der Therapie an diesem Erfolg haben, ob nun größere Fortschritte bei der Chemotherapie, bei der Knochenmarkstransplantation oder bei der Supportivtherapie gemacht wurden. Man muss sicher die Behandlung kindlicher Leukämien als ein komplexes Bündel verschiedenster Behandlungsmaßnahmen sehen, die sich gegenseitig unterstützen. Beispielsweise wäre die Knochenmarkstransplantation in ihrer heutigen Form ohne Zytostatika nicht möglich. Die Zytostatika wiederum können zwar die Krebszellen besiegen, aber auch lebensgefährliche Infektionen begünstigen, für deren Beherrschung wirksame Antibiotika notwendig sind. Daher soll hier die Diskussion von Kosten und Nutzen die Therapie der Leukämie allgemein und die neuen Wachstumsfaktoren als speziellen Aspekt betreffen.

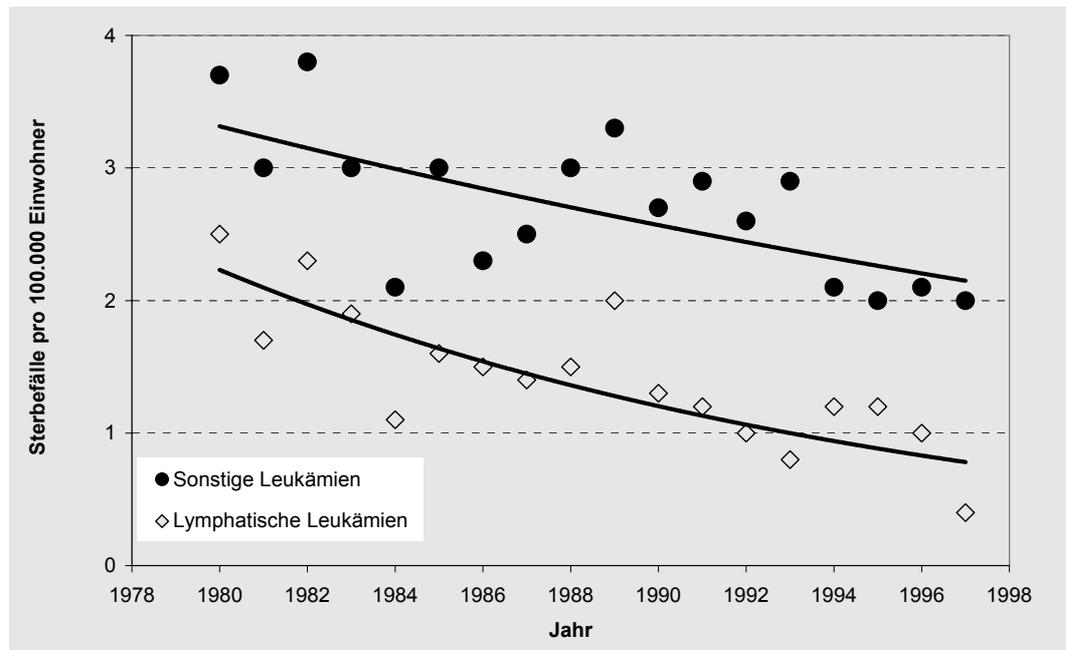
Auch die Vermehrung der weißen Blutkörperchen wird durch spezielle Wachstumsfaktoren reguliert.

Durch moderne Herstellungsverfahren können die Wachstumsfaktoren für weiße Blutkörperchen in ausreichender Menge bereit gestellt werden.

In den letzten 20 Jahren wurden enorme Fortschritte bei der Behandlung kindlicher Leukämien gemacht – nicht nur durch die Anwendung von Zytostatika.

11.5.1 Die Therapie der Leukämie allgemein

Abbildung 48: Sterbefälle (bezogen auf 100.000 Einwohner) durch Leukämie bei Kindern unter 15 Jahren. Dargestellt sind die Todesfälle durch lymphatische Leukämien (ICD 204 nach ICD9) sowie durch alle anderen Leukämien (ICD 205 bis 208 nach ICD9) in den Jahren 1980 bis 1997.



Quelle: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt (2002)

Wie schon in Abschnitt 4.2.2 erwähnt, hat sich die Überlebenschance für Kinder mit Krebs deutlich verbessert. Beeindruckend sind Zahlen aus den USA, die belegen, dass schon zwischen 1965 und 1979 etwa 17.000 Kinder weniger an Krebs verstorben sind, als man aufgrund der Mortalitätsstatistik von 1950 erwartet hätte.

Heute überleben mehr als 70% der Kinder mit ALL und über 50% mit AML.

Abhängig von den jeweiligen Risikofaktoren (z. B. ursächlicher Zelltyp, Ansprechen auf die Chemotherapie) geht man für die kindlichen Leukämien heute davon aus, dass die durchschnittlichen Überlebensraten bei der ALL 70% betragen und bei der AML etwa 50% (Schrappe & Creutzig 1999). Das heißt, von 100 Kindern mit ALL können im Durchschnitt 70 Kinder geheilt werden. Anders ausgedrückt: Es sterben in Deutschland durchschnittlich jährlich 382 Kinder weniger an Leukämie, als dies ohne Behandlung der Fall wäre (s. Tabelle 33). Noch höhere Überlebensraten können bestimmte Studien verzeichnen. Beispielsweise lebten nach drei Jahren in der ALL-BMF-90-Studie von den Kindern der Standardrisikogruppe noch 89% und von denen der mittleren Risikogruppe noch 84%. Auch die Langzeiterfolge bei der ALL sind beträchtlich. Für 2871 Kinder, die von 1970 bis 1986 nach BMF-Protokollen behandelt wurden, betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 22 Jahren 77% (Tumorzentrum München 1997). Von den

2871 Kindern werden also 22 Jahre nach ihrer Behandlung voraussichtlich noch 2211 am Leben sein.

Tabelle 33: Geschätzte Zahl der geheilten Kinder mit ALL und AML. Ausgegangen wurde von einer jährlichen Inzidenz von 1750 Krebserkrankungen bei Kindern mit einem Anteil von 34,5 Prozent Leukämien, davon 80% ALL und 18% AML.

Erkrankung	Jährliche Neuerkrankungen bei Kindern	Geheilte Kinder durch heutige Therapie
ALL	483	338
AML	109	54
Summe	592	392

Quelle: IGES-Berechnungen nach Daten der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999) und Angaben von Gutjahr (1999)

Eine an einer amerikanischen Klinik durchgeführte retrospektive Untersuchung verdeutlicht ebenfalls eindrucksvoll, wie sich zwischen 1962 und 1988 durch schrittweise Verbesserung der Therapie die Überlebenschancen bei kindlichen Leukämien drastisch verbessert haben (s. Tabelle 34).

So positiv die Heilungschancen bei kindlichen Leukämien inzwischen auch gesehen werden können, darf nicht vergessen werden, dass insgesamt die Behandlung für Kinder und Eltern eine schwere Zeit ist. Durch die Chemotherapie werden die Kinder zeitweilig noch kränker als durch die Krebserkrankung. Ihnen ist übel, sie müssen erbrechen, ihnen fallen die Haare aus. Dazu kommt eine durch die Therapie bedingte Immunschwäche, Blutarmut und Blutungen, die ebenfalls mit weiteren Medikamenten behandelt werden müssen. Auch kleine Kinder merken an der Reaktion der Eltern, dass sie in einer bedrohlichen Situation sind und ältere leukämiekranken Kinder müssen sich mit der Möglichkeit des Sterbens auseinandersetzen. Deshalb ist die alleinige Gabe von Medikamenten zu wenig. Eine umfassende psychosoziale Betreuung von Kindern und Eltern ist notwendig. Auch betreuende Lehrer und Kindergärtner sollten neben den Familienangehörigen in das Gesamtkonzept mit einbezogen werden (Gutjahr 1999).

Die Behandlung der Leukämie – wie die aller kindlichen Krebserkrankungen – kann Spätfolgen nach sich ziehen, von denen hier einige beispielhaft angesprochen werden sollen. Einige Zytostatika hemmen das Wachstum der Krebszellen durch eine Schädigung des Erbguts dieser Zellen. Da Zytostatika nicht so selektiv wirken, wie man sich das wünschen würde, kann auch das Erbgut gesunder Zellen durch die Chemotherapie geschädigt werden. Eine Erbgutschädigung gesunder

Von etwa 600 jährlich an Leukämie erkrankenden Kindern überleben heute etwa 400.

Die Therapie der Leukämie verlangt Kindern und Eltern viel ab.

Die Spätfolgen der Leukämiebehandlung (z. B. weitere Krebserkrankung) sind vergleichsweise gutartig.

Zellen kann auch durch eine Bestrahlung ausgelöst werden. Die Erbgutschädigung wirkt sich erst einige Jahre später aus und kann im Prinzip zwei Folgen haben, nämlich eine zweite Krebserkrankung und Störungen der Fruchtbarkeit.

Tabelle 34: Wahrscheinlichkeit für ein rückfallfreies Überleben bei kindlicher akuter lymphatischer Leukämie. Die Behandlungsergebnisse der für die jeweilige Ära typischen Therapie wurden verglichen und die angegebenen Wahrscheinlichkeiten berechnet. Grundlage für die Berechnungen waren die Daten aus Nachbeobachtungen von 1072 Kindern unter 18 Jahren, die an insgesamt 11 Studien zwischen 1962 und 1988 teilgenommen hatten.

Ära	Anzahl Patienten	Wahrscheinlichkeit für rückfallfreies Überleben
Ära 1 (1962-1966) Kombinierte Chemotherapie statt hintereinander folgende Gabe einzelner Wirkstoffe	91	9 ± 3% (nach 20 Jahren)
Ära 2 (1967-1979) Behandlung leukämischer Infiltrate im Gehirn z. B. durch Bestrahlung	825	36 ± 2% (nach 20 Jahren)
Ära 3 (1979-1983) Hochdosierte Gabe von Methotrexat und Teniposid / Cytarabin bei Nichtansprechen auf Standardtherapie	428	53 ± 2% (nach 10 Jahren)
Ära 4 (1984-1988) Verbesserung der Induktionstherapie (Gabe zweier verschiedener Zytostatika-Kombinationen im Wechsel)	358	71 ± 4% (nach 7 Jahren)

Quelle: IGES nach Rivera et al. (1993)

Etwa 3% der Patienten entwickeln innerhalb von 20 Jahren nach einer Leukämietherapie eine weitere Krebserkrankung.

Eine zweite Krebserkrankung, die nicht identisch mit der ersten ist, wird als „sekundäre maligne Neoplasie“ (SMN) bezeichnet. Typische Zweiterkrankungen nach einer ALL sind z. B. ein Hirntumor, Schilddrüsenkrebs oder eine akute myeloische Leukämie (AML). Für alle geheilten Kinderkrebserkrankungen liegt das Risiko für eine sekundäre Krebserkrankung bei 2 bis 5%, bei einigen Krebsarten sogar bis zu 20% (Gutjahr 1999). Nach kindlichen Leukämien liegt das Risiko für eine zweite Krebserkrankung innerhalb von 20 Jahren nach der Chemotherapie bei etwa 3%. (Nygaard et al. 1991).

Störungen der Fruchtbarkeit durch Zytostatika treten nach einer Leukämiebehandlung, verglichen mit anderen Krebserkrankungen, eher selten auf. Generell sind

die Keimzellen von Jungen gefährdeter als die von Mädchen, was sicher damit zusammen hängt, dass bei Mädchen bereits bei Geburt alle Eizellen vorhanden sind und sich nicht mehr teilen, während bei Jungen die Spermien ständig neu produziert werden. Ein vermehrtes Auftreten von Missbildungen bei Kindern von Eltern, die als Kind Leukämie hatten, ist anscheinend sehr unwahrscheinlich (Gutjahr 1999).

Störungen der Fruchtbarkeit scheinen nach einer Leukämiebehandlung selten zu sein.

11.5.2 Wachstumsfaktoren für Blutzellen bei der Leukämiebehandlung

Die Wachstumsfaktoren Filgrastim, Lenograstim und Molgramostim haben sich bisher bei kindlichen Krebserkrankungen als außerordentlich wirksam erwiesen: Der durch Zytostatika bedingte Mangel an Granulozyten (Granulozytopenie) kann durch Lenograstim von 9 auf 2 Tage verkürzt werden (Scholz & Schwabe 2000). Die Zahl der durch die Granulozytopenie bedingten Blutvergiftungen (Sepsis) geht durch diese Wirkstoffe zurück (Gutjahr 1999). Eine Untersuchung fand allerdings, dass das Gesamtergebnis bei Kindern, die mit einem Wachstumsfaktor behandelt wurden, nicht besser ist als bei Kindern ohne diese Behandlung. Die Kosten in den Vergleichsgruppen waren annähernd gleich. Die Klinikaufenthalte der Kinder, die mit Wachstumsfaktoren behandelt wurden, waren allerdings kürzer als die der Kinder in der Kontrollgruppe (Pui et al. 1997).

Wachstumsfaktoren für weiße Blutkörperchen senken die Zahl der Infektionen und Krankenhausaufenthalte, verbessern aber nicht das Gesamtergebnis.

Die Wachstumsfaktoren könnten künftig auch für die Chemotherapie von Bedeutung sein. Mit diesen Wirkstoffen lassen sich möglicherweise die Krebszellen bei der akuten myeloischen Leukämie synchronisieren, so dass sich ein großer Teil dieser Zellen jeweils gemeinsam in einer bestimmten Zellteilungsphase befindet. Dadurch werden die Krebszellen empfindlicher für die Zytostatika (Hardman & Limbird 2001).

Möglicherweise können die Wachstumsfaktoren zur Verbesserung der Chemotherapie eingesetzt werden.

11.6 Perspektiven für die Zukunft

In den letzten zwanzig Jahren sind das Wissen und Verständnis um die grundlegenden Mechanismen für die Entstehung von Krebs enorm gewachsen. Man hat heute schon recht konkrete Vorstellungen davon, welche krankhaften Prozesse auf molekularer Ebene in der krebsartig entarteten Zelle ablaufen. Diese Erkenntnisse haben längst Eingang in die Lehrbücher der Biologie, Biochemie und Medizin gefunden.

Die Kenntnis der krankhaften Veränderungen in einer Krebszelle ermöglicht erst die Entwicklung gezielt wirkender Arzneimittel. Die heute standardmäßig eingesetzten Zytostatika verkörpern zur Zeit ihrer Entwicklung teilweise völlig neue Wirkprinzipien und stellen einen gewaltigen Fortschritt dar. Angesichts der detaillierten Kenntnisse, die wir heute über die Zellbiologie besitzen, sind diese bewährten Arzneimittel allerdings als vergleichsweise grobe Werkzeuge einzustufen, die doch recht ungezielt wirken und daher auch gesunde Zellen schädigen

können. Ziel muss es daher sein, Arzneimittel zu entwickeln, die selektiv auf Krebszellen wirken, ohne gesunde Zellen zu schädigen. Ein solches Arzneimittel mit einem völlig neuen Wirkmechanismus steht seit kurzem für die Behandlung chronisch myeloischer Leukämien zur Verfügung, es ist wahrscheinlich eines der ersten tatsächlich spezifisch wirkenden Krebsmedikamente (Griffin 2001).

Imatinib ist eines der ersten Arzneimittel, das nur Krebszellen schädigt. Es hat ein vollkommen neues Wirkprinzip.

Direkt abgeleitet aus den Ergebnissen der Grundlagenforschung konnte ein neues Medikament eingeführt werden: Das Imatinib steht seit Ende 2001 auch in Deutschland zur Verfügung. Bei vielen Patienten mit CML, aber auch bei 5% der Kinder mit ALL, findet man ein verändertes Chromosom, das sogenannte „Philadelphia-Chromosom“. Diese Chromosomenveränderung bewirkt eine Umprogrammierung der Zellen, sodass sie sich unkontrolliert teilen und nicht mehr absterben. An den unkontrollierten Wachstumsprozessen der Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom sind sogenannte Tyrosinkinase beteiligt. Diese befinden sich z. B. in der Zellwand und setzen Prozesse in der Zelle in Gang, die zu Zellwachstum führen (Wagner 2001). Normalerweise müssen die Tyrosinkinase durch Botenstoffe von außen, beispielsweise Wachstumsfaktoren, erst „angeschaltet“ werden. Bei den Krebszellen gibt es sozusagen einen „Kurzschluss“: Bestimmte Tyrosinkinase sind dauerhaft aktiviert und können durch regulatorische Mechanismen des Organismus nicht abgeschaltet werden. Das Imatinib hemmt ganz spezifisch eine dieser Tyrosinkinase, die ABL-Kinase. Die große Spezifität des Imatinib für Zellen mit dem Philadelphia-Chromosom erklärt sich daraus, dass die ABL-Kinase in gesunden Zellen nicht an für die Zelle lebenswichtigen Prozessen beteiligt ist. Somit stellt Imatinib nach heutigen Erkenntnissen ein Arzneimittel dar, das nur bestimmte Krebszellen am Wachsen hindert, nicht aber gesunde Zellen.

Der erfolgreiche Einsatz von Imatinib erscheint auch bei Kindern möglich.

Verwertbare Erfahrungen mit Imatinib hat man bisher nur bei Erwachsenen. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend und das Medikament ist viel besser verträglich als herkömmliche Zytostatika (z. B. Lyseng-Williamson & Jarvis 2001). Auch bei Kinder mit CML könnte der Einsatz von Imatinib geeignet sein.

Die Einführung von Imatinib hat gezeigt, dass die Entwicklung selektiver Krebsmittel möglich ist. Neben den Tyrosinkinase hat man verschiedene Bindungsstellen für Wachstumsfaktoren als Zielstrukturen im Visier. Für eine bestimmte Form des Brustkrebses ist es auch bereits gelungen, mit Trastuzumab ein Arzneimittel zu entwickeln, das spezifisch nur gegen diese Brustkrebszellen wirkt (McKeage & Perry 2002; s. auch Kapitel Brustkrebs).

11.7 Literatur und Quellen

- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) (1999) Krebs in Deutschland. 2. aktualisierte Auflage, Saarbrücken
- Freireich (Hrsg.) (1990) New Approaches to the treatment of leukemia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg u.a.
- Griffin J (2001) The biology of signal transduction inhibition: basic science to novel therapies. *Semin Oncol* 28, Suppl 17:3-8
- Gutjahr P (Hrsg.) (1999) Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln
- Hardman J, Limbird LE (Hrsg.) (2001) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill New York, St. Louis u. a.
- Lyseng-Williamson K, Jarvis B (2001) Imatinib. *Drugs* 61:1765-1774
- McKeage K, Perry CM (2002) Trastuzumab: A Review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 62:209-243
- Müller-Jahncke WD, Friedrich C (1996) Geschichte der Arzneimitteltherapie. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart
- Nygaard R, Garwicz S, Haldorsen T, Hertz H, Jonmundsson GK, Lanning M, Moe PJ (1991) Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. A population-based cohort study from the Nordic countries. The Nordic Society of Pediatric Oncology and Hematology (NOPHO). *Acta Paediatr Scand* 80:1220-1228
- Oehme J, Janssen W, Hagitte C (1958) Leukämien im Kindesalter. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Synold T, Relling MV, Ribeiro RC, Crist WM, Evans WE (1997) Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 336:1781-1787
- Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM (1993) Treatment of acute lymphoblastic leucemia. 30 Years' experience at St. Jude children's research hospital. *N Engl J Med* 329:1289-1295
- Schiffer CA (2001) Signal transduction inhibition: changing paradigms in cancer care. *Semin Oncol* 28, Suppl 17:34-39
- Scholz H, Schwabe U (Hrsg.) (2000) Taschenbuch der Arzneibehandlung. Urban & Fischer München, Jena; GOVI-Verlag Eschborn

- Schrappé M, Creutzig U (1999) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. URL: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm#P
- Sournia JC, Poulet P, Martiny M (Hrsg.) (2001) Illustrierte Geschichte der Medizin. Digitale Bibliothek Bd. 53, Directmedia, Berlin
- Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut (2002) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de vom 03.01.2002
- Tumorzentrum München (Hrsg.) (1997) Leitlinie Leukämien im Kindesalter. URL: www.krebsinfo.de/ki/manuale.html
- Wagner U (2001) Maßgeschneidertes Medikament gegen Leukämie. Pharmazeutische Zeitung Nr. 42

Immunsystem

12 HIV-Infektion und AIDS

Nur wenige Jahre nach Beginn der AIDS-Epidemie standen innovative Arzneimittel zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung. Die neuen Medikamente senkten in Deutschland die Zahl der jährlichen AIDS-bedingten Todesfälle von über 2000 auf etwa 600. Auch die Zahl der Klinikaufenthalte wurde reduziert. Mit Hilfe der neuen Medikamente lässt sich zudem die Mutter-Kind-Übertragung der Erkrankung von 15 bis 20% auf 1% vermindern.

- *AIDS, das erworbene Immundefektsyndrom, ist eine unheilbare, chronische Infektionskrankheit, die seit den 80er Jahren bekannt ist und sich weltweit ausbreitet. Die Krankheit wird durch das humane Immundefekt-Virus (HIV) ausgelöst.*
- *Bereits 1987, wenige Jahre nach Erstbeschreibung der neuen Krankheit, stand mit Zidovudin ein Medikament zur Verfügung, das den Verlauf der HIV-Infektion verlangsamt.*
- *Die rasche Entwicklung weiterer Medikamente ermöglichte die seit 1996 übliche „hoch-aktive antiretrovirale Therapie“ (HAART): Durch die Kombination mehrerer Medikamente konnten Resistenzen des HIV hinausgezögert werden.*
- *Die HAART kann AIDS/HIV zwar nicht heilen, aber den Ausbruch der Erkrankung verzögern. Für die Patienten bedeutet die Therapie eine deutlich verlängerte Lebenserwartung. Nachteilig an der HAART ist, dass komplizierte Einnahmeschemata notwendig sind und Langzeitnebenwirkungen eine zunehmende Rolle spielen.*

12.1 Die Erkrankung

Am 3. Juli 1981 erschien in der New York Times ein Bericht über das gehäufte Auftreten einer in den USA extrem seltenen bösartigen Erkrankung, des Kaposi-Sarkoms, das bei 41 Homosexuellen aufgetreten war. In der Presse war es der erste Artikel über AIDS, auch wenn dieser Begriff in dem Text nicht auftauchte. Doch schon bald verbreitete sich der Name der neuen Krankheit in der Welt: AIDS ist die Abkürzung für „acquired immunodeficiency syndrome“, das erwor-

Erste Berichte über die neue Erkrankung erschienen 1981.

bene Immundefektsyndrom. Über die Ursache von AIDS konnte 1981 nur spekuliert werden. Doch bereits im Jahre 1983 wurde ein neues Virus als Ursache von AIDS entdeckt (Barre-Sinoussi et al. 1983), das als Auslöser von AIDS identifiziert wurde und heute als humanes Immundefekt-Virus (HIV) bekannt ist.

Die Übertragung des Virus erfolgt durch Sexualkontakte und Blut.

Das HIV wird durch Körperflüssigkeiten (überwiegend Blut oder Sperma) z. B. beim Geschlechtsverkehr, durch Blut oder Blutprodukte oder verunreinigte Injektionsnadeln übertragen. Mütter können das HIV an ihre Kinder vor oder während der Geburt sowie beim Stillen weitergeben. Häufig treten einige Wochen nach der Infektion Symptome auf, die einer leichten Grippe ähneln und daher oft nicht als Hinweis auf die Infektion mit dem HIV wahrgenommen werden. Nach der Infektion kann es Jahre dauern, bis sich erste, für die HIV-Infektion spezifische Symptome bemerkbar machen. Das HIV befällt vornehmlich eine bestimmte Gruppe der weißen Blutkörperchen, nämlich die zu den Lymphozyten gehörenden T-Helferzellen, die eine wichtige Rolle bei der Abwehr von infektiösen Erregern spielen. So kommt es zu einer zunehmenden Abwehrschwäche, nämlich AIDS. AIDS ist die Endphase der HIV-Infektion und bedeutet, dass lebensbedrohliche Infektionen mit Erregern auftreten, die bei intaktem Immunsystem als harmlos anzusehen sind. Ein Beispiel dafür ist die Pneumonie, die durch den heute zu den Pilzen gezählten Erreger *Pneumocystis carinii* entsteht. Zu den mit AIDS assoziierten Erkrankungen gehören außerdem sehr seltene Krebserkrankungen wie beispielsweise das Kaposi-Sarkom.

Die tödliche Immunschwäche bricht im Durchschnitt zehn Jahre nach der Infektion aus.

Verlauf und Dauer von AIDS können sehr unterschiedlich sein. In Deutschland dauert es heute im Durchschnitt 10 Jahre vom Beginn der HIV-Infektion bis zum Ausbruch von AIDS. Unabhängig von den derzeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten endet AIDS nach heutigem Wissensstand in jedem Falle tödlich.

Das HIV verfügt über eine besondere Eigenschaft: Bei einer Infektion werden die Erbanlagen des Virus in die Gene der infizierten Zellen integriert³⁰. Die infizierten Zellen geben somit die Infektion über das Erbgut bei jeder Zellteilung an die Tochterzellen weiter.

Als Maß für die Schwere der AIDS-Erkrankung gelten neben den Beschwerden der Patienten vor allem zwei Größen: Die Anzahl der T-Helferzellen (CD4-Zellen) im Blut und die sogenannte Viruslast, also die Zahl der im Blut nachweisbaren Viren.

³⁰ Das HIV gehört zu den Retroviren, bei denen die Erbanlagen aus RNA und nicht wie beim Menschen und etlichen anderen Viren aus DNA bestehen. Daher muss die RNA des HIV erst in DNA umgeschrieben werden, wobei das sogenannte Provirus entsteht. Diese HIV-DNA wird dann in das Erbgut der infizierten Zelle integriert.

12.2 Die Bedeutung von HIV/AIDS für die Bevölkerung

12.2.1 Die Bedeutung der Erkrankung weltweit

Im weltweiten und auch im europäischen Vergleich ist Deutschland von der AIDS-Epidemie eher wenig betroffen. Insgesamt leben weit weniger als 1% der weltweit mit HIV Infizierten in Deutschland (s. Abbildung 49). Auf eine Million Einwohner entfallen in Deutschland etwa 450 HIV-Infizierte gibt, während es in Spanien, dem Land mit der höchsten HIV-Rate in Europa, ca. 3.000 Infizierte pro Million Einwohner sind. Die niedrigste europäische Rate hat Finnland mit 196 Infizierten pro Million Einwohner zu verzeichnen. Weltweit sind im Jahr 2000 etwa 3 Millionen Menschen an AIDS verstorben, davon allein 2,3 Millionen in Afrika südlich der Sahara, obwohl diese Region nur von einem Zehntel der Weltbevölkerung bewohnt wird.

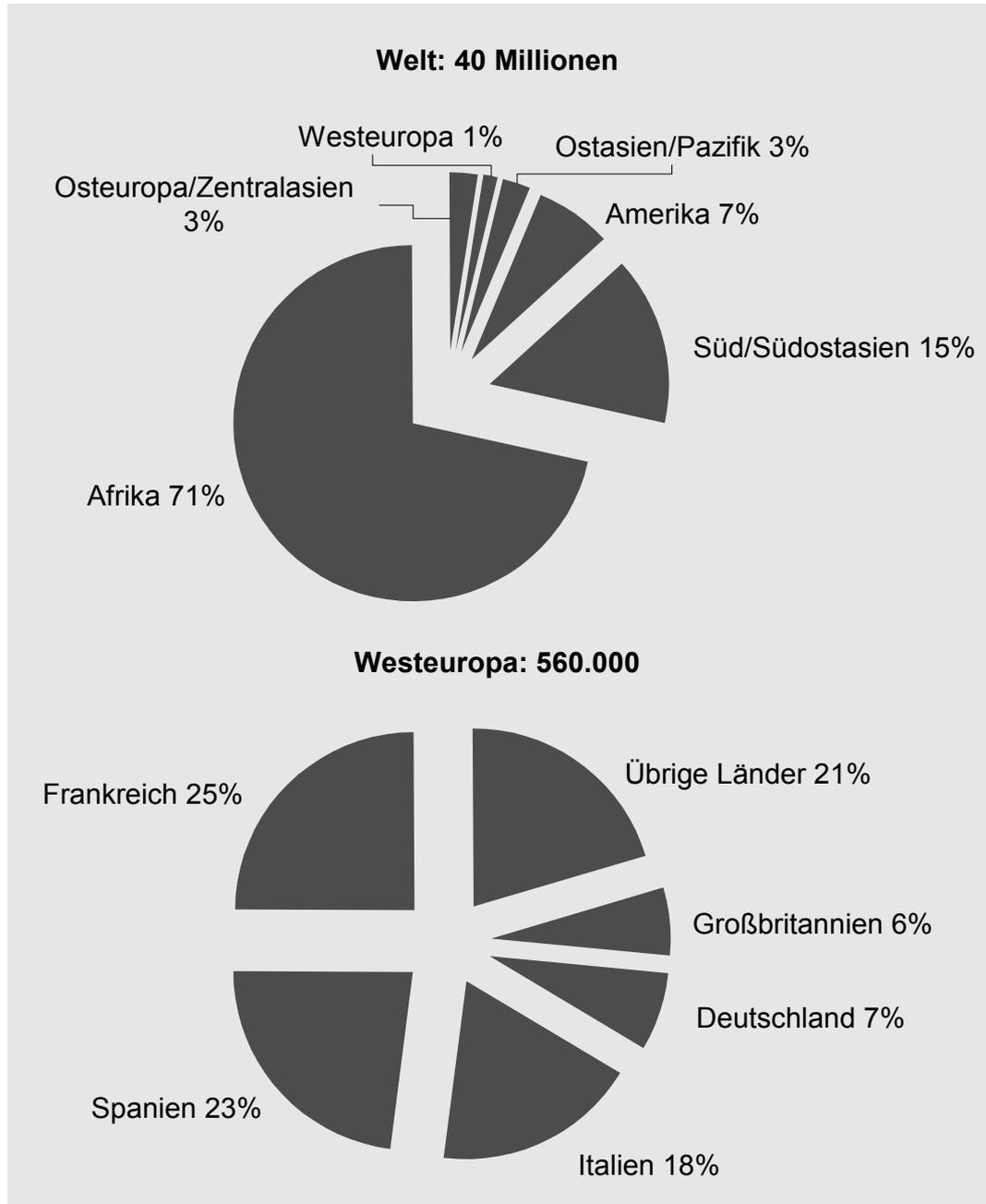
Derzeit sterben jährlich etwa drei Millionen Menschen an AIDS.

Derzeit wird etwa die Hälfte der HIV-Erstdiagnosen in Deutschland durch homosexuelle Kontakte bei Männern verursacht. Intravenöser Drogenkonsum ist der Grund für 10% der Neuinfektionen. Ein Fünftel aller Erstdiagnosen betrifft Menschen aus sogenannten Pattern-II-Ländern (Robert Koch-Institut A/2001). In diesen Ländern (z. B. Zentral- und Westafrika oder der Karibik) ist das HIV endemisch: Es kommt dort ständig und vor allem verbreitet vor, ist nicht auf kleinere Bevölkerungsgruppen beschränkt und wird überwiegend heterosexuell übertragen.

Mit dem besseren Wissen um die verschiedenen Infektionswege hat sich die Art und Weise, in der die Erkrankung gesehen wird, verändert. Zu Beginn der Epidemie wurde AIDS zunächst als mysteriöse, ganz und gar außergewöhnliche Erkrankung angesehen, bisweilen als „Strafe Gottes“ bezeichnet. Sogar die Internierung von AIDS-Kranken wurde in Erwägung gezogen. Diese Sichtweise hat einer „normalisierten“ Einstellung zu der Erkrankung Platz gemacht.

AIDS entwickelte sich von der „Strafe Gottes“ zur „normalen“ Infektionskrankheit.

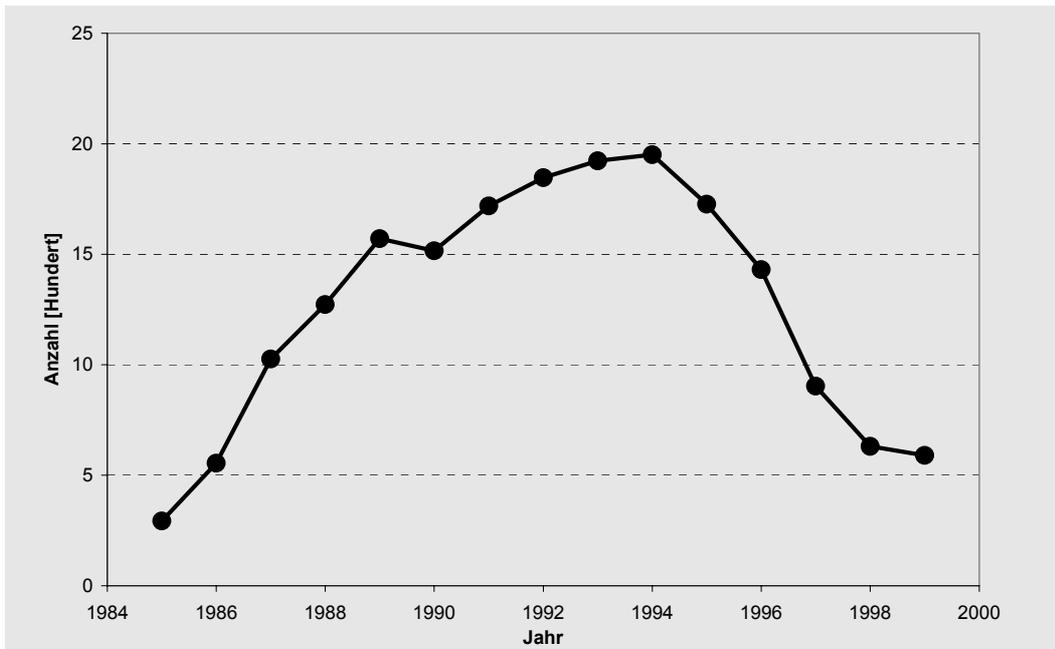
Abbildung 49: Geschätzte Zahl von Menschen, die 2000 mit AIDS oder HIV lebten. Die Prozentangaben für Westeuropa beziehen sich auf die Schätzungen für 1999.



Quelle: IGES nach Angaben von UNAIDS/WHO

12.2.2 Die historische Entwicklung der Erkrankung in Deutschland

Abbildung 50: Anzahl der jährlich gemeldeten AIDS-Fälle in Deutschland von 1985 bis 1999.



Quelle: IGES nach Angaben des Robert Koch-Instituts

Von historischer Entwicklung kann man bei einer so jungen Erkrankung wie AIDS kaum sprechen. In Deutschland stieg die Zahl der jährlich gemeldeten AIDS-Fälle bis zum Jahr 1995 an, sank seitdem und liegt derzeit konstant auf einem Niveau von etwa 600 neuen Fällen pro Jahr (s. Abbildung 50).

Die Zahl der gemeldeten HIV-Erstdiagnosen liegt seit 1993 bei ca. 2000 pro Jahr und stimmt wahrscheinlich mit der Zahl der jährlichen Neuinfektionen überein. (Robert Koch-Institut A/2001).

In Deutschland ist bei nahezu konstanter Rate von Neuinfektionen die Zahl der gemeldeten AIDS-Fälle und der an AIDS Verstorbenen deutlich zurückgegangen. Dieser Rückgang der Todesfälle durch AIDS ist auf eine verlängerte Lebenserwartung bei HIV-Infektionen und AIDS durch die sogenannte antiretrovirale Therapie zurückzuführen, die in Deutschland und anderen Industrieländern seit 1996 angewandt wird (Robert Koch-Institut A/2001).

In Deutschland gehen die AIDS-Fälle seit 1995 zurück.

Jährlich gibt es etwa 2000 HIV-Neuinfektionen in Deutschland.

HIV/AIDS in Zahlen	
Schätzungen für Deutschland (Stand Ende 2001)	
Anzahl der HIV-Infizierten	38.0000
Männer	29.500
Frauen	8.300
Kinder	< 400
Neuinfektionen	2.000
Männer	1.500
Frauen	500
Kinder	< 20
AIDS-Fälle	
gesamt	5.000
neu	700
Todesfälle	
seit Beginn der Epidemie	19.000
2001	600

Quelle: Robert Koch-Institut (B/2001)

12.3 Die Behandlung von HIV/AIDS

12.3.1 Derzeitiger Stand der Therapie

Arzneimittel gegen HIV/AIDS und zur Vorbeugung werden nach aktuellen Leitlinien eingesetzt.

Bei der Erkrankung AIDS sind zwei verschiedene Formen der Behandlung zu unterscheiden:

- Behandlung von AIDS durch sogenannte antiretrovirale Medikamente
- Behandlung der AIDS-typischen Infektionen und Erkrankungen (z. B. opportunistische Erkrankungen³¹, Krebserkrankungen)

Für die Behandlung von HIV/AIDS existieren weltweit ähnliche wissenschaftsbasierte Leitlinien, wie sie auch für Deutschland und Österreich von den Fachgesellschaft-

³¹ Opportunistische Erkrankungen sind Infektionen durch Erreger, die nur bei immungeschwächten Menschen, nicht aber bei Menschen mit gesundem Immunsystem zu einer Erkrankung führen.

ten – Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften – erarbeitet wurden.

Neben der Behandlung spielen Medikamente eine Rolle bei der

- Vorbeugung der Übertragung des HIV von der Mutter auf ihr Kind
- Vorbeugung der HIV-Infektion nach Kontakt mit infektiösem Material

12.3.1.1 Antiretrovirale Therapie

Die antiretrovirale Therapie (ART), also die gegen das Retrovirus HIV gerichtete Therapie, soll die Vermehrung der Viren (Virusreplikation) verhindern. Grundlage für diesen Therapieansatz ist die Annahme, dass die Hemmung der Virusreplikation den Verlauf der Erkrankung verzögern kann, was nach den derzeit geltenden Leitlinien als erwiesen angesehen wird (Ledergerber et al. 1999). In den Leitlinien finden sich Angaben zu denjenigen Medikamenten, die aufgrund zahlreicher klinischer Studien übereinstimmend als empfehlenswert angesehen werden. Diese Leitlinien sind keineswegs als endgültig zu betrachten, da die Therapieempfehlungen für HIV/AIDS ständig im Fluss sind. Die Beobachtungszeiträume für die noch relativ junge antiretrovirale Therapie sind bisher kurz und für viele offene Fragen liegen noch keine Studienergebnisse vor.

In Deutschland sind inzwischen mehr als 10 verschiedene Wirkstoffe zur antiretroviralen Therapie zugelassen (s. Abschnitt 12.4). Die Arzneistoffe werden immer kombiniert verabreicht, wobei eine Kombination in der Regel aus drei, manchmal aber auch vier oder fünf verschiedenen Wirkstoffen besteht. Die Dreifach-Kombination ist seit 1996 üblich und wird als HAART („hoch-aktive antiretrovirale Therapie“) bezeichnet. Rein rechnerisch sind unzählige verschiedene Dreifach-Kombinationen möglich. Es kommt aber eine sehr viel geringere Zahl von Kombinationen zum Einsatz. In den derzeit gültigen Leitlinien werden nur 12 Dreifach-Kombinationen angegeben, die sich in Studien als erfolgreich erwiesen haben. Die Kombinationstherapie hat bei Infektionskrankheiten eine lange Tradition und verzögert die Entwicklung von Resistenzbildungen³². Erfolgreich wird dieses Prinzip seit langem bei der medikamentösen Behandlung der Tuberkulose eingesetzt, es hat sich aber auch bei vielen anderen Infektionen und eben auch bei der antiretroviralen Therapie bewährt.

Die Kombination mehrerer Medikamente als hoch-aktive antiretrovirale Therapie (HAART) ist seit 1996 Standard.

Bisher sind erst wenige der möglichen Kombinationen geprüft worden.

³² Resistenzbildung bedeutet, dass ein Arzneimittel im Laufe der Behandlung seine Wirkung gegen infektiöse Erreger oder Krebszellen verliert.

Tabelle 35: Übersicht zu den Indikationen der HAART (hoch-aktive antiretrovirale Therapie)

Kategorie	Definition	HAART empfohlen?
A	Keine Symptomatik, CD4 Zellen unter 350 pro Mikroliter Blut	ja
	Keine Symptomatik, hohe Viruslast	ratsam/ vertretbar
B	Nicht Kategorie C, aber Symptome oder Erkrankungen wahrscheinlich durch HIV-Infektion hervorgerufen	ja
C	AIDS-definierende Erkrankung (z. B. Kaposi-Sarkom oder Infektion durch typische Erreger wie <i>Pneumocystis carinii</i>)	ja

Quelle: IGES nach Literaturangaben

Tabelle 35 gibt einen Überblick zu den Indikationen der HAART bei HIV-Infektion. Eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie geht mit einer Verbesserung der Immunabwehr einher, was sich darin widerspiegelt, dass die Zahl der CD4-Zellen ansteigt bzw. nicht abfällt.

Die Auswahl einer geeigneten Kombination und des richtigen Therapiezeitpunkts ist auf den individuellen Patienten abzustimmen.

Welche Kombination von antiretroviralen Medikamenten im Einzelfall ausgewählt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Resistenzen des HIV spielen eine Rolle, die individuell unterschiedliche Verträglichkeit der Arzneistoffe, aber auch die Akzeptanz der teilweise sehr komplizierten Einnahmeschemata und der mitunter schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Wie früh die HAART begonnen werden soll, ist derzeit noch Gegenstand intensiver Diskussionen. Sowohl für einen frühen als auch für einen späteren Therapiebeginn gibt es Argumente, aber bislang noch keine Studien, die das eine oder andere Vorgehen mit Langzeitergebnissen untermauern könnten. Zur Zeit tendiert man eher dazu, mit der Therapie nicht zu früh zu beginnen (Robert Koch-Institut 2001/30)

12.3.1.2 Die Behandlung der AIDS-definierenden Infektionen³³

Die AIDS-definierenden Infektionen, wie z. B. durch *Pneumocystis carinii*, Cytomegalie-Virus oder Tuberkulose-Erreger, sowie die anderen AIDS-typischen Erkrankungen werden entsprechend den gültigen Therapiestandards für diese Infektionen und Erkrankungen behandelt. Eine wichtige Rolle spielt auch die Vorbeugung gegen Infektionen. Dabei ist die antiretrovirale Therapie als wichtigste Prophylaxe anzusehen, denn die AIDS-typischen Erkrankungen treten unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie seltener oder gar nicht auf. Gegen Infektionen durch *Pneumocystis carinii* und Toxoplasmen wird unter einem bestimmten Grenzwert der CD4-Zell-Zahl eine medikamentöse Prophylaxe, in der Regel mit dem Antibiotikum Cotrimoxazol, begonnen.

AIDS-typische Infektionen erfordern eine zusätzliche Therapie.

12.3.1.3 Die Vorbeugung vor HIV-Infektionen

Wie bei allen Infektionskrankheiten gilt auch für die HIV-Infektion, dass es am besten ist, die Erkrankung zu vermeiden. Die wichtigste vorbeugende Maßnahme stellt immer noch die Benutzung von Kondomen bei Sexualkontakten dar. Im Folgenden soll kurz auf die medikamentöse Prophylaxe (Chemoprophylaxe) eingegangen werden, die vor allem angewandt wird, um die Übertragung des HIV von der Mutter auf das Kind zu vermeiden. Zahlenmäßig geringere Bedeutung hat die Chemoprophylaxe nach Kontakt mit infektiösem Material, z. B. nach Verletzung mit einer Injektionsnadel, die HI-Viren enthält.

Mit neuen Arzneimitteln ist eine wirksame Vorbeugung möglich.

12.3.1.4 Die Vorbeugung der Übertragung des HIV von der Mutter auf ihr Kind (Transmissionsprophylaxe)

Nach einer Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) lässt sich durch die Kombination verschiedener Maßnahmen das Risiko der Mutter-Kind-Übertragung des HIV theoretisch auf unter 2% senken. Folgende Maßnahmen sind bei normal verlaufender Schwangerschaft notwendig:

Die Mutter-Kind-Übertragung kann auf unter 2% gesenkt werden.

- Die Mutter wird mit Zidovudin (AZT) in Tablettenform ab der 32. Schwangerschaftswoche behandelt.
- Unmittelbar vor der Geburt wird der Mutter AZT einmalig gespritzt.
- Das Kind wird durch Kaiserschnitt entbunden.

³³ Infektionen durch opportunistische Krankheitserreger (oft *Pneumocystis carinii*) oder Krebserkrankungen (z. B. Kaposi-Sarkom). Diese Erkrankungen sind bei Menschen ohne HIV-Infektion so extrem selten, dass sie als AIDS-definierend angesehen werden.

- Das Kind wird nach der Geburt für einen begrenzten Zeitraum mit AZT behandelt, wobei mehrere Therapieschemata zur Verfügung stehen.

12.3.1.5 Die Vorbeugung nach Kontakt mit infektiösem Material (Postexpositionsprophylaxe)

Vorbeugende Medikamente schützen auch nach Verletzungen mit infektiösem Material und werden auch nach ungeschützten Sexualkontakten empfohlen.

Zur Vorbeugung nach einem Kontakt mit infektiösem Material liegen Empfehlungen vor (Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. Deutsch-Österreichische Empfehlungen. 1998). Eine vierwöchige Behandlung mit einer Dreifach-Kombination antiretroviraler Medikamente wird dann empfohlen, wenn ein hohes Infektionsrisiko vorliegt, etwa wenn sich ein Chirurg bei der Operation eines HIV-Infizierten eine tiefe Schnittverletzung mit einem blutigen Skalpell zugezogen hat. Die Chemoprophylaxe muss spätestens 24 Stunden nach der Verletzung begonnen werden.

Zur medikamentösen Prophylaxe einer HIV-Infektion bei medizinischem Personal, z. B. nach einer Nadelstichverletzung, liegen bisher nur wenige Daten vor. Allerdings gibt es einen deutlichen Hinweis darauf, dass sich durch die Chemoprophylaxe eine HIV-Infektion verhindern lässt (Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. Deutsch-Österreichische Empfehlungen. 1998). Inzwischen wird daher die Postexpositionsprophylaxe z. B. auch nach ungeschützten Sexualkontakten mit HIV-Infizierten empfohlen.

12.3.2 Historische Entwicklung der Behandlung

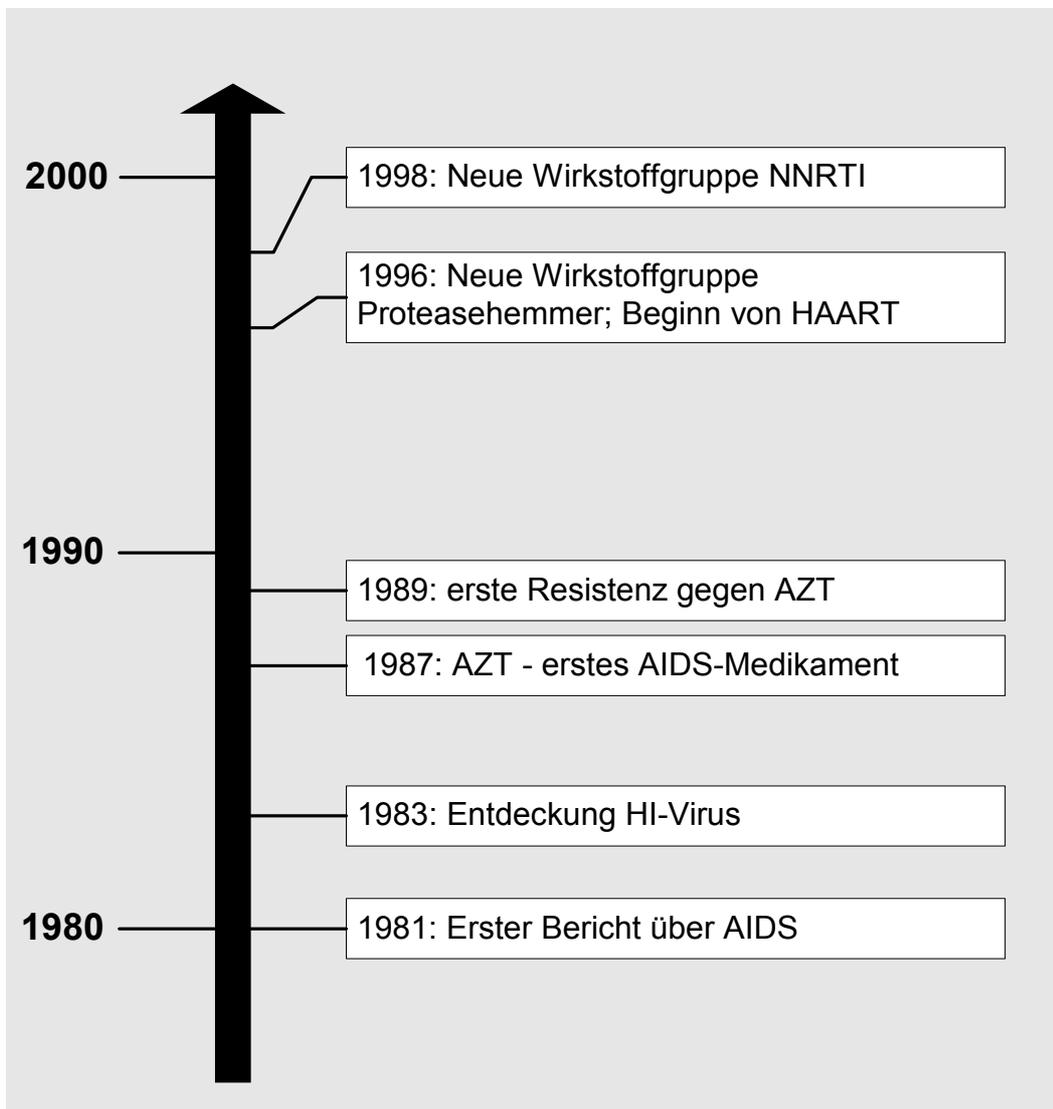
Zu Beginn der AIDS-Epidemie herrschte Hilflosigkeit bei den Ärzten.

Die Historie der Behandlung von HIV/AIDS ist kurz, aber erfolgreich. In den ersten Jahren (1982 bis 1987) vor Einführung des ersten antiretroviralen Arzneimittels stand man der Erkrankung eher hilflos gegenüber. Nicht nur, dass man überhaupt keine Erfahrung mit AIDS hatte, auch die AIDS-definierenden Erkrankungen wie das Kaposi-Syndrom, die Pneumocystis-carinii-Pneumonie oder Erkrankungen durch sogenannte atypische Mykobakterien waren vor dem Beginn der AIDS-Epidemie seltene Erscheinungen und dementsprechend fehlten die Therapiestandards.

Das erste Medikament gegen AIDS wurde schon wenige Jahre nach Beginn der Epidemie eingeführt.

Bereits fünf Jahre nach Beginn der Epidemie stand mit Zidovudin das erste Medikament gegen HIV/AIDS zur Verfügung. Es war zwar ursprünglich zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt worden, aber wie schon so oft bei der Entwicklung von Arzneimitteln, erwies es sich für eine andere als die anfangs ins Auge gefasste Erkrankung als nützlich. Schon wenige Jahre nach Einführung des Zidovudin war aber auch klar, dass sich damit der Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich verlangsamen lassen würde, dass man mit resistenten Viren zu kämpfen haben würde und alsbald mögliche Kombinationstherapien prüfen sollte (McLeod & Hammer 1992).

Abbildung 51: Wichtige Meilensteine in der Geschichte von HIV/AIDS



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Dem Zidovudin folgten rasch weitere antiretrovirale Medikamente. Ein Durchbruch bedeutete die Entwicklung der sogenannten Protease-Hemmer. Mit ihnen begann etwa 1996 die Ära der HAART, die Kombination mehrerer antiretroviraler Medikamente. Durch diese Therapie lässt sich der Ausbruch von AIDS hinauszögern und die Lebenserwartung von HIV-Infizierten verlängern. Die anfängliche Euphorie hat allerdings inzwischen der Erkenntnis Platz gemacht, dass diese wirkungsvolle Therapie Probleme mit sich bringt: Sie ist nicht frei von Nebenwirkungen und verlangt von den Patienten sehr viel Disziplin.

Bei der Therapie von HIV/AIDS ist ein Optimum noch lange nicht erreicht. Das bisher Erreichte stellt zwar einen großen medizinisch-therapeutischen Fortschritt

1996 begann eine neue Ära mit der Kombinationstherapie.

dar, der in sehr kurzer Zeit erreicht wurde, aber es kann keineswegs als endgültig angesehen werden.

12.4 Innovative Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS

Unter den innovativen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV/AIDS spielen die antiretroviralen Medikamente die größte Rolle.

12.4.1 Innovative Arzneimittel zur antiretroviralen Therapie

Arzneimittel, die gegen Viren wirken, waren und sind eine Herausforderung für die Forschung.

Verglichen mit der Behandlung bakterieller Infektionen gestaltet sich die Behandlung von Viruserkrankungen sehr viel schwieriger. Bakterien besitzen einen eigenen Stoffwechsel, der sich vom Zellstoffwechsel des Menschen in vielen Punkten unterscheidet. Man kann also mit Antibiotika relativ leicht den Stoffwechsel von Bakterienzellen treffen, ohne den behandelten Menschen zu sehr zu schaden. Viren dagegen verfügen über keinen eigenen Stoffwechsel. Sie führen nur eine Minimalausstattung mit, nämlich ihren eigenen Bauplan in Form von einigen Genen sowie einige wenige Werkzeuge in Form von Eiweißbausteinen (Proteinen). Damit können sie eine infizierte Zelle dazu bringen, dass diese ihren Stoffwechsel den Viren zur Verfügung stellt und sich nur noch einer Aufgabe widmet, nämlich der Produktion von Viren. Zu Beginn der AIDS-Epidemie hatte man sehr wenig Erfahrung mit wirksamen und vor allem verträglichen Arzneimitteln gegen Viren.

12.4.2 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

Das AZT gleicht einem natürlichen Baustein der DNA.

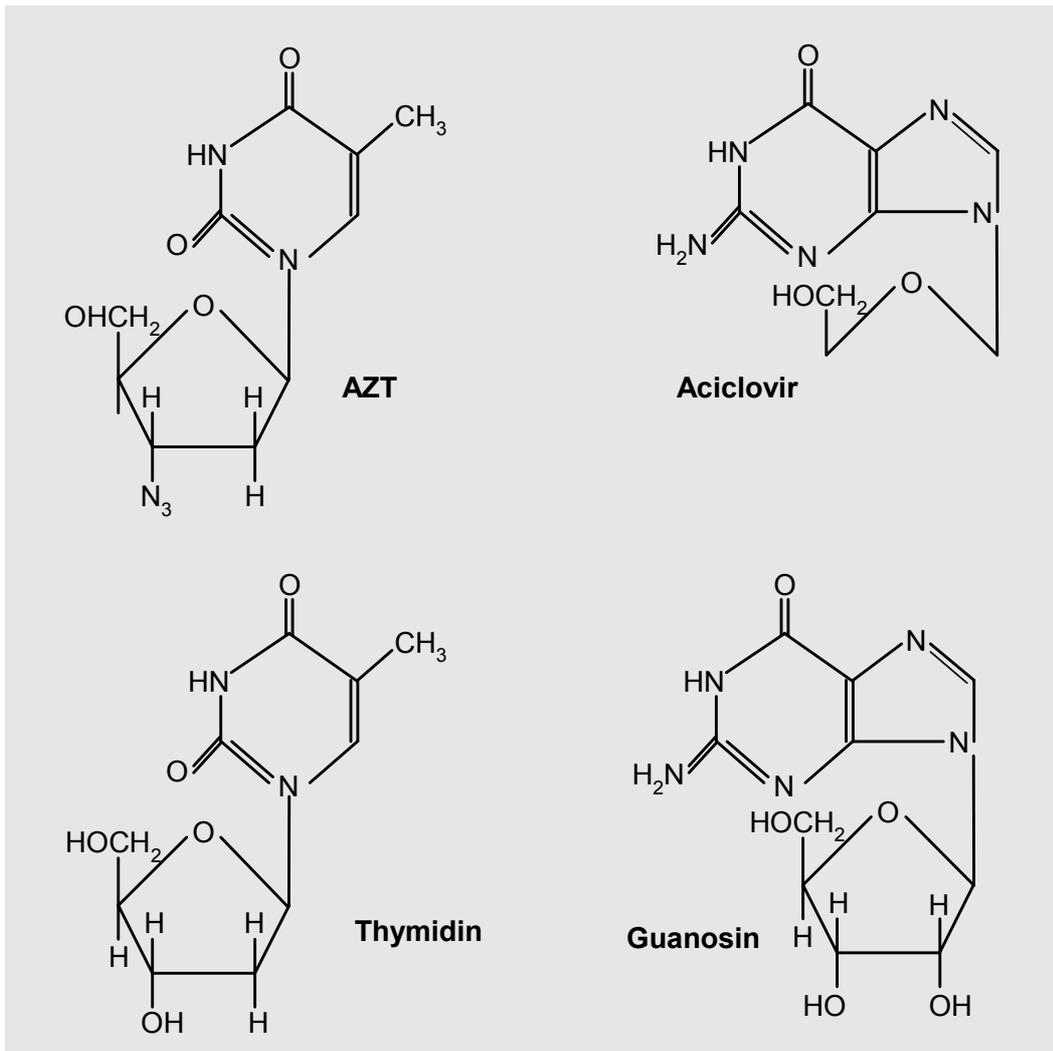
Mit dem Zidovudin (AZT; ursprünglich Azidothymidin genannt) wurde bereits 1985, nur zwei Jahre nach der Identifizierung des AIDS-Virus, ein gegen das HIV wirksames Medikament vorgestellt (Mitsuya et al. 1985). 1987 wurde Azidothymidin in Deutschland zur Behandlung von AIDS zugelassen.

Verträgliche Arzneimittel gegen Herpes-Viren waren erstmals wenige Jahre vor Einführung des AZT erprobt worden.

Das AZT war bereits in den 60er Jahren synthetisiert (Horwitz et al. 1964) und als Mittel gegen Krebs erprobt worden. Da es nicht die erhofften Wirkungen zeigte, wurde es als Medikament nicht weiter entwickelt. AZT ist ein sogenanntes Nukleosidanalogon und ähnelt bestimmten Bausteinen, aus denen die Erbinformation sowohl beim Menschen (in Form von Desoxyribonukleinsäure, DNA) als auch beim HIV (in Form von Ribonukleinsäure, RNA) besteht. Das Prinzip der Nukleosidanaloga war nicht neu. Die bis dahin bekannten Wirkstoffe dieser Gruppe führten allerdings zu erheblichen Nebenwirkungen. Das Idoxuridin beispielsweise wurde (und wird) aus diesem Grund nur äußerlich bei Herpes-Infektionen der Haut eingesetzt. Mit dem Aciclovir, das dem AZT ähnelt (s. Abbildung 52), war nur wenige Jahre vor Einführung des AZT ein Nukleosidanalogon vorge-

stellt worden, das bei guter Verträglichkeit auch in Form von Tabletten gegen Herpes-Infektionen einsetzbar ist (Gnann et al. 1983).

Abbildung 52: Strukturformeln der Nukleosidanaloga AZT und Aciclovir (oben). Im Vergleich dazu die entsprechenden natürlichen DNA-Bausteine Thyminidin und Guanosin (darunter).



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Für die antiretrovirale Therapie war es ein glücklicher Zufall, dass sich das bereits bekannte AZT als wirksam gegen das HIV erwies. Die Entwicklung eines völlig neuen Wirkstoffs hätte vermutlich sehr viel mehr Zeit in Anspruch genommen, denn man hätte zunächst die Eigenschaften des HIV untersuchen müssen, um daraus Angriffspunkte und mögliche Strukturen neuer Arzneimittel ableiten zu können. Zudem konnten vom AZT rasch weitere Wirkstoffe mit analogem Wirkme-

Nur weil der Wirkstoff AZT schon seit den 60er Jahren bekannt war, gab es so rasch ein Medikament gegen AIDS.

chanismus abgeleitet und für die Therapie zur Verfügung gestellt werden. Dies war auch dringend erforderlich, weil bereits 1989 Resistenzen des HIV gegen AZT beobachtet wurden. (Larder et al. 1989).

Tabelle 36: Übersicht der in Deutschland zugelassenen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

Wirkstoff	Einführung in Deutschland
Azidothymidin = Zidovudin (AZT)	1987
Didanosin (ddI)	1992
Zalcitabin (ddC)	1994
Stavudin (d4T)	1996
Lamivudin (3TC)	1996
Abacavir (ABC)	1999
Tenofovir (TDF)	2002

Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Die NRTI haben alle den gleichen Wirkmechanismus. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen bezüglich unterschiedlicher Nebenwirkungsprofile. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen gelten Zidovudin und Stavudin als „Basis-NRTI“, die im Rahmen der HAART mit anderen NRTI oder anderen antiretroviralen Medikamenten kombiniert werden (Kamps et al. 2000).

12.4.3 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

Die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer haben den gleichen Wirkmechanismus wie die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Allerdings sind die NNRTI chemisch anders aufgebaut, haben also keine Ähnlichkeit mit Nucleosiden und greifen daher auch an einer anderen Stelle der reversen Transkriptase an. Dies ist vorteilhaft, weil es unwahrscheinlich ist, dass sich Kreuzresistenzen³⁴ zwischen nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Re-

³⁴ Kreuzresistenz bedeutet, dass bei Resistenz gegen einen bestimmten Wirkstoff gleichzeitig auch eine Resistenz gegen bestimmte andere Wirkstoffe vorliegt.

NNRTI: Diese neue Wirkstoffgruppe mit anderer Struktur kann gut mit NRTIs kombiniert werden.

verse-Transkriptase-Hemmern ausbilden. Kreuzresistenzen innerhalb einer Wirkstoffgruppe sind dagegen nicht ungewöhnlich. Beispielsweise führt eine Resistenz gegen einen Wirkstoff dieser Wirkstoffgruppe zur Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs. In Deutschland wurde 1998 der NNRTI Nevirapin eingeführt, dem 1999 das Efavirenz folgte.

12.4.4 Protease-Hemmer (PI)

Aus der Entwicklung der Reverse-Transkriptase-Hemmer hatte man gelernt, dass die Enzyme des HIV ein geeignetes Ziel für Arzneimittel zur Bekämpfung des Virus sein können. Inzwischen waren auch sehr viele Details über das HIV-Virus bekannt. Dieses Wissen nutzte man, um nach weiteren möglichen Arzneimitteln gegen das HIV zu suchen. Die Protease-Hemmer sind ein Beispiel für erfolgreiches computerunterstütztes Drug-Design.

Bei der Virusvermehrung innerhalb der infizierten Zelle werden alle notwendigen Einzelteile, also die Erbinformation, die Proteine und die Virushülle, zu einem neuen Viruspartikel zusammengesetzt. Das HIV enthält mehrere Proteine, darunter auch die Virus-Enzyme wie beispielsweise die reverse Transkriptase. Diese Proteine werden aber nicht einzeln, sondern in einem Stück hergestellt - gewissermaßen als ein einziges Endlos-Protein, das erst noch in die Einzelproteine zerlegt werden muss. Erst nach Zerteilung des „Endlos-Proteins“ wird das neue Viruspartikel infektiös. Die Zerlegung in Einzel-Proteine ist Aufgabe der HIV-Protease. Die Erforschung dieses komplexen Vorgangs war die Voraussetzung, um die Bedeutung der HIV-Protease zu erkennen: Nur mit einer funktionsfähigen Protease kann sich das HIV im Organismus ausbreiten und weitere Zellen infizieren. Die Hemmung der Protease durch ein Arzneimittel sollte also zu einer deutlichen Hemmung der Virusvermehrung führen.

Die Protease-Hemmer mussten komplett neu entwickelt werden. Zunächst machte man Versuche mit Eiweißen, die nur aus wenigen Bausteinen bestanden (Peptide). Man verwendete zunächst Peptide, die für die Protease eine Art Attrappe darstellen sollten. Dieses Konzept wurde jedoch bald wieder aufgegeben. Eine ganz gezielte Herangehensweise war möglich, nachdem man die dreidimensionale Struktur der HIV-Protease aufgeklärt hatte. Daraus konnte man sehr konkret ableiten, wie ein passgenauer Hemmstoff der HIV-Protease wahrscheinlich aussehen musste. Es wurde zunächst wieder mit Peptiden experimentiert, die jedoch den Nachteil hatten, dass sie in Tablettenform nur in geringem Ausmaß vom Organismus aufgenommen werden. Außerdem ist die Herstellung von Peptiden aufwändig und kostspielig. Es wurden daher neue Stoffe synthetisiert, die nur geringe oder gar keine Peptideigenschaften hatten, die aber genau in das sogenannte aktive Zentrum der HIV-Protease „passten“ und das Enzym dadurch hemmten (McDonald & Kuritzkes 1997).

**Protease-Hemmer:
Wirksame Medikamente durch erfolgreiches
Drug-Design.**

Die Erforschung komplexer Vorgänge bei der Virusvermehrung in der Zelle schaffte die Wissensbasis für die Entwicklung der Protease-Hemmer.

Die Protease-Hemmer sind gezielt entwickelte Arzneimittel, die genau in ihren Angriffspunkt hinein- „passen.“

Tabelle 37: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Protease-Hemmer

Wirkstoff	Einführung in Deutschland
Indinavir (IDV)	1996
Saquinavir (SQV)	1999
Ritonavir (RTV)	1996
Nelfinavir (NFV)	1998
Amprenavir (APV)	1999
Lopinavir	2001

Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Die Entwicklung der Protease-Hemmer wird allgemein als Meilenstein in der anti-retroviralen Therapie angesehen, denn die Protease-Hemmer treffen das HIV an einem anderen Angriffspunkt als die Reverse-Transkriptase-Hemmer. Man konnte nun das Virus „in die Zange nehmen“, was sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch die Resistenzentwicklung von Vorteil war. Als die Protease-Hemmer zur Verfügung standen, begann auch der Einsatz der HAART mit der derzeit üblichen Kombinationstherapie.

12.4.5 Innovative Arzneimittel zur Behandlung AIDS-definierender Infektionen

Durch eine neue Darreichungsform wurde ein bekanntes, aber selten verwendetes Arzneimittel verträglicher.

Als innovatives Arzneimittel zur Behandlung AIDS-definierender Infektionen sei beispielhaft das inhalative Pentamidin genannt. Es wird eingesetzt zur Therapie der Lungenentzündung durch den Erreger *Pneumocystis carinii* oder zur Vorbeugung gegen diese Lungenentzündung. Im Falle des Pentamidin liegt die Innovation in der Darreichungsform, denn Pentamidin selbst ist kein neuer Wirkstoff, sondern war ursprünglich zur Behandlung der Schlafkrankheit synthetisiert worden.

Der Gebrauch von Pentamidin gegen *Pneumocystis carinii* lässt sich in der medizinischen Literatur weit zurückverfolgen: Bereits 1968 beschrieben beispielsweise Chobot-Maciejewska et al. in einer polnischen Zeitschrift eine klinische Studie zur Behandlung der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie bei Kindern. Später wurde Pentamidin zur Behandlung von Kindern ausdrücklich empfohlen (Waalkes & Makulu 1976; Ivaldy & Paldy 1976). Spätestens seit Mitte der Siebziger Jahre ist die Wirksamkeit von Pentamidin bei *Pneumocystis-carinii*-Pneumonien anerkannt. Die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie tritt nur bei Immunschwäche auf –

ein Phänomen, das sich früher als angeborene Immunschwäche häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen fand. Erst die AIDS-Epidemie und – in geringerem Ausmaß – die immunsuppressive Therapie zur Vorbeugung von Transplantatabstoßungen verschoben diese Relation.

Pentamidin wird bei lebensbedrohlichen *Pneumocystis-carinii*-Infektionen intravenös gegeben und kann eine ganze Reihe schwerer unerwünschter Wirkungen zur Folge haben, wobei Schäden an der Bauchspeicheldrüse besonders typisch sind. Neu ist, dass Pentamine inzwischen in einer Darreichungsform vorliegt, die eingeatmet werden kann. Diese Applikation führt zu einer sehr viel besseren Verträglichkeit von Pentamidin. Allerdings ist die Wirkung bei Inhalation geringer als bei intravenöser Anwendung, weshalb das inhalative Pentamidin vor allem zur Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie geeignet ist, und zwar bei Patienten, die das Standardmedikament Cotrimoxazol nicht vertragen.

12.5 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS

Abbildung 53 zeigt, dass die Verwendung von Arzneimitteln gegen AIDS zunächst eher verhalten beginnt und im Jahr 1994 sogar eine angedeutete Tendenz zum Rückgang der Verordnungen erkennbar ist. Seit 1996, dem Jahr, in dem sich die HAART weltweit durchsetzte, sind die Zahlen der verordneten Packungen jedoch steil angestiegen und haben im Jahre 2000 eine Sättigung erreicht, was gut mit der konstanten Zahl der an AIDS erkrankten Patienten korreliert.

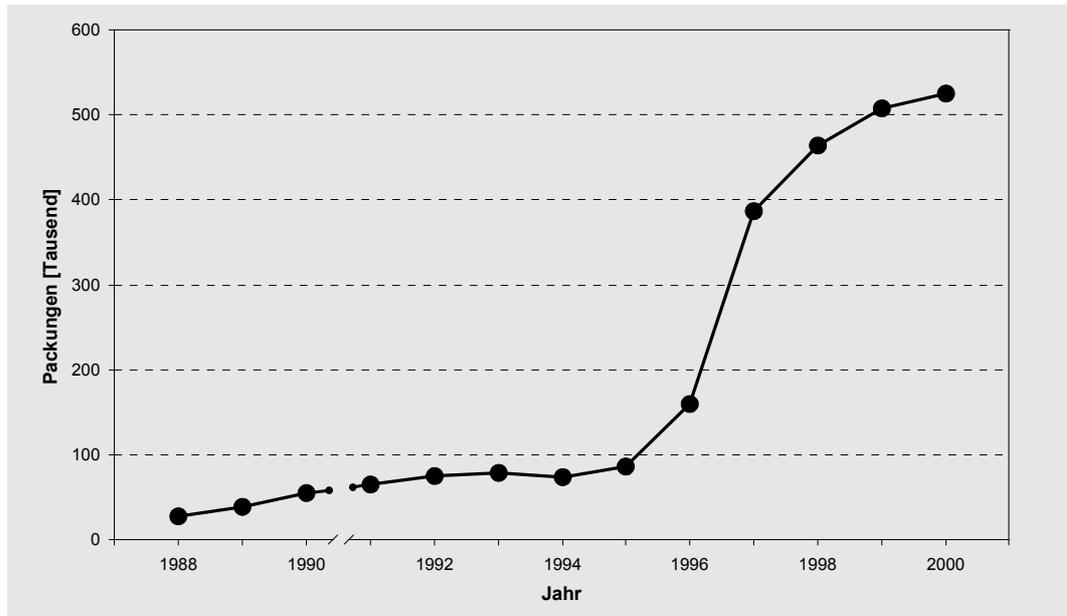
Die Verordnungen von antiretroviralen Medikamenten sind seit 1996 steil angestiegen.

Der Nutzen innovativer Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS umfasst mehrere Aspekte:

- Die Lebenserwartung der Erkrankten wird verlängert, sie sterben also später an der Erkrankung als es ohne Behandlung der Fall wäre. Bisher ist aber nicht bekannt, wie lange diese Lebensverlängerung dauern wird.
- AIDS-typische Infektionen treten sehr viel seltener auf, wodurch ihre Behandlung bzw. die Vorbeugung in den Hintergrund getreten ist (Sansone & Frengley 2000).
- Die Mutter-Kind-Übertragung von HIV kann durch Zidovudin deutlich vermindert werden: Das Risiko einer HIV-Infektion für das Kind kann von 15-20% auf etwa 1% gesenkt werden. Es liegen bisher keine Hinweise darauf vor, dass die Therapie mit Zidovudin für das Kind schädlich sein könnte.
- Auch für die Vorbeugung einer HIV-Infektion bei Erwachsenen scheinen antiretrovirale Medikamente von Nutzen zu sein. Allerdings besteht hier nur

ein sehr kurzes Zeitfenster (2 bis 24 Stunden nach Kontakt, also z. B. nach einer Stichverletzung) für den Beginn einer erfolgreichen Therapie.

Abbildung 53: Abgesetzte Packungen von antiretroviralen Medikamenten (Arzneimittel gegen HIV) in Deutschland von 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).

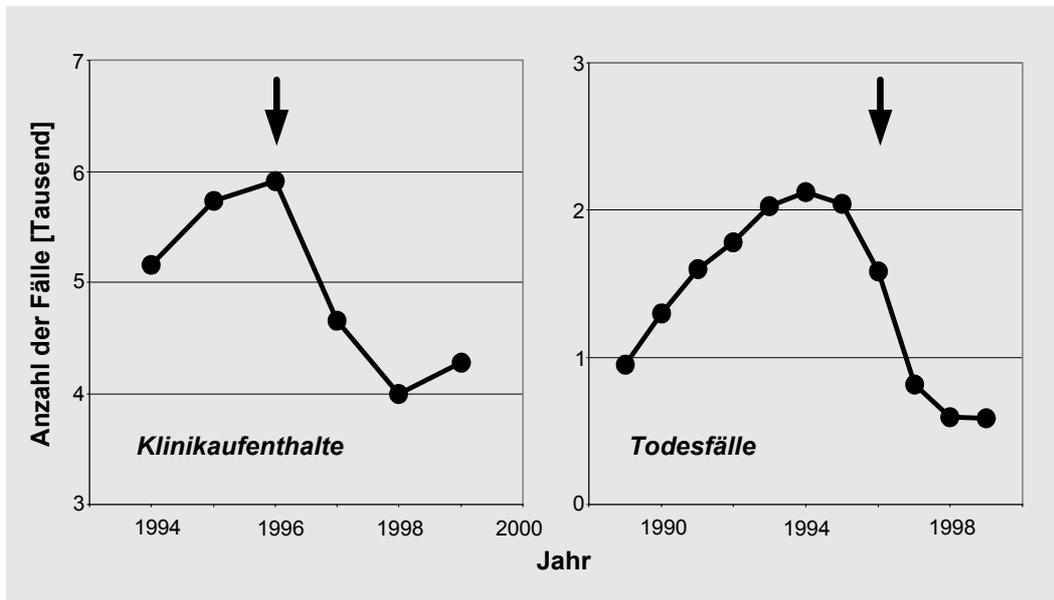


Quelle: IGES-Berechnungen nach Angaben des VFA

Durch die neue Therapie gibt es bei AIDS eine längere Lebenserwartung, weniger Tote und weniger Klinikaufenthalte.

Der Rückgang der Sterberate bei AIDS in Europa auf etwa ein Fünftel im Zeitraum von 1995 bis 1998 wird zu einem großen Teil auf die antiretrovirale Therapie zurückgeführt (Mocroft et al. 1998). Wie Abbildung 54 zeigt, ging auch in Deutschland seit Einführung der hoch-aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sowohl die Anzahl der Todesfälle durch AIDS als auch die Zahl der durch die Erkrankung bedingten Klinikaufenthalte deutlich zurück. Eine Heilung von HIV/AIDS ist jedoch durch innovative Arzneimittel bislang nicht möglich.

Abbildung 54: Zahl der an AIDS Verstorbenen und Anzahl der durch HIV/AIDS bedingten Klinikaufenthalte in Deutschland. Die Pfeile kennzeichnen den Beginn der derzeitigen Standardtherapie (HAART).



Quelle: IGES nach Angaben des Statistischen Bundesamts (2002)

Inwieweit die antiretrovirale Therapie die Lebensqualität verbessert, hängt von verschiedenen Faktoren ab und unterliegt zudem der subjektiven Einschätzung. Die Patienten beklagen, dass die komplizierten Einnahmeschemata für die Tabletten sich nur schwer in den Tagesablauf integrieren lassen. (Meystre-Agustoni et al. 2000, Fauci 1999). Besonders für die Protease-Hemmstoffe ist charakteristisch, dass sie zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl anderer Medikamente führen und ihre Resorption und Wirkung außerdem von Lebensmitteln und Getränken erheblich beeinflusst werden kann: Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe können dadurch erheblich verstärkt, aber auch bis hin zur Wirkungslosigkeit vermindert werden.

Ein weiteres Problem ist, dass die HAART als Langzeittherapie sehr häufig zu unerwünschten Wirkungen führt. Bei etwa 50% der Patienten kommt es nach etwa einem Jahr zum sogenannten Lipodystrophie-Syndrom³⁵, auch Metabolisches Syndrom X genannt. (Kamps et al. 2000). Störungen des Fett-, Zucker- und Harnsäurestoffwechsels (metabolisches Syndrom) können bereits wenige Tage nach Therapiebeginn auftreten. Ursprünglich vermutete man, dass allein die Protease-Hemmer für diese Nebenwirkungen verantwortlich sind, doch wurden diese Nebenwirkungen inzwischen auch unter anderen antiretroviralen Medikamenten beobachtet.

Die Patienten beklagen die komplizierten Therapieschemata.

Nebenwirkungen sind bei der Kombinationstherapie häufig.

³⁵ Das Lipodystrophie-Syndrom ist gekennzeichnet durch einen Rückgang des Unterhautfettgewebes besonders an den Armen, Beinen und Wangen sowie durch eine Zunahme des Fettgewebes im Bereich der inneren Organe, des Bauches und Nackens.

Die strikte Einhaltung der Therapieschemata ist unbedingt erforderlich und wird durch geeignete Wahl der Kombination und neue Kombinationspräparate erleichtert.

Für die Behandlung von HIV/AIDS mit der HAART ist die Therapietreue der Patienten außerordentlich wichtig (Valenti 2001; Gallant 2000; Moreno et al. 2000). Nur bei konsequenter Einhaltung der Einnahmepläne für die Tabletten unter Berücksichtigung eventuell notwendiger Abstände zu den Mahlzeiten ist mit einer erfolgreichen Therapie zu rechnen. Bei schlechter Therapietreue kommt es rasch zur Resistenz des HIV. Im schlimmsten Fall können für den Patienten keine wirksamen Medikamente mehr zur Verfügung stehen. Die Information und Schulung der Patienten und die Auswahl des für den individuellen Patienten unkompliziertesten Therapieplans sind daher außerordentlich wichtig für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie. Die seit kurzem verfügbaren Kombinationspräparate, die zwei oder drei antiretrovirale Arzneimittel in einer Kapsel vereinen, sind ein wichtiger Beitrag zur Vereinfachung der Therapie.

Die HAART schafft HIV-infizierten Menschen eine Perspektive, kann aber soziale Probleme nicht lösen.

HIV-positive Menschen haben heute wieder eine Zukunft, müssen also z. B. nicht aufhören zu arbeiten bzw. können wieder eine Arbeit aufnehmen. Die sozialen Probleme von HIV-Infizierten haben sich verändert, sind aber keineswegs geringer geworden. Die finanzielle Absicherung stellt nach wie vor ein großes Problem dar (Robert Koch-Institut 2001/30). Da AIDS teilweise immer noch als Stigma angesehen wird, versuchen viele Betroffene, die Erkrankung geheim zu halten, weil sie befürchten, sonst keine Arbeit zu erhalten oder sie zu verlieren. Auch die regelmäßige Einnahme größerer Mengen von Tabletten zu einem bestimmten Zeitpunkt ist im Arbeitsalltag oft nicht unproblematisch (Riedmann & Müller 2000).

Die HAART senkt die Gesamtkosten für die Behandlung von HIV-Infizierten.

Die Kosten für die Behandlung von HIV-Infizierten betragen 1997/1998 etwa 1,5 bis 2,5 Milliarden Euro. Das entsprach 1% des Gesundheitsbudgets (Robert Koch-Institut 2001/30). Durch die antiretrovirale Therapie wurden die Gesamtbehandlungskosten pro Patient gesenkt (Robert Koch-Institut 2001/30): die Kosten für weitere Medikamente, ärztliche Behandlung und Krankenhausaufenthalte gingen zurück, sodass sich die monatlichen Ausgaben für die Behandlung von HIV/AIDS um fast ein Drittel reduzierten (siehe Tabelle 5).

Auch in internationalen Untersuchungen wurde für Industrieländer bestätigt, dass durch die HAART die Kosten für die Behandlung der HIV-Infektion geringer werden, wobei besonders abnehmende Kosten für die Behandlung AIDS-typischer Infektionen sowie seltener Krankenhausaufenthalte der Patienten zur Kostensenkung beitragen (Lacey et al. 1999; Moore 2001; Keiser et al. 2001; Valenti 2001). Es wird geschätzt, dass in den USA die Kosten für ein gerettetes Lebensjahr bei einem HIV-Infizierten in der gleichen Größenordnung liegen, wie für einen Patienten mit einer anderen chronischen Erkrankung (Moore 2000).

Tab. 5: Entwicklung der monatlichen Kosten für einen Patienten mit HIV-Infektion von 1997 bis 2000.

	Kosten 1997/87	Kosten 2000	Änderung
Antiretrovirale Medikamente	17.745,84 €	16.013,52 €	- 10%
Andere Medikamente	7.490,12 €	4.246,47 €	- 43%
Labordiagnostik	1.281,13 €	1.180,87 €	- 8%
Andere Diagnostik, ärztliche Behandlung	780,83 €	474,65 €	- 29%
Klinikaufenthalte	8.558,11 €	4.101,54 €	- 52%
Summe	35.865,03 €	26.017,05 €	- 27%

Quelle: IGES nach Angaben des Robert Koch-Instituts (2001/30)

12.6 Perspektiven für die Zukunft

Wie die weitere Entwicklung der Anzahl von HIV-Infektionen und AIDS-Kranken in Deutschland aussehen wird ist ungewiss. Neben sich wandelnden Möglichkeiten der Behandlung und Prävention wird dies künftig wohl auch von Migrationsbewegungen abhängen, d. h. es kann zum vermehrten „Import“ von HIV/AIDS nach Deutschland kommen, etwa aus Pattern-II-Ländern (z. B. West- und Zentralafrika) oder aus Osteuropa, wo sich AIDS epidemieartig ausbreitet (UNAIDS/WHO 2001).

Die Prävention der HIV-Infektion wird auch in Zukunft ganz im Vordergrund stehen müssen, denn es ist heute noch nicht abzusehen, dass Behandlungsmethoden entwickelt werden, mit denen sich eine HIV-Infektion heilen lässt. Sicherer Schutz vor einer HIV-Infektion könnte eine Schutzimpfung bieten. Weltweit arbeitet die Arzneimittelforschung fieberhaft an der Entwicklung von Impfstoffen gegen AIDS. Die meisten in Entwicklung befindlichen Impfstoffe sind allerdings therapeutische Impfstoffe, die nicht vor der HIV-Infektion schützen, sondern den Ausbruch der Erkrankung verzögern sollen (Zylka-Mehnhorn 2001). Unter dem Namen AIDSVAX befindet sich auch ein Schutzimpfstoff in der Phase III der klinischen Prüfung (Francis et al. 1998), d. h. er wird an einer größeren Anzahl

Weltweit ist eine weitere Ausbreitung von HIV/AIDS zu erwarten.

Impfstoffe zur Behandlung und Prävention befinden sich in fortgeschrittener Entwicklung.

von HIV-infizierten Menschen auf seine Wirksamkeit geprüft. Endgültige Ergebnisse stehen allerdings noch aus.

Mögliche Angriffspunkte für neue Arzneimittel sind bereits identifiziert worden.

Neben dem wünschenswerten Impfstoff müssen aber auch weiterhin neue wirksame Medikamente gegen das HIV entwickelt werden, denn es ist mit zunehmender Resistenz des HIV zu rechnen. Zudem besteht Bedarf an besser verträglichen antiretroviralen Arzneimitteln. Neben der reversen Transkriptase und der HIV-Protease sind weitere Angriffspunkte für Medikamente identifiziert worden: Die Aufnahme des Virus in die Zelle (sogenannte „Eintrittshemmer“) und der Einbau der Virus-Erbanlagen in die DNA der infizierten Zelle (sogenannte Integrase-Hemmer) (De Clercq 2001).

Vor Aufnahme in die Zelle muss das HIV an der Zelle andocken. Das Andocken lässt sich durch Wirkstoffe hemmen, die die entsprechenden Strukturen auf der Virushülle blockieren, wie z. B. die Substanz BMS-806 und Zintevir. Andere Wirkstoffe, die derzeit geprüft werden, blockieren für das Andocken notwendige Strukturen auf der Zelloberfläche z. B. das AMD3100, ein sogenannter Korezeptor-CCR4-Antagonist oder auch das SCH-C (CCR5-Antagonist; Strizki et al. 2001).

Nach dem erfolgreichen Andocken wird das Virus in die Zelle aufgenommen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Fusion. Auch dieser Prozess lässt sich durch Arzneistoffe hemmen, und zwar mit sogenannten Fusionshemmern. Der Fusionshemmer T-20 ist bereits in klinischen Studien geprüft worden (Kilby et al. 1998) und hat sich bisher als wirksam und verträglich erwiesen.

Die Entwicklung weiterer Medikamente und Impfstoffe ist angesichts der weltweiten Ausbreitung von HIV/AIDS unverzichtbar.

Für das Einfügen der HIV-Erbanlagen in das Genom der infizierten Zelle ist ein Virus-Enzym namens Integrase erforderlich. Die Integrase wird schon lange als potenzielles Ziel für neue Wirkstoffe gegen das HIV angesehen. Es sind auch bereits Substanzen identifiziert worden, die die Integrase hemmen, doch sind diese von einer klinischen Prüfung noch weit entfernt.

Es besteht begründete Hoffnung, dass in Zukunft Impfstoffe und eine breite Palette innovativer Arzneimittel gegen HIV/AIDS zur Verfügung stehen werden, was angesichts der weltweit weiterhin steigenden Zahl von HIV-infizierten Menschen auch dringend erforderlich ist.

12.7 Literatur und Quellen

Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften (1999) *klinika* 28:310

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. (1985) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871

Chobot-Maciejewska H, Kosicka M, Januszkiewicz A (1968) Results of treatment of pneumocystic pneumonia with pentamidin isethionate and daraprim. *Pediatr Pol* 43:1139-1141

d'Angelo J, Mouscadet JF, Desmaele D, Zouhiri F, Leh H (2001) HIV-1 integrase: the next target for AIDS therapy? *Pathol Biol (Paris)* 49:237-246

De Clercq E (2001) New developments in anti-HIV chemotherapy. *Curr Med Chem* 8:1529-1558

Fauci AS (1999) The AIDS epidemic – considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 341:1046-1050

Francis DP, Gregory T, McElrath MJ, Belshe RB, Gorse GJ, Migasena S, Kitayaporn D, Pitisuttitham P, Matthews T, Schwartz DH, Berman PW (1998) Advancing AIDSVAX to phase 3. Safety, immunogenicity, and plans for phase 3. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14 Suppl 3:S325-331

Gallant JE (2000) Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. *JAMA* 283: 1329-1334

Gnann JW Jr, Barton NH, Whitley RJ (1983) Acyclovir: mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications. *Pharmacotherapy* 3:275-283

Horwitz, JR, Chua J, Noel M (1964) Nucleosides. V. The monomesylates of 1-(2'-deoxy-beta-Deoxyfuranosyl)thymidine. *J Org Chem* 29: 2076

Ivaldy G, Paldy L (1976) Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in infancy. *Natl Cancer Inst Monogr* 43:201-209

Kamps S, Brodt HR, Helm EB (2000) *AIDS 2000*. Steinhäuser Verlag

Keiser P, Nassar N, Kvanli MB, Turner D, Smith JW, Skiest D. (2001) Long-term impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related health care costs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27:14-19

Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw

- GM, Saag MS (1998) Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 4:1302-1307
- Lacey L, Youle M, Trueman P, Staszewski S, Schrappe M, Behrens M (1999) A prospective evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing antiretroviral treatment regimens in HIV infection. *European perspective. Pharmacoeconomics*, 15 Suppl 1:39-53
- Larder BA, Darby G, Richman DD (1989) HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731-1734
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R (1999) Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet*. 1999, 353:863-868
- McDonald CK; Kuritzkes DR (1997) Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Arch Int Med* 157:951-959
- McLeod GX, Hammer SM (1992) Zidovudine: five years later. *Ann Intern Med* 117:487-501
- Meystre-Agostoni G, Dubois-Arber F, Cochand P, Telenti A (2000) Antiretroviral therapies from the patient's perspective. *AIDS Care* 12:717-721
- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S (1985) 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:7096-7100
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD (1998) Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *EuroSIDA Study Group. Lancet* 352:1725-1730
- Moore RD (2000) Cost effectiveness of combination HIV therapy: 3 years later. *Pharmacoeconomics* 17:325-330
- Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Munoz V, Antela A, Dronza F, Navas E, Fortun J, Quereda C, Moreno S (2000) Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antivir Ther* 5:243-248
- Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. *Deutsch-Österreichische Empfehlungen*. (1998) *Dtsch Med Wschr* 123:4-16
- Riedmann K, Müller W (2000): 3. Europäische Konferenz zu Methoden und Ergebnissen sozialwissenschaftlicher AIDS-Forschung. *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 5: 378-384
- Robert Koch-Institut (Hrsg.)(2001) *Epidemiologisches Bulletin* 2001/30

- Robert Koch-Institut (Hrsg.)(2001) Epidemiologisches Bulletin A/2001
- Robert Koch-Institut (Hrsg.)(2001) Epidemiologisches Bulletin B/2001
- Sansone GR, Frengley JD (2000) Impact of HAART on causes of death of persons with late-stage AIDS. *J Urban Health* 77:166-175
- Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut (2002) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. URL: www.gbe-bund.de vom 03.01.2002
- Strizki JM, Xu S, Wagner NE, Wojcik L, Liu J, Hou Y, Endres M, Palani A, Shapiro S, Clader JW, Greenlee WJ, Tagat JR, McCombie S, Cox K, Fawzi AB, Chou CC, Pugliese-Sivo C, Davies L, Moreno ME, Ho DD, Trkola A, Stoddart CA, Moore JP, Reyes GR, Baroudy BM (2001) SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:12718-12723
- UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance (Hrsg.) (2000) Germany. Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted infections. 2000 Update (revised)
- UNAIDS/WHO (Hrsg.) AIDS epidemic update December 2001
- Valenti WM (2001) Treatment adherence improves outcomes and manages costs. *AIDS Read* 11:77-80
- Waalkes TP, Makulu DR (1976) Pharmacologic aspects of pentamidine. *Natl Cancer Inst Monogr* 43:171-177
- Zylka-Menhorn V (2001) Licht am Ende des Tunnels. *Deutsches Ärzteblatt* 98:C2551

13 Immunsuppression bei Organtransplantationen

Durch immunsupprimierende Arzneimittel wird es überhaupt erst möglich, dass lebensrettende Organe an fremde Empfänger gespendet werden können: Nur mit Hilfe dieser Arzneimittel lässt sich die Abstoßung des Spenderorgans verhindern. Neue Arzneimittel wie Ciclosporin verlängern außerdem die Funktionsfähigkeit des Spenderorgans.

- *Organtransplantationen werden heute von einigen spezialisierten Zentren routinemäßig durchgeführt. Sie vermögen insbesondere Patienten im fortgeschrittenen Stadium von Nieren-, Herz- und Lebererkrankungen zu helfen.*
- *Damit eine Organtransplantation erfolgreich ist, müssen mehrere Abläufe perfekt zusammen wirken: die Spende des Organs, die optimale Zuordnung eines passenden Organs zu einem bestimmten Empfänger, der chirurgische Eingriff selbst und die Nachsorge.*
- *Zwar wurden die chirurgischen Techniken zur Organverpflanzung bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelt, ein dauerhaftes Behandlungsergebnis konnte aber erst erreicht werden, nachdem Medikamente zur Verfügung standen, die die Abstoßungsreaktion unterdrückten.*
- *Die Transplantationsmedizin hat einen Stand erreicht, bei dem Operationstechniken und die medikamentöse Therapie der Abstoßung einen hohen Reifegrad erlangt haben. Grenzen werden dieser Therapieform derzeit vor allem dadurch gesetzt, dass Spenderorgane fehlen.*

13.1 Wie funktionieren Organtransplantationen?

Eine Organtransplantation ist heutzutage die Therapie der Wahl bei schwer kranken Menschen, deren chronische Erkrankung so weit fortgeschritten ist, dass ein überlebenswichtiges Organ nicht mehr funktionsfähig oder zerstört ist. Bei einer Transplantation werden gesunde Organe, Teile von Organen, Gewebe oder Zellen eines Verstorbenen bzw. eines lebenden Spenders auf den Patienten übertragen. Ziel dieser Operation ist es, dem Empfänger die Funktion seiner zerstörten Organe wiederzugeben. Die Transplantation hilft, das Leben dieser Menschen zu retten.

Wenn überlebenswichtige Organe versagen, können diese durch Transplantation ersetzt werden.

Beispielsweise galt die dilatative Kardiomyopathie – die fortschreitende Erweiterung der Herzhöhlen und die damit verbundene Schwächung der Herzkraft – noch

vor zwanzig Jahren als unheilbare Krankheit. Die Therapie der Wahl für fortgeschrittene Fälle der dilatativen Kardiomyopathie ist heute die Herztransplantation, die einem so einfachen, wie wirkungsvollen Grundprinzip folgt: dem Ersatz des schwer geschädigten Organs durch ein funktionstüchtiges.

Das Prinzip der Organtransplantation kann heute für Herz, Niere, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber und Teile des Darmes praktiziert werden. Auch Knochenmark und die Hornhaut des Auges sind transplantierbar. Bei solchen Gewebstransplantationen unterscheiden sich Vorbehandlung und Nachsorge allerdings stark von den Organtransplantationen, so dass an dieser Stelle nicht weiter auf sie eingegangen wird.

Für die Organspende gilt in Deutschland die erweiterte Zustimmungsregelung.

Transplantationen setzen voraus, dass Organe zur Übertragung gespendet werden. Bei der Lebendspende stellt dem Patienten ein Verwandter oder ein nahestehender Mensch eine Niere oder Teile der Leber zur Verfügung. Für die Spende von Organen von hirntoten Personen – die sogenannte Leichenspende – gilt in Deutschland die erweiterte Zustimmungsregelung nach dem Transplantationsgesetz (TPG) §§ 3 f.: Die Organentnahme ist nur möglich, wenn

- der Verstorbene zu Lebzeiten der Organentnahme zugestimmt und dies dokumentiert hat oder
- die nächsten Angehörigen dem mutmaßlich letzten Willen des Verstorbenen entsprechend stellvertretend zustimmen.

Organhandel, der meistens die materielle Not von Menschen ausnützt, ist gemäß Transplantationsgesetz in Deutschland verboten.

Die Verpflanzung eines Organs erfordert einen hohen organisatorischen Aufwand.

Alle Patienten, die in Deutschland, Österreich und den Benelux-Ländern auf ein Organ warten, sowie alle Organspenden werden bei der Koordinationsstelle von Eurotransplant in Leiden (Niederlande) gemeldet. Die logistischen Anstrengungen sind enorm, damit das Organ in kürzester Zeit zu dem Krankenhaus gebracht werden kann, in dem es dem Empfänger eingepflanzt wird. Die Operationsverfahren werden heute als Routineeingriffe beherrscht.

Größere Probleme bereitet das Immunsystem des Empfängers. Das Immunsystem bekämpft im Sinne einer körpereigenen Abwehr alle Krankheitserreger, die in den Körper eindringen. Es wendet sich dabei aber auch gegen alle Zellen und Gewebe, die nicht vom eigenen Körper selbst aufgebaut worden sind, somit auch gegen transplantierte Organe. In der Fachsprache heißt das: das Immunsystem stößt das Transplantat ab.

Das Immunsystem wehrt körperfremdes Gewebe ab.

Das Immunsystem erkennt körpereigenes und körperfremdes Material durch vererbte Merkmale an der Oberfläche der Zellen, den sogenannten HLA(Human Leukocyte Antigen)-Merkmalen. Weil Vererbung eine Rolle spielt, ist die Abstoßung relativ gering, wenn ein Organ von einem nahe verwandten Spender übertragen wird. Durch molekularbiologische Testverfahren mit Blut von Spender und Empfänger kann heute bereits vor der eigentlichen Transplantation festgestellt

werden, wie ähnlich sich die Oberflächenmerkmale der Zellen beider Beteiligten sind und wie schwer die Abstoßungsreaktion in etwa ausfallen wird. So vergleicht man die Empfängermerkmale mit den Merkmalen verschiedener Spenderorgane bis die am besten zueinander passende Kombination gefunden ist.

Bei einer Abstoßung reagiert das Immunsystem des Empfängers auf zwei verschiedene Arten:

- Es bildet Antikörper; das sind kleine Eiweißpartikel, die sich an die Zellen des Spenderorgans heften. Sobald die Antikörper an den fremden Zellen „kleben“, lösen sie Reaktionen aus, die das fremde Material auflösen.
- Sogenannte T-Killerzellen greifen das fremde Gewebe an und zersetzen es. Sie entwickeln und vermehren sich aus ruhenden T-Zellen. Damit dieser Entwicklungsprozess stattfinden kann, sind T-Helferzellen und Botenstoffe wie das Interleukin-2 (IL-2) erforderlich.

Je nach Heftigkeit der Reaktion unterscheidet man die akute und die chronische Abstoßungsreaktion. Bei einer akuten Abstoßung verschlechtert sich die Organfunktion schnell, der Patient ist abgeschlagen und hat leichtes Fieber. Demgegenüber ist bei einer chronischen Abstoßung oft nur eine schleichende Abnahme der Organfunktion zu bemerken.

Diese Vorgänge kann man heute mit verschiedenen Medikamenten unterdrücken (s. Abschnitt 13.4). Die Behandlung wird Immunsuppression genannt.

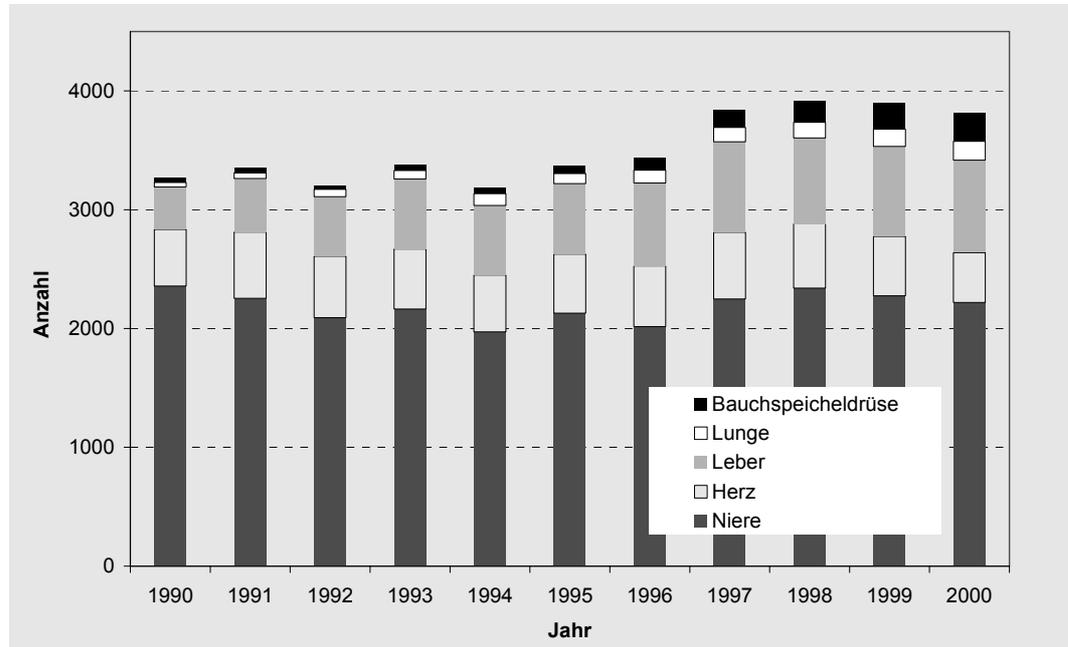
Mit Medikamenten lässt sich die Abstoßungsreaktion unterdrücken.

13.2 Die Bedeutung von Organtransplantationen für die Bevölkerung

Transplantiert wird am häufigsten bei Erkrankungen der Nieren, gefolgt von Herz- und Lebererkrankungen (s. Abbildung 55). Für diese drei Gebiete sowie für weitere, weniger etablierte Transplantationsarten soll im Folgenden erläutert werden, wann, d. h. bei welchen Vorerkrankungen, transplantiert wird, wie häufig diese Transplantationen sind und welche Erwartungen der Organempfänger an das Leben nach dem Eingriff stellen kann.

Am häufigsten werden in Deutschland Niere, Herz und Leber transplantiert.

Abbildung 55: Organtransplantationen in Deutschland 1990 – 2000



Quelle: IGES nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO 2001)

13.2.1 Transplantation bei Erkrankungen der Niere

Die Nierentransplantation ersetzt die künstliche Blutwäsche (Dialyse).

Über die Niere werden Abbauprodukte aus dem Körperstoffwechsel ausgeschieden. Sie hat damit eine überlebenswichtige Funktion. Versagen die Nieren, muss regelmäßig eine künstliche Blutwäsche (Dialyse) durchgeführt werden. Die häufigsten Gründe für die Dialysepflichtigkeit sind Erkrankungen, bei denen das Filtersystem der Nieren zerstört wird (Glomerulonephritiden; 30%), vererbte oder angeborene Nierenkrankheiten (12%), Spätfolgen des Diabetes mellitus (11%) und Entzündungen des Nierengewebes (9%) (Smit et al. 1999).

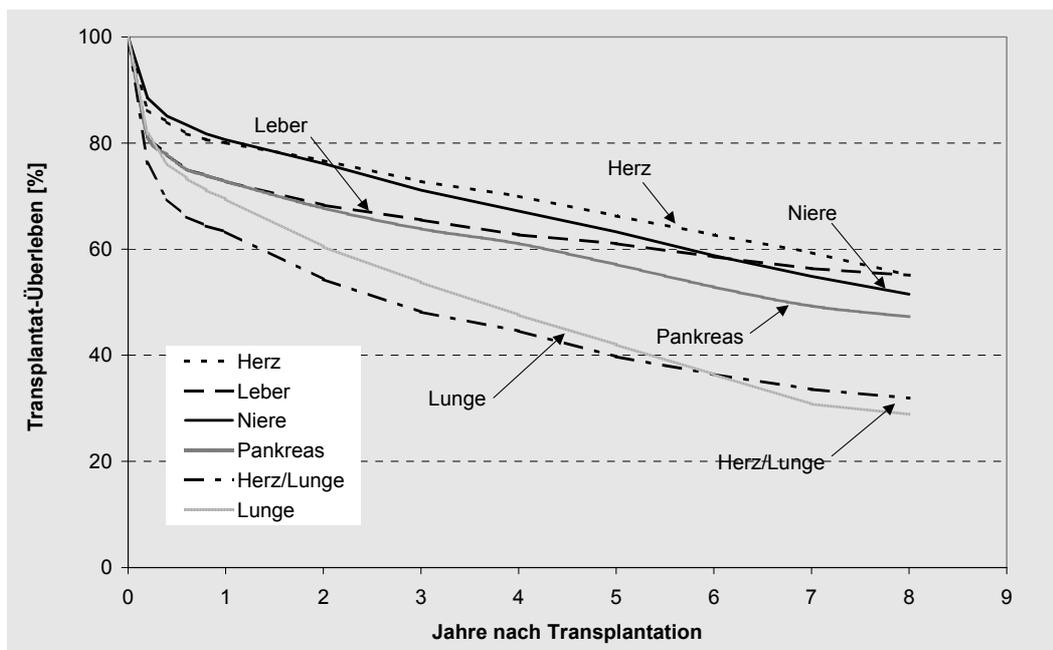
Ca. 54.000 Patienten sind in Deutschland auf die Dialyse angewiesen (Frei & Schober-Halstenberg 2000). Sofern keine weiteren Erkrankungen die Lebenserwartung begrenzen, kommen alle diese Patienten für eine Transplantation in Frage. Eine klare Altersgrenze gibt es nicht. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) schätzt, dass ca. 12.000 dieser 54.000 Patienten auf eine Niere warten. Pro Jahr wird bei etwa 2.200 Patienten eine Nierentransplantation durchgeführt. Die Neuanmeldungen für die Warteliste liegen pro Jahr bei 2.700 bis 3.000, die Warteliste wird also immer länger.

13.2.2 Transplantation bei Erkrankungen des Herzens

Ein Herz wird vor allem denjenigen Patienten transplantiert, die sich im Endstadium einer Herzmuskelerkrankung befinden, bei der das Herz aus verschiedenen Gründen seine ursprüngliche Kraft verloren hat (Kardiomyopathie). Eine Transplantation ist auch die letzte Möglichkeit, wenn nach mehreren „großen“ Herzinfarkten so viel Herzmuskelgewebe verloren gegangen ist, dass die restlichen Teile nicht mehr genug Blut pumpen können. Außerdem sind bestimmte angeborene Herzfehler eine Indikation für eine Herztransplantation.

Seit 1963 sind in Deutschland 6.667 Herzen übertragen worden, jährlich sind es etwa 500 Stück. Könnten alle Patienten, die auf der Warteliste stehen, sofort ein Spenderherz erhalten, wäre die Anzahl durchgeführter Herztransplantationen doppelt so hoch.

Abbildung 56: Überleben des Transplantats bei erstmaligen Transplantationen



Quelle: Collaborative Transplant Study (2001)

Was eine Herztransplantation für die Patienten bedeutet, weisen Zahlen aus den USA von Kaye (1993) und Hosenpud et al. (1998) aus. Sie lassen sich wahrscheinlich auch auf deutsche Verhältnisse übertragen. Vor der Transplantation sind aufgrund der Herzschwäche 95% der Patienten nicht in der Lage, geringste körperliche Tätigkeiten (z. B. aus dem Bett aufstehen) ohne Beschwerden zu verrichten; sogar unter Ruhebedingungen sind 75% der Patienten nicht beschwerdefrei. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation liegt bei 70% (Abbildung

Herztransplantationen ersetzen einen extrem geschwächten Herzmuskel beim Patienten.

56). Von den Überlebenden sind im dritten Jahr nach Operation 95% der Patienten normal körperlich leistungsfähig.

13.2.3 Transplantation bei Erkrankungen der Leber

Wenn die Leber ihre Entgiftungs- und Synthesefunktion nicht mehr wahrnehmen kann, muss eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.

Während die Funktion des Herzens zumindest in Einzelfällen durch eine Maschine – das Kunstherz – übernommen werden kann, gibt es bis heute keinen technischen Ersatz bei Leberversagen. Die Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Entgiftung des Körpers und dem Aufbau von körpereigener Substanz. Körperlicher Verfall, Müdigkeit, geistiger Abbau, die sogenannte hepatische Enzephalopathie, treten bei abnehmender Leberleistung immer deutlicher zu Tage. Als Grunderkrankungen sind vor allem zu nennen: Erkrankungen der Gallenwege (Atresie, primäre biliäre Zirrhose), Entzündungen des Lebergewebes (als Autoimmungeschehen oder bei Hepatitis B/C), angeborene Stoffwechselerkrankungen. Wesentliche Voraussetzung dafür, dass ein Patient für eine Lebertransplantation in Frage kommt, sind die Zuverlässigkeit des Patienten für die regelmäßige Einnahme der immunsuppressiven Medikamente und das Fehlen schwerwiegender Begleiterkrankungen.

Im Jahre 2000 wurden in Deutschland 780 Lebern transplantiert; im gleichen Zeitraum kamen etwa 1.000 Patienten neu auf die Warteliste (DSO 2002). Je nach Allgemeinzustand liegt bei gutartiger Lebererkrankung die Ein-Jahres-Überlebensrate zwischen 70 und 80%; nach 5 Jahren leben noch 60 bis 70% der Patienten (Abbildung 56).

13.2.4 Transplantation bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Derzeit wird eine Bauchspeicheldrüse nur übertragen, wenn gleichzeitig der Ersatz einer Niere notwendig ist.

Eine Transplantation der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) kommt für Diabetiker vom Typ 1 in Frage, deren Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr produziert. Sie sind auf die Insulinzufuhr von außen durch einzelne Injektionen oder eine Insulinpumpe angewiesen. Das Problem dieser Behandlungsverfahren sind die unvermeidlichen Spätschäden, die im Extremfall Nierenversagen oder Erblindung sein können. Während für eine isolierte Bauchspeicheldrüsentransplantation das Verhältnis von Aufwand und Risiko zum Nutzen heute noch ungünstig ist, stellt sich die Situation beim Typ-1-Diabetiker, der zugleich einen Nierenersatz benötigt, günstiger dar: So sind die meisten der 244 Bauchspeicheldrüsen im Jahre 2000 in Kombination mit einer Niere übertragen worden.

Seit 1979 wurden in Deutschland 1.366 Pankreastransplantationen durchgeführt.

Die Zukunft liegt darin, statt der gesamten Bauchspeicheldrüse, die neben dem Insulin vor allem Verdauungssäfte für den Darm produziert, nur die insulinproduzierenden Zellen zu übertragen. Derzeit wird daran gearbeitet, dieses Gewebe durch biotechnologische Materialien zu verkapseln und dadurch vor den immunologischen Abwehrreaktionen zu schützen.

13.2.5 Transplantation bei Erkrankungen der Lunge

Zur Lungentransplantation werden hauptsächlich Patienten angemeldet, die im Endzustand nach chronisch entzündlichen Lungenprozessen mit narbigem Umbau des Lungengerüsts sind (idiopathische pulmonale Fibrose, zystische Fibrose, Mukoviszidose) oder die an einer seltenen Enzym-Mangel-Krankheit leiden (Alpha-1-Antitrypsin-Mangel). Im Jahr 2000 wurden in Deutschland 158 Transplantationen durchgeführt. Aber 270 Patienten wurden neu in die Warteliste eingetragen. Seit 1967 wurden 1.100 Organe übertragen. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 50% (Hosenpud et al. 1998; Abbildung 56).

13.2.6 Transplantation von Darmabschnitten

Patienten mit einem sogenannten Kurzdarmsyndrom konnten bisher nur über Infusionen ernährt werden. Ein zu kurzer Darm, der nicht in der Lage ist, Nahrungsstoffe in ausreichendem Maße aufzunehmen, kann angeboren sein oder entsteht dadurch, dass große Teile des Darmes chirurgisch entfernt werden müssen. Dies kann bei entzündlichen Erkrankungen (Morbus Crohn), Durchblutungsstörungen oder Geschwülsten notwendig sein. Bislang ist diese Art der Transplantation noch relativ selten. Bis Ende 1997 ist sie in Deutschland in insgesamt ca. 300 Fällen durchgeführt worden.

13.3 Historische Entwicklung von Transplantation und Immunsuppression

Die Geschichte der Organtransplantation ist eng verbunden mit der Erforschung des menschlichen Immunsystems. Oft folgten auf neue Erkenntnissen aus der immunologischen Grundlagenforschung die unmittelbare praktische Anwendungen bei immunsuppressiven Medikamenten. Einen Überblick über die wichtigsten Meilensteine in der Geschichte der Transplantationsmedizin gibt Abbildung 57.

Der Siegeszug der Transplantationsmedizin beginnt vor etwa 100 Jahren. Landsteiner entdeckt im Jahre 1902 die Blutgruppen. Dadurch wird die Bluttransfusion, der Prototyp einer Transplantation möglich.

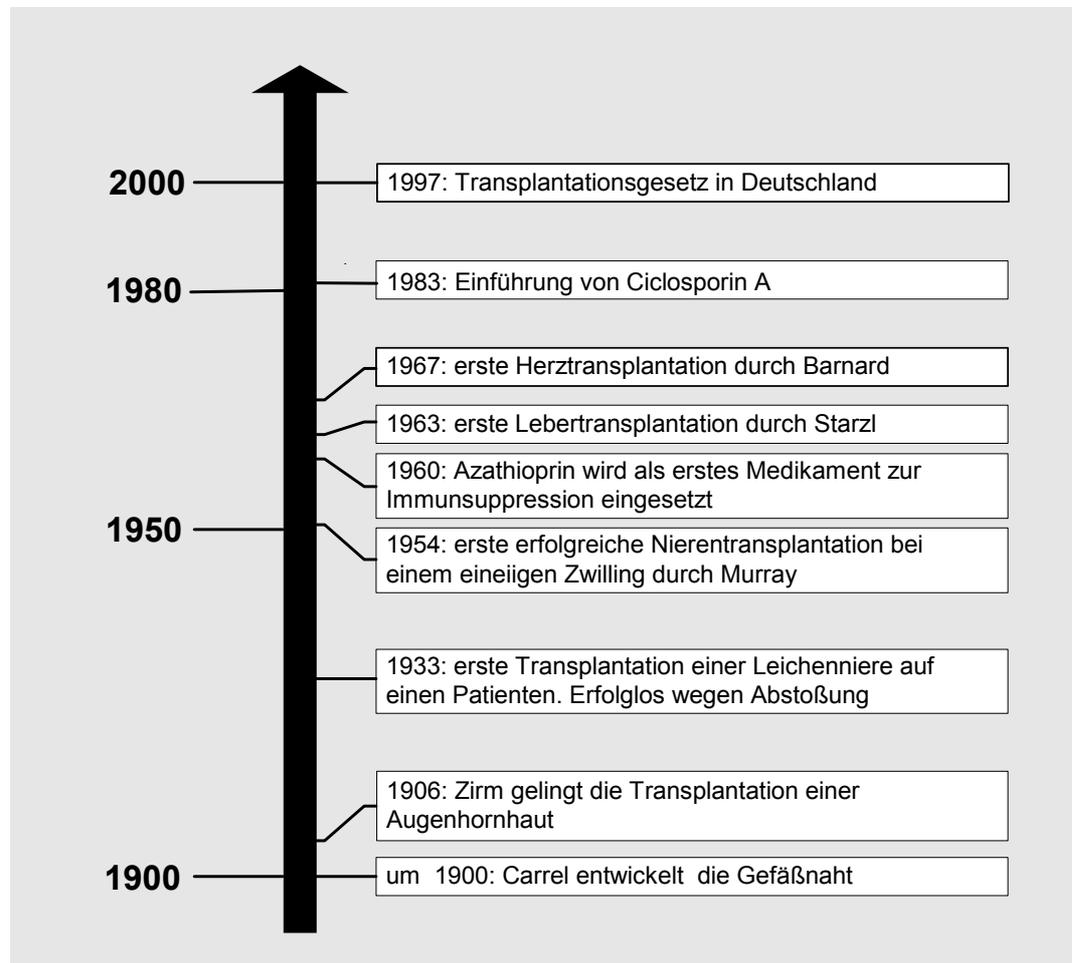
Um 1900 entwickelt Carrel die Gefäßnaht und schafft damit die Voraussetzungen für den chirurgischen Eingriff der Transplantation. In der Folgezeit werden verschiedene Versuche unternommen, Nieren zuerst vom Tier auf den Menschen, 1933 dann zum ersten Mal von einer menschlichen Leiche auf einen Menschen zu übertragen. Um 1950 wird die erste Niere eines lebenden Spenders verpflanzt. All diese Unterfangen scheitern innerhalb von Tagen. Allein die Hornhauttransplantation, zuerst im Jahre 1906 durch den Österreicher Zirm ausgeführt, ist von Anfang an ein Erfolg.

1954 gelingt Murray in Boston die erste Nierentransplantation mit dauerhaftem Erfolg: Er überträgt die Niere eines eineiigen Zwillinges auf seinen Bruder.

Grundlagenforschung wurde direkt in praktische Anwendungen bei immunsuppressiven Medikamenten umgesetzt.

Die Entwicklung der chirurgischen Techniken stand am Anfang der Transplantationsmedizin.

Abbildung 57: Die wichtigsten Meilensteine in der Geschichte der Transplantationsmedizin



Quelle: IGES nach Literaturangaben

Nun setzt eine Entwicklung ein, deren Ziel es ist, das Immunsystem bei der Abstoßungsreaktion zu beeinflussen. Der Pathologe Görgo Schöne hatte schon 1912 die Vermutung geäußert, dass es sich bei der Abstoßung von Transplantaten um einen immunologischen Prozess handle. Erstmals glückt Ende der 50er Jahre die Knochenmarkstransplantation, nachdem vorher die körpereigene Abwehr durch Bestrahlung außer Gefecht gesetzt wurde. Ab 1960 wird Azathioprin eingesetzt. Seit 1963 verbessert man zusätzlich mit Prednison die Behandlungsergebnisse.

Bis zur Einführung von immunsuppressiven Medikamenten waren dauerhafte Erfolge bei Transplantationen selten.

In den folgenden Jahren transplantieren Thomas Starzl zum ersten Mal eine Leber und Christiaan Barnard ein Herz. Die Patienten überleben allerdings nur wenige Wochen. Mit diesen Meilensteinen in der Geschichte der Transplantation setzt auch die öffentliche Diskussion über die Ethik der Organspende ein: Wann ist ein Mensch, dessen Organfunktionen durch Beatmungsgeräte, Schrittmacher, Dialyse und Medikamente aufrecht erhalten werden, als tot anzusehen? Von Seiten der

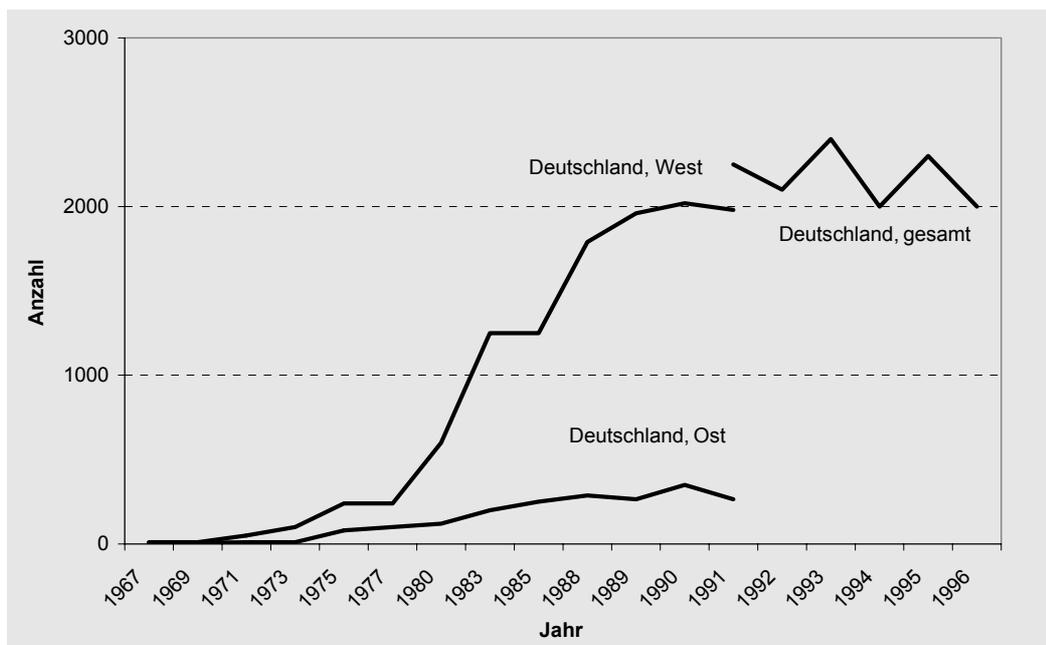
Transplantationsmedizin wird übereinstimmend der Hirntod als die entscheidende Schwelle für den Übergang des Menschen vom Leben in den Tod definiert.

Die Arbeitsgruppe um Rood in Leiden weist die Rolle der vererbten Merkmale an der Oberfläche der Zellen (HLA-Merkmale) für die Annahme eines Transplantats nach. Aus den in Leiden angestoßenen Forschungsfragen entsteht Eurotransplant, eine Stiftung, die für das Gebiet der Benelux-Länder, Deutschland und Österreich die spendete Organe an die passenden Empfänger vermittelt.

Erstmals wird im Jahre 1968 ein gegen Lymphozyten gerichtetes Eiweißmolekül (Anti-Lymphozytenglobulin) eingesetzt. 1970 wird Ciclosporin entdeckt; 1976 beschreibt Jean Borel dessen immunsuppressive Wirkung. In der Folgezeit können die Überlebensraten bei Nieren-, Leber-, Herz- und Pankreastransplantationen wesentlich verbessert werden.

Die Einführung von Ciclosporin kann als eine Voraussetzung für die breite Anwendung der Transplantation gesehen werden.

Abbildung 58: Nierentransplantationen in Deutschland 1976 bis 1996



Quelle: Statistisches Bundesamt nach DSO (1998)

In Deutschland wird 1997 das Transplantationsgesetz (TPG) mit der erweiterten Zustimmungslösung verabschiedet. Die Zahl der Transplantationen, die seit Ende der 60er Jahre stetig zugenommen hat, stagniert seit 1990, weil die Organspendebereitschaft der Bevölkerung nicht mit der Entwicklung der Transplantationsmedizin Schritt hält. Auch die Verabschiedung des Transplantationsgesetzes, das einen klaren rechtlichen Rahmen schafft, erhöht die Bereitschaft zur Organspende nicht (Abbildung 58). Von 100 gemeldeten, potentiell möglichen Organspenden können laut DSO (2001) 55 realisiert werden. In 37 Fällen lehnen die Angehörigen die Spende ab.

13.4 Immunsuppression bei Organtransplantationen: derzeitiger Stand der Therapie

Bei der medikamentösen Immunsuppression sind drei unterschiedliche Behandlungsphasen zu unterscheiden:

- die Basisimmunsuppression (grundlegende Dauertherapie)
- die Induktionsbehandlung (fördert unmittelbar nach Transplantation die Annahme des fremden Organs)
- die Behandlung der akuten Abstoßung.

Tabelle 38: Gängige Therapieschemata zur Immunsuppression bei Transplantation. Die Therapie kann je nach transplantierendem Zentrum und transplantiertem Organ variieren.

Basisimmunsuppression	<p>Grundbausteine sind Prednison und Ciclosporin A</p> <p>Ciclosporin A kann durch Tacrolimus ersetzt werden</p> <p>teilweise wird in der Tripel-Therapie Azathioprin oder Mycophenolsäure hinzugefügt</p>
Induktion	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG) oder • OKT3 / Muromonab-CD3 oder • Daclizumab / Basiliximab
Akute Abstoßung	<ul style="list-style-type: none"> • Stufe 1: Prednison-Stoßbehandlung. • Stufe 2: bei Steroidresistenz ATG. • Stufe 3: Wechsel der Basisimmunsuppression auf Tacrolimus bei erneuter Abstoßung nach ATG-Behandlung

Quelle: IGES nach Largiadèr (1999)

Tabelle 38 zeigt die wichtigsten Behandlungsschemata zu den drei Phasen. Die Frage, welches Organ übertragen wird, und die Praxis eines bestimmten Transplantationszentrums können im Detail zu Abweichungen von diesem Schema führen. Die Grundprinzipien sind jedoch immer dieselben.

Die Basisimmunsuppression ist eine Dauermedikation, die der Patient vom Zeitpunkt der Operation an lebenslänglich einnimmt. Sie dient der Vorbeugung von

Abstoßungsprozessen. Grundbausteine sind heute fast immer Ciclosporin A (siehe Abschnitt 13.5.1) und Prednison.

Prednison ist eine stärkere Form des körpereigenen Hormons Cortisol. Cortisol wird in der Nebennierenrinde produziert. Es wirkt entzündungshemmend und blockiert die Vermehrung der T-Zellen, die eine wesentliche Rolle bei der Abstoßungsreaktion spielen (vgl. Abschnitt 13.1). Bei längerer Einnahme kann es zu Knochenschwund, grünem Star der Augen, Übergewicht und Diabetes kommen, weswegen man sich bemüht, die Dosis so niedrig wie möglich zu halten.

Bei der Tripel-Therapie zur Basisimmunsuppression fügt man Azathioprin oder Mycophenolsäure hinzu. Während Ciclosporin A gezielt die Produktion der T-Zellen drosselt, die eine Unterart der Lymphozyten sind, bremst Azathioprin das Wachstum von Lymphozyten allgemein.

Zur „Induktion“ wird meistens Anti-T-Lymphozyten-Globulin unmittelbar nach der Operation für ein bis zwei Wochen gegeben. Damit kann erreicht werden, dass der Körper das Organ von Anfang an besser aufnimmt. Es treten dadurch weniger akute Abstoßungsreaktionen während der ersten Monate nach Transplantation auf. In den vergangenen Jahren werden immer häufiger OKT3, Daclizumab oder Basiliximab angewendet (siehe Abschnitt 13.5.4).

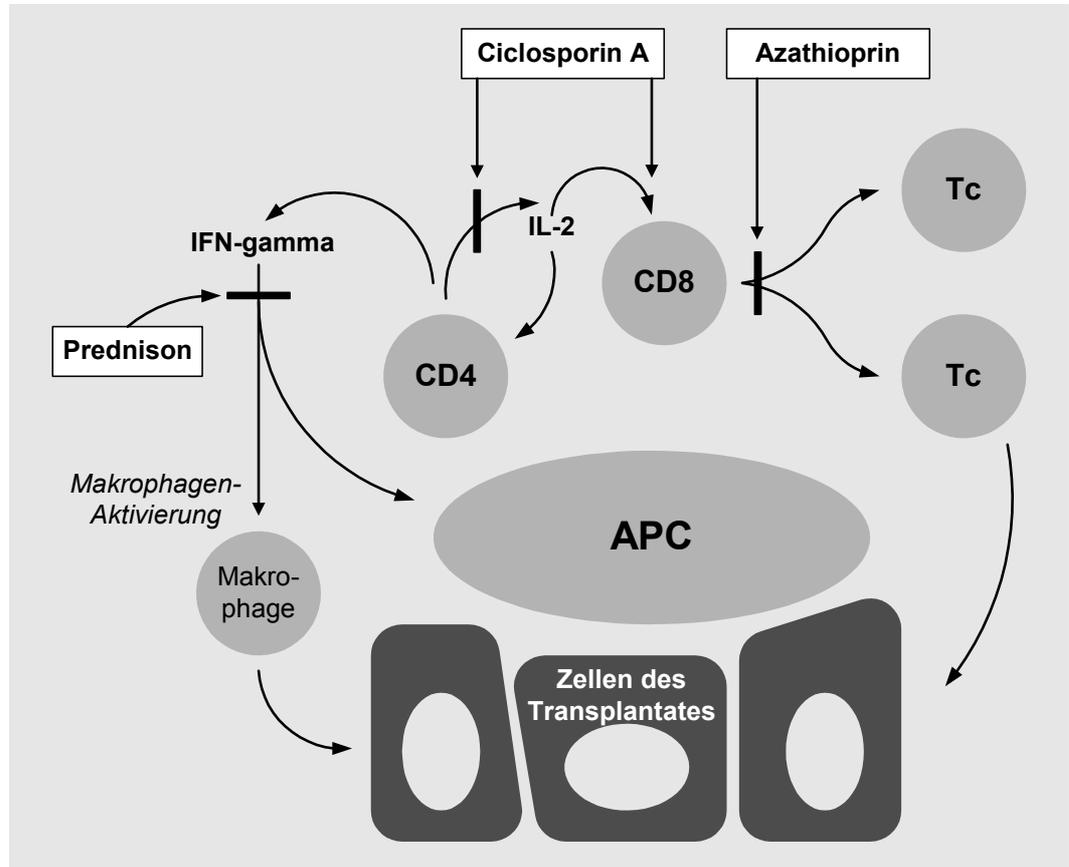
Das Herstellungsprinzip bei Anti-T-Lymphozyten-Globulin ist, dass einem Pferd oder Kaninchen Zellen des menschlichen Lymphsystems gespritzt werden. Das Immunsystem des Tieres reagiert in der uns bereits bekannten Weise: Es bildet Antikörper gegen die fremden Zellen. Das Serum des Kaninchens kann nach einer Reinigung beim Menschen verwendet werden, mit dem Ziel, die menschlichen Lymphozyten abzufangen, wenn sie nach der Operation das Transplantat angreifen.

Trotz dieser vorbeugenden Maßnahmen, also nach Induktionstherapie und unter Basisimmunsuppression, kann es zu akuten Abstoßungsreaktionen kommen. Diese werden mit hohen Dosen Prednison behandelt. Hilft das nicht, so werden entweder ATG oder OKT3 eingesetzt. Als zusätzliche Möglichkeit kann Ciclosporin in der Basisimmunsuppression durch Tacrolimus ersetzt werden.

Vom Zeitpunkt der Transplantation an muss der Patient lebenslang immun-suppressive Medikamente einnehmen.

Die Induktionstherapie unmittelbar nach der Operation verbessert die Annahme des Organs durch den Körper.

Abbildung 59: Wirkmechanismus wichtiger Immunsuppressiva (CD4: T-Helfer-Zelle; CD8: T-Killer-Zelle, nicht ausdifferenziert; APC: antigen-präsentierende Zelle; Tc: reife T-Killer-Zellen, IL-2: Interleukin-2)



Quelle: IGES verändert nach Male, Roitt & Brostoff (1998)

Abbildung 59 gibt einen Überblick über die Angriffsorte der bisher vorgestellten Immunsuppressiva.

Bei zu starker Immunsuppression kommt es gehäuft zu Infektionen.

Eine Kehrseite der Immunsuppressiva ist, dass sie, wie ihr Name schon sagt, die allgemeine Abwehr des Körpers schwächen. Bei zu hoher Dosierung, der Über-Immunsuppression, besteht die Gefahr von Infektionen, vor allem mit dem Zytomegalievirus, einem Erreger, der zu schweren Lungen- und Leberentzündungen führen kann, sowie die Gefahr, dass bösartige Erkrankungen auftreten. Die Arzneimittelforschung geht dieses Problem an, indem sie Medikamente entwickelt, die sich in ihrer Wirkung immer spezifischer auf den Teil des Immunsystems beschränken, der für die Transplantat-Abstoßung ausschlaggebend ist. So wird die Abwehr von Bakterien und Viren weniger geschwächt. Mit diesen Wirkstoffen, die in den zurückliegenden Jahren die immunsuppressive Behandlung wirksamer und besser verträglich gemacht haben, beschäftigt sich der nächste Abschnitt.

13.5 Innovative Arzneimittel bei Organtransplantationen

13.5.1 Ciclosporin A und Tacrolimus

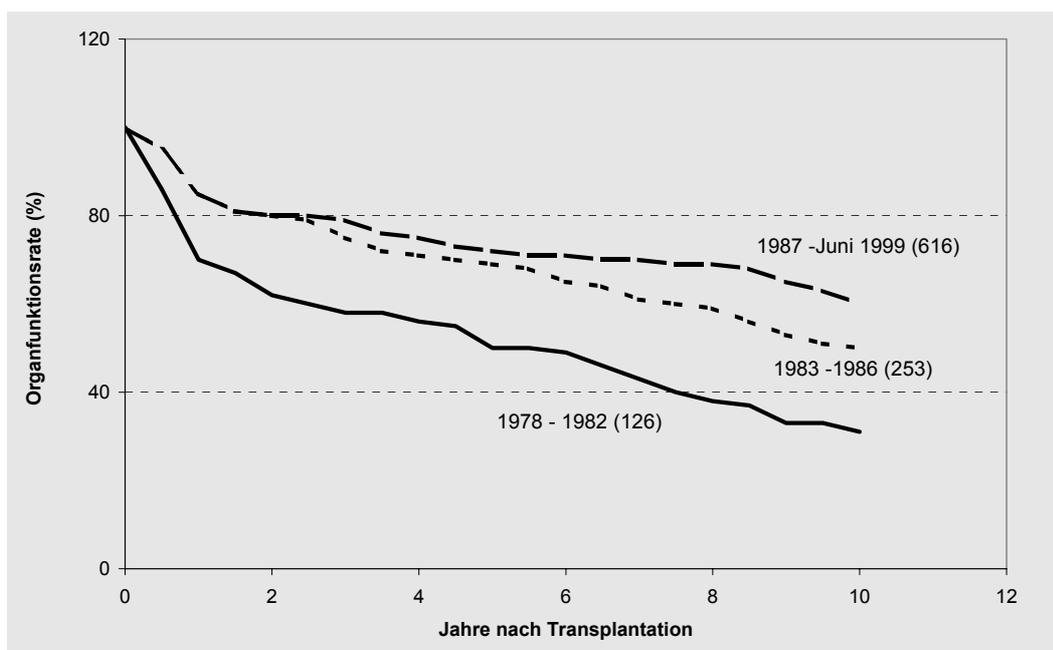
1970 wurde Ciclosporin in einer Bodenprobe entdeckt. Ein Pilz produziert diesen Stoff, um sich gegen andere Pilze zu schützen. Nachdem Jean Francois Borel die immunsuppressiven Eigenschaften der Substanz erforscht hatte, kam sie 1983 auf den Markt.

Ciclosporin wirkt, indem es die Produktion von Interleukin-2 (IL-2) in T-Helferzellen hemmt. Durch das Fehlen von IL-2 reifen die ruhenden T-Zellen nicht zu T-Killerzellen heran. Somit unterdrückt Ciclosporin selektiv die zelluläre Immunantwort. Die Abwehr von Bakterien beeinträchtigt es dagegen in relativ geringem Maße.

Seit seinem Markteintritt gilt Ciclosporin – in Kombination mit Prednison – als Mittel der Wahl zur Basisimmunsuppression. Mit diesem Medikament begann eine neue Epoche in der Transplantationsmedizin. Abbildung 60 zeigt, wie die transplantierten Nieren von nach 1983 transplantierten Patienten, bei denen vermehrt Ciclosporin zum Einsatz kam, deutlich länger funktionsfähig blieben. Ähnliches beschreiben Hauss et al. für die Lebertransplantation (1991).

**Durch Ciclosporin
bleiben die transplan-
tierten Organe länger
funktionsfähig.**

Abbildung 60: Organfunktionsraten in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt bei Nierentransplantierten aus dem Transplantationszentrum Tübingen



Quelle: Verändert nach Fischer-Fröhlich (1997)

Eine Nebenwirkung des Ciclosporins ist die dosisabhängige Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Ihr kommt bei der Nierentransplantation besondere Aufmerksamkeit zu.

Der zweite zur Basis-Immunsuppression dienende Wirkstoff ist Tacrolimus. Er wird ebenfalls von einem Pilz gebildet und ähnelt in Wirkmechanismus und Nebenwirkungsspektrum dem Ciclosporin A. Tacrolimus hemmt die durch T-Killerzellen hervorgerufene Immunantwort. Außerdem blockiert es die Aktivierung der B-Zellen und bremst dadurch die Produktion von Antikörpern. Eine besondere Rolle kommt Tacrolimus als Alternativmedikament zu, wenn es zu wiederholten akuten Abstoßungen unter einer Behandlung mit Ciclosporin gekommen ist.

13.5.2 Mycophenolsäure

Mycophenolsäure drosselt gezielt die Herstellung von bestimmten Bausteinen, die für das Wachstum von T- und B-Lymphozyten notwendig sind. Aufgrund besserer Effektivität hat es Azathioprin weitgehend ersetzt, dem es im Wirkmechanismus ähnelt (Largiadèr 1999). Man verwendet es in der Basis-Immunsuppression nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus und Prednison. Der Vorteil dabei ist, dass Mycophenolat Mofetil im Gegensatz zu Cyclosporin A die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt und nicht zu erhöhten Blutdruckwerten führt. Durch die Kombination von mehreren Immunsuppressiva kann man so deren Dosis insgesamt niedriger zu halten und muss weniger Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

13.5.3 Sirolimus

Sirolimus, seit 2001 zugelassen und ebenfalls das Produkt eines Pilzes, verstärkt die Wirkung von Ciclosporin A und Tacrolimus bei der Basis-immunsuppression. Mit Sirolimus wird es möglich, bei Nierentransplantation nach einigen Monaten Ciclosporin abzusetzen und damit dessen potenziell belastende Wirkung für die Niere zu vermeiden (Klupp et al. 2001). Sirolimus selbst hat bisher keine negativen Wirkungen auf die Nierenfunktion gezeigt.

13.5.4 Immunbiologika

Immunbiologika heißt diese Gruppe von Substanzen, weil körpereigene Substanzen so modifiziert werden, dass sie als Arzneimittel eingesetzt werden können.

Die hier beschriebenen Substanzen sind außerdem gute Beispiele, wie mittels moderner, biotechnologischer und gentechnischer Methoden ein bekanntes Wirkprin-

Mit Immunbiologika setzt die Transplantationsmedizin Medikamente ein, die in Aufbau und Wirkprinzip körpereigenen Stoffen ähneln.

zip, nämlich das des Anti-T-Lymphozytenglobulins (ATG; s. Abschnitt 13.4) stetig weiterentwickelt und verbessert wird.

Muromonab-CD-3 ist ein monoklonaler Antikörper, der an das CD-3-Protein in der Hülle der T-Zelle bindet und damit in die Signalvermittlung zwischen den T-Zellen eingreift. Monoklonal bedeutet, dass er nur gegen ein einziges, nämlich das bei der Immunantwort entscheidende Antigen wirkt. ATG dagegen ist polyklonal, was vereinfacht bedeutet, dass seine Antikörper gegen viele verschiedene Ziele wirken. Man kann sich vorstellen, dass ATG deshalb auch mehr Nebenwirkungen als Muromonab-CD-3 hat. Dieses wird biotechnologisch aus Antikörpern der Maus hergestellt. Zum Einsatz kommt er bei steroidresistenter akuter Abstoßung. Es sollte nur einmal beim selben Patienten angewendet werden, da der Patient danach Antikörper gegen Muromonab bildet.

Genau dieser Nachteil wurde bei Basiliximab mit gentechnologischen Verfahren angegangen. Dieser Antikörper wurde so konstruiert, dass der antigenbindenden Teil, nach wie vor von der Maus stammend, mit einem menschlichen Trägerprotein verbunden wurde. Der Patient bildet nach der ersten Anwendung deutlich weniger Antikörper gegen das Medikament. Basiliximab, das seit 1998 zur Verfügung steht, bindet an den Interleukin-2-Rezeptor und verhindert damit die T-Zell-Proliferation.

Daclizumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor mit etwas anderem Aufbau. Seine Struktur wurde „humanisiert“, was bedeutet, dass der Antikörper nur noch zu 10% der Proteinmasse aus Maus-Aminosäure-Sequenzen besteht. 90% der Proteinmasse repräsentieren menschliche Sequenzen. Es hat 1999 die europäische Zulassung erhalten.

Beide Substanzen werden bei der Induktionstherapie eingesetzt, Studien liegen zur Anwendung bei Nierentransplantation und Lebertransplantation vor. Insgesamt hofft man mit diesen Medikamenten die Zahl der Abstoßungsreaktionen vermindern zu können und mit geringeren Dosen von Prednison in der Dauermedikation auszukommen.

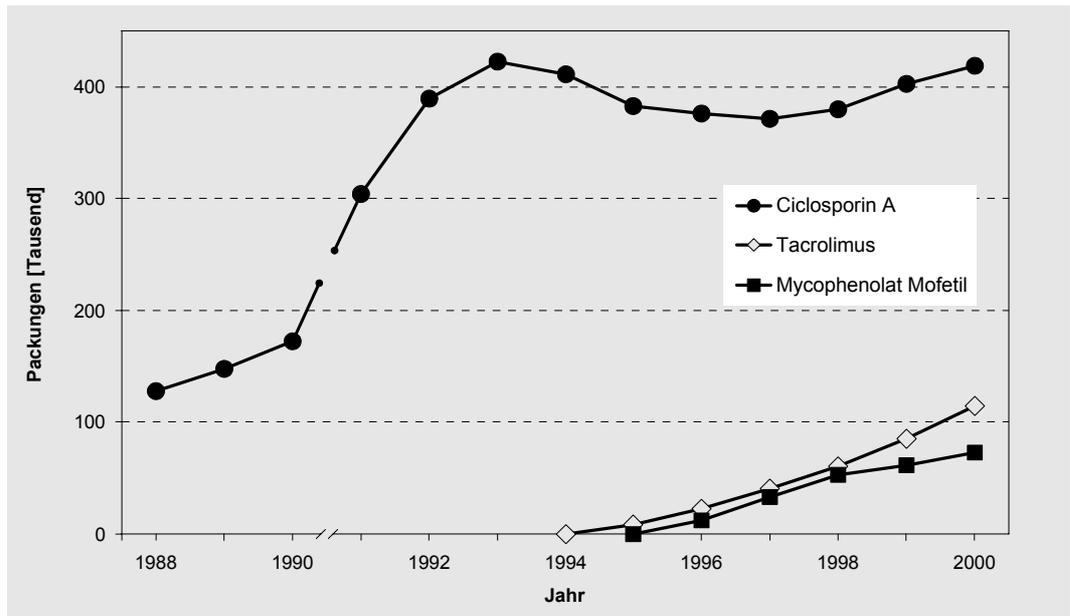
Molekularbiologische und gentechnische Verfahren helfen, Medikamente Schritt um Schritt zu verbessern.

13.6 Nutzen und Kosten innovativer Arzneimittel bei Organtransplantationen

Nachdem ab Mitte der 80er Jahre am Beispiel der Nierentransplantation gezeigt werden konnte, dass transplantierte Organe unter geeigneter immunsuppressiver Therapie deutlich länger funktionsfähig blieben (vgl. Abbildung 60), stiegen die Absatzmengen von Ciclosporin A zu Beginn des zurückliegenden Jahrzehnts sprunghaft in die Höhe. Mit der Markteinführung neuer Substanzen wie Tacrolimus und Mycophenolsäure ging der Absatz von Ciclosporin A zunächst leicht zurück, um ab Ende der 90er Jahre wieder kontinuierlich anzusteigen. Abbildung 61 zeigt nur die Absätze der Medikamente, die in der ambulanten medizinischen

Versorgung eingesetzt werden. Basiliximab und Daclizumab dürften seit ihrer Einführung 1998 bzw. 1999 ebenfalls deutlich steigende Umsätze aufweisen.

Abbildung 61: Abgesetzte Mengen von Ciclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolsäure in den Jahren 1988 bis 2000. Die zugrunde liegenden Daten berücksichtigen den Absatz in den neuen Bundesländern erst seit 1991 (s. a. Kapitel Methoden).



Quelle: IGES nach Angaben des VFA

Die Bewertung von Kosten und Nutzen stellt sich je nach Organ unterschiedlich dar und wird deshalb für die häufigsten Transplantationsarten getrennt beschrieben.

Außer den Kosten der Therapiealternativen muss auch der Wert von Lebensjahren in guter Verfassung berücksichtigt werden.

Die Darstellung möchte sich nicht im Vergleich der Wirksamkeit einzelner Arzneimittel verlieren, sondern den Wert der Transplantation für den Patienten insgesamt erkennbar werden lassen. Von wenigen Einzelfällen abgesehen haben Arzneimittel die Verpflanzung von Organen erst ermöglicht. Der Zugewinn an Lebensqualität durch eine Transplantation ist insofern den chirurgischen Leistungen und der medikamentösen Immunsuppression gleichermaßen zuzuschreiben.

Auch sollte man sich nicht allein von den hohen Beträgen für Eingriff und Nachsorge beeindruckt lassen. Es muss auch die Frage gestellt werden, wie viel uns ein Lebensjahr in guter körperlicher Verfassung wert ist.

13.6.1 Zugewinn an Lebensqualität nach Nierentransplantation

Für gesunde Menschen ist der Alltag eines dialysepflichtigen Nierenkranken kaum vorstellbar. Die meisten Patienten begeben sich dreimal pro Woche in ein Dialysezentrum, in dem sie für rund vier Stunden zur Blutwäsche an eine Apparatur angeschlossen sind. Zwischen diesen Terminen müssen sie eine kochsalz-, phosphat- und kaliumarme Diät einhalten, was unter anderem den Verzicht auf größere Mengen Obst und Gemüse bedeutet. Die Flüssigkeitszufuhr muss ebenfalls eingeschränkt werden. Schwere körperliche Arbeit ist nicht möglich, was je nach erlerntem Beruf Umschulung oder vorzeitige Berentung bedeuten kann. Die jährlichen Kosten für eine ambulante Hämodialyse betragen rund 45.000 Euro (Kupsch et al. 1998).

Dagegen kann ein Nierentransplantierte, wenn keine anderen Erkrankungen zusätzlich zur Niereninsuffizienz bestehen, ein weitgehend normales Leben führen. Er muss allerdings regelmäßig und auf Dauer die immunsuppressiven Medikamente einnehmen, die wie oben beschrieben auch Nebenwirkungen verursachen können. Die Lebenserwartung eines Patienten ist nach Nierentransplantation ungefähr genauso hoch, wie wenn er weiter unter Dialyse gelebt hätte (Greiner 1993). Dazu bringt die Nierentransplantation schon drei Monate nach der Operation einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität mit sich, verglichen mit der Dialyse-Situation in der sich der Patient zuvor befand (Dörning et al. 1995).

Die Transplantation einer Niere wird derzeit in Deutschland mit einer Pauschale von rund 50.000 Euro vergütet (DKG 2001). Die Nachsorge kostet pro Jahr laut Arbeitskreis Organspende ca. 10.000 Euro. Vergleicht man das mit den jährlichen Kosten für eine Dialysebehandlung, so hat sich die Nierentransplantation bereits nach zwei Jahren amortisiert.

13.6.2 Zugewinn an Lebensqualität nach Herztransplantation

Eine Herztransplantation kann nur dann durchgeführt werden, wenn alle anderen therapeutischen Mittel ausgeschöpft sind (Largiadèr 1999). Patienten in diesem Stadium müssen meist täglich eine ganze Reihe von Medikamenten einnehmen. In der Regel liegen mehrere Herzkathetereingriffe hinter ihnen, eventuell auch Operationen an den Herzkranzgefäßen. Trotzdem haben sie bereits bei geringer körperlicher Belastung, etwa bei der Hausarbeit, teilweise sogar in Ruhe Atemnot. An eine Berufsausübung ist nicht zu denken. Immer wieder werden Krankenhauseinweisungen nötig, weil die Pumpleistung des Herzens so gering ist, dass sich Wasser in den Lungen ansammelt.

Durch die Herztransplantation kommt es zu einer so weitgehenden Verbesserung der Leistungsfähigkeit, dass etwa 35% der im Deutschen Herzzentrum Berlin transplantierten Patienten wieder ihrer früheren beruflichen Tätigkeit nachgehen können, weitere 60% ihren Ruhestand aktiv gestalten, zur Schule gehen oder als Hausfrauen tätig sein können (Hummel 1996). Auch der Zugewinn an Lebensjah-

Die Nierentransplantation verbessert die Lebensqualität der Patienten messbar.

Mittelfristig ist die Nierentransplantation kostengünstiger als die Dialyse.

Der Zugewinn an Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowohl nach der Herz- als auch nach der Lebertransplantation ist beträchtlich.

ren ist beträchtlich. Im Deutschem Herzzentrum sind die Überlebensraten nach dem Eingriff innerhalb von drei Jahren um 30 bis 50% günstiger als unter optimaler medikamentöser Behandlung ohne Transplantation.

Die pauschale Vergütung für die Transplantation liegt derzeit bei etwa 31.500 Euro (DKG 2001), die jährlichen Kosten für die Nachsorge bei 12.500 Euro. Diesen Beträgen wären die Kosten für die Behandlung eines schwerstkranken Herzpatienten und der Wert der durch die Transplantation gewonnenen Lebensqualität gegenüberzustellen. Eine aktuelle Studie zu dieser Thematik fehlt für Deutschland.

13.6.3 Zugewinn an Lebensqualität nach Lebertransplantation

Die Transplantation einer Leber ist gegenüber der Transplantation einer Niere oder eines Herzens deutlich komplizierter. Besonders die ersten Jahre nach der Operation sind kritischer als bei den anderen beiden Organsystemen. Trotzdem wird der Zugewinn an Lebensqualität als „enorm“ beschrieben (Pennington 1989).

Die pauschale Vergütung für die Transplantation liegt derzeit je nachdem, ob es sich um ein Organ eines Verstorbenen oder eine Lebendspende handelt, zwischen 85.000 und 102.500 Euro (DKG 2001).

13.7 Perspektiven für die Zukunft

Für die Zukunft liegt die Aufgabe der Forschung in der Entwicklung wirksamerer und zugleich nebenwirkungsärmere Immunsuppressiva.

Der heutige Stand der Transplantationsmedizin lässt sich etwa folgendermaßen charakterisieren:

- Es handelt sich um ein sehr komplexes, aufwändiges Therapieverfahren, das aber mittlerweile in den Transplantationszentren zu einer Routinemaßnahme geworden ist, insbesondere was die Transplantation von Niere, Herz und Leber angeht.
- Der Nutzen für die Patienten ist in den drei genannten Indikationen besonders deutlich, insbesondere wenn man den Zugewinn an Lebensqualität betrachtet. Teilweise verlängert sich durch Transplantation die Lebenserwartung des Patienten. Die Nierentransplantation ist zudem kostengünstiger als eine lebenslange Dialysebehandlung.
- Einer breiteren Anwendung von Transplantationen für alle dafür in Frage kommenden Patienten steht der Mangel an Spenderorganen entgegen.

In dieser Situation ist es Ziel der Arzneimittelforschung durch verbesserte immunsuppressive Medikamente die Funktion der verpflanzten Organe so lange wie möglich zu erhalten. Je effektiver Abstoßungsreaktionen verhindert werden können, desto länger bleibt das gespendete Organ im Patienten funktionsfähig. Dabei

ist es wichtig, möglichst selektiv in das Abwehrsystem des Körpers einzugreifen, damit bakterielle und virale Entzündungen und andere Nebenwirkungen nicht überhand nehmen. Insgesamt geht es also darum, noch effektivere und nebenwirkungsärmere Immunsuppressiva zu entwickeln. Die unten vorgestellten Stoffe sind Beispiele aus einer Reihe von Medikamenten, die gerade neu auf den Markt gekommen oder derzeit in Entwicklung sind.

Sirolimus, 2001 zugelassen, wurde bereits in Abschnitt 13.5.3 erwähnt. In den nächsten Jahre werden sicher noch wichtige Ergebnisse aus Studien mit diesem Medikament vorgestellt.

Everolimus ist ein künstlich hergestellter Abkömmling von Sirolimus, der vom Körper leichter aufgenommen wird.

FTY-720 ist ein Kürzel für einen Wirkstoff mit neuem therapeutischem Prinzip: die Freisetzung von Lymphozyten aus den Lymphknoten wird gehemmt (Pinschewer et al. 2000).

Andere Forschungswege versuchen, am Organmangel anzusetzen. In diesem Zusammenhang verdient das Stichwort „Xenotransplantation“ Erwähnung. Während bisher allein von der Verpflanzung menschlicher Organe die Rede war, bemüht sich die Xenotransplantation (griechisch xenos = fremd), Organe von Tieren nutzbar zu machen. So werden Herzklappen von Schweinen bereits mit Erfolg eingesetzt. Zentrales Problem bleibt auch hier die Abstoßungsreaktion. Viele Hoffnungen werden in die Entwicklung von Schweinenieren gesetzt, die gentechnologisch der menschlichen Niere angeglichen werden.

Noch weiter in der Zukunft, aber zur Zeit viel diskutiert, liegt der Einsatz von Stammzellen, embryonalen oder adulten (erwachsenen). Es wird angenommen, dass Stammzellen die Fähigkeit haben, sich aus wenigen, undifferenzierten Zellen zu einem neuen, vollständigen Organ zu entwickeln. Embryonale Stammzellen würden aus Zelllinien gewonnen, die nicht vom Organempfänger stammen. Ein aus ihnen gezüchtetes Organ würde also auch eine Abstoßungsreaktion hervorrufen. Adulte Stammzellen stammen vom Organempfänger selbst und wären abstoßungsfrei. Allerdings ist noch ungewiss, wie wachstums- und entwicklungsfähig adulte Stammzellen sind.

Sowohl die Xenotransplantation als auch die Transplantation von Organen, die aus Stammzellen gewonnen wurden, ist heute noch Zukunftsmusik. Bis zur Verwirklichung dieser Ideen werden vermutlich noch Jahre bis Jahrzehnte vergehen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass die moderne Arzneimitteltherapie dabei eine ebenso wichtige Rolle spielen wird wie in der aktuellen Transplantationsmedizin.

13.8 Literatur und Quellen

Collaborative Transplant Study (2001) <http://www.ctstransplant.org/>

Deutsche Stiftung Organtransplantation (2000) Organspende und Transplantation in Deutschland 2000. Jahresbericht der DSO. Neu-Isenburg

Deutsche Stiftung Organtransplantation (2001) Zahlen und Daten. Organspende. URL: www.dso.de

Deutsche Krankenhausgesellschaft (2001) Bundesweiter Entgeltkatalog für Fallpauschalen und Sonderentgelte nach § 17 Abs. 2a KHG. Düsseldorf

Dörning H, Grobe T, Schwartz FW (1995) Veränderungen in der Lebensqualität durch Nierentransplantation. *Gesundheitswesen* 57:549-550

European Best Practice Guidelines for renal transplantation (2000) *Nephrology Dialysis Transplantation* 15 (Suppl. 7)

Evans RW, Nanninen DL, Overcast TD et al. (1984) The national heart transplantation study: final report. Battelle Human Affairs Research Centers, Seattle

Fischer-Fröhlich CL (1997) Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland aus medizinischer Sicht - eine Bestandsaufnahme. In: Baacke E, Ruprecht G, Schenk E (Hrsg.) Organentnahme und Transplantation im Spannungsfeld zwischen Ethik und Gesetz. Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg. Bad Urach & Stuttgart

Forum Organtransplantation (2000) Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland. URL: organspende.solution.de/orgatrans/products.htm

Frei U, Schober-Halstenberg J (2000) Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2000. QuaSi-Niere gGmbH, Berlin.

Greiner, Wolfgang (1993) Wirtschaftliche Aspekte des Transplantationswesens und der Organspende. Diskussionspapier des Instituts für Versicherungsbetriebslehre, Hannover

Hauss J, Gubernatis G, Pichlmayr R (1990) Chirurgische Aspekte der Organtransplantation: Spezielle Gesichtspunkte der Operationsindikation, der Transplantationsergebnisse und der Organspende. In: Hiersche HD, Hirsch G, Graf-Baumann T (Hrsg.) Rechtliche Fragen der Organtransplantation. Berlin

Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Fiol B, Boucek M, Novick R (1998) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Fifteenth Official Report. *J Heart Lung Transplant* 17:656-668

Hummel M (1996) Der Patient nach thorakaler Organtransplantation. Vortrag auf dem Pflegekongress November 1996 im Deutschen Herzzentrum Berlin

- Interessengemeinschaft Organtransplantierte Patienten e. V. (2001) Die Geschichte der Transplantation. URL: www.iop-berlin.de
- Kaye MP (1993) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Tenth official report 1992. *J Heart Lung Transplant* 12:541-548
- Klupp J et al. (2001) mTOR-Inhibitoren. Eine neue Klasse von Immunsuppressiva. *Arzneimitteltherapie* 19:209-218
- Kupsch S, Kern AO, Hallauer JF (1998) Versorgung von Patienten mit Nierenersatztherapie in Deutschland. Epidemiologische, medizinische und ökonomische Aspekte von Dialyse und Transplantation. Schriftenreihe des Instituts für Gesundheits-System-Forschung Kiel, Bd. 66. Würzburg: Triltsch
- Largiadèr F (Hrsg.) (1999) *Checkliste Organtransplantation. Checklisten der aktuellen Medizin.* 2., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart & New York: Georg Thieme Verlag 1999
- Male D, Roitt I, Brostoff J (1998) *Immunology.* 5th edition. Philadelphia
- Opelz G (1992) Collaborative Transplant Study – 10 Year Report. *Transplantation Proceedings* 24:2342-2355
- Opelz G (1996) Ergebnisse der Nierentransplantation. *Bay Int* 16:10-12
- Opelz G (2000) for the Collaborative Transplant Study: Factors influencing long-term graft loss. *Transplant Proc* 32:647-649
- Pennington JR (1989) Quality of life following liver transplantation. *Transplant Proc* 21:3514-3516
- Pinschewer D, Ochsenbeing AF, Odermatt B et al. (2000) FTY720 immunosuppression inhibits effector T-cell peripheral homing without affecting induction, expansion and memory. *J Immunol* 164:5761-5770
- Smit H, Sasse R, Molzahn M, Schulin B (1999) *Organspende und Transplantation in Deutschland 1998.* Deutsche Stiftung Organtransplantation (Hrsg.), Deutsche Stiftung Organtransplantation, Neu-Isenburg
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) *Gesundheitsbericht für Deutschland (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).* Stuttgart: Metzler-Poeschel 1998

14 Methodischer Anhang

Dem Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) wurde vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) der Auftrag erteilt, einen Bericht in Form eines Readers zu erstellen, der sich der Frage widmet, welche Bedeutung innovative Arzneimittel für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland haben.

14.1 Allgemeine Methodik

Die in diesem Reader enthaltenen Informationen entstammen allgemein zugänglichen Quellen (z. B. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, WHO, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Tumorzentrum München u. v. a.) der medizinischen und sonstigen Fachliteratur sowie einschlägigen Lehrbüchern. Literaturrecherchen wurden überwiegend mit Hilfe von Medline durchgeführt.

Der Reader erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Aus verschiedenen Gründen (bspw. Komplexität, Fehlen geeigneter Untersuchungen, zu große Fülle an Material) können die dargelegten Sachverhalte nur exemplarischen Charakter haben.

14.2 Abgesetzte Verpackungseinheiten innovativer Arzneimittel

Zur Darstellung des Absatzes innovativer Arzneimittel wurden vom VFA die im Folgenden genannten Daten zu abgesetzten jährlichen Verpackungsmengen der genannten Wirkstoffgruppen (Zeitraum 1988 bis einschließlich 2000) aus der IMS-Datenbank abgefragt und IGES zur Verfügung gestellt: Für den Zeitraum von 1988 bis einschließlich 1990 umfassen die Daten nur Angaben aus den alten Bundesländern. Ab dem Jahr 1991 gelten die Daten für das gesamte Bundesgebiet. Um dies zu verdeutlichen, wurden die Kurven zur Darstellung der Absatzzahlen für den Zeitraum zwischen 1990 und 1991 unterbrochen.

Der Begriff innovatives Arzneimittel wurde entsprechend der Definition des VFA verwendet³⁶, wenn Arzneimittel

- „eine neue, bislang therapeutisch nicht genutzte Substanz einer Wirkstoffklasse enthalten (zum Beispiel einen Wirkstoff gegen Alzheimer Demenz oder gegen renale Anämie bei Dialysepatienten),
- einen weiterentwickelten Wirkstoff enthalten, der gegenüber der Muttersubstanz eine spezifischere Wirkung, geringere Nebenwirkungen und/oder verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweist (zum Beispiel ein neues Antibiotikum mit breiterem Wirkspektrum),
- einen bereits therapeutisch genutzten Wirkstoff für ein neues Anwendungsgebiet einsetzen (zum Beispiel Tretinoin, eine Substanz zur Behandlung der Akne, in der Krebstherapie),
- einen bereits therapeutisch genutzten Wirkstoff in einem höheren Reinheitsgrad enthalten, wie etwa gentechnisch hergestellte Arzneimittel (bspw. zur Vermeidung von allergischen Reaktionen durch gentechnisch hergestellte Insuline oder zur Vermeidung von viralen/bakteriellen Infektionen durch gentechnisch hergestellten Faktor VIII bei der Bluterkrankheit),
- einen Wirkstoff in einer zu den bislang verfügbaren Darreichungsformen nicht vergleichbaren Applikationsform einsetzen (Depotimplantate gegen Prostatakrebs ermöglichen statt täglicher Einnahme des Wirkstoffs eine monatliche Applikation), oder
- Stoffe in einer neuen, therapeutisch zweckmäßigen Kombination enthalten (zum Beispiel fixe Kombination zweier antiviraler Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion).“

Für manche Indikationen erschien es sinnvoll, auch den Verlauf der Verordnungen älterer Wirkstoffe im Vergleich zu den innovativen Wirkstoffgruppen darzustellen.

In manchen Wirkstoffgruppen sind nicht alle Wirkstoffe für die besprochene Indikation zugelassen (beispielsweise ist der ACE-Hemmer Moexipril nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen). Zur Darstellung

³⁶ Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) (1998) Innovation – Der Schlüssel zum Erfolg. Innovationskraft der Forschenden Arzneimittelhersteller am Standort Deutschland. S. 4-5

der Verordnungszahlen wurden – wenn möglich - nur Wirkstoffe bzw. Produkte einbezogen, die für die entsprechende Indikation zugelassen sind. Zur Klärung der Indikation wurden die in der Roten Liste 2001 oder im Gelbe Liste Pharmindex 2002 (Online-Version) unter „Anwendung“ gemachten Angaben herangezogen. Zur Zuordnung von Wirkstoffen zu Produkten diente ebenfalls die Rote Liste 2001 oder der Gelbe Liste Pharmindex 2002 (Online-Version).

14.2.1 Herzinsuffizienz

Daten zu verordneten Verpackungseinheiten folgender Gruppen standen zur Verfügung:

- Die Gruppe „ACE-Hemmer“ wurde gebildet aus der ATC4-Gruppe (IMS) C9A0 „ACE-Hemmer, rein“, bis auf Produkte, die nicht für die Indikation Herzinsuffizienz zugelassene ACE-Hemmer enthalten (L-midapril, Cilazapril, Moexipril und Spirapril).
- Die Gruppe „Beta-Blocker“ besteht aus Produkten, die für die Indikation Herzinsuffizienz zugelassene Beta-Blocker enthalten (Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol; nur Monopräparate, keine Kombinationen).
- Die Gruppe „Aldosteron-Antagonisten“ enthält Produkte (Monopräparate, keine Kombinationen) mit den Wirkstoffen Spironolacton und Kalium-Canrenoat.
- Die Gruppe „AT-Antagonisten (Losartan)“ enthält Produkte mit dem Wirkstoff Losartan.

14.2.2 Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Es standen Daten zur Verfügung von:

- ATC4-Gruppe (IMS) B1B2: Fraktionierte Heparine
- Produkten mit den Wirkstoffen Lepirudin und Desirudin.

Die ATC-Gruppe und die Produkte wurden zu einer Gruppe summiert.

14.2.3 Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür (Peptisches Ulkus, Ulkuskrankheit)

Die Daten zu verordneten Verpackungseinheiten für folgende ATC4-Gruppen (IMS) standen zur Verfügung und wurden als entsprechende Gruppen dargestellt.

- A2B1: H₂-Antagonisten
- A2B2: Protonenpumpeninhibitoren
- A2B3: Prostaglandin-Ulkustherapeutika.

14.2.4 Insulinpflichtiger Diabetes

Zur Verfügung standen die Verordnungsdaten folgender ATC4-Gruppen (IMS):

- A10D0: Insuline tierischen Ursprungs
- A10E0: Insulinzubehör

Außerdem standen Verordnungsdaten zu den Produkten zur Verfügung, die

- Humaninsulin enthalten und
- die Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart sowie Insulin glargin enthalten.

14.2.5 Migräne

Für den Zeitraum 1988 bis 1997 standen Daten zu folgender ATC4-Gruppe (IMS) zur Verfügung:

- N2C0: Migränemittel.

Diese wurde getrennt in die Gruppe der Triptane mit den Wirkstoffen Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan sowie die Gruppe der „Sonstigen Migränemittel“.

Für den Zeitraum 1998 bis 2000 standen Daten zu folgenden ATC4-Gruppen (IMS) zur Verfügung:

- N2C9: Sonstige Migränemittel
- N2C1: Triptane

Für die Indikation „Migräne“ erschien es sinnvoll, den zeitlichen Verlauf der Verordnungen der Triptane im Vergleich zu denen der sonstigen Migränemittel darzustellen.

14.2.6 Multiple Sklerose

Zur Darstellung der verordneten Packungseinheiten innovativer Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose wurden nur Beta-Interferone berücksichtigt. Auf die Darstellung von Verordnungen, die Produkte mit den Wirkstoffen Kortikoide, Azathioprin, Mitoxantron, Cyclophosphamid und Immunglobuline betreffen, wurde verzichtet, weil diese Arzneimittel auch bei sehr vielen anderen Erkrankungen zur Anwendung kommen. Ihre Verordnung korrespondiert daher nicht mit der Anwendung bei Multipler Sklerose.

Für die Darstellung standen Daten zum Absatz von Beta-Interferonen zur Verfügung, die zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen sind.

14.2.7 Depression

Bei der Indikation Depression erschien es ebenfalls sinnvoll, die Verordnungen der innovativen Arzneimittelgruppe SSRI und des innovativen Wirkstoffs Moclobemid im Vergleich zu allen anderen Antidepressiva darzustellen (überwiegend trizyklische Antidepressiva).

Es standen Verordnungsdaten zur ATC4-Gruppe (IMS) N6A0 (Antidepressiva) zur Verfügung. Diese wurde aufgeteilt in die Gruppen:

- „SSRI“ (Wirkstoffe Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin)
- „MAO-Hemmer“ (Wirkstoff Moclobemid)
- „Übrige Antidepressiva“ (alle übrigen Wirkstoffe)

14.2.8 Kindliche Leukämien

Für diese Indikation wurden keine Daten angefordert, weil

keines der bei kindlichen Leukämien eingesetzten Zytostatika spezifisch für diese Indikation ist, sondern alle Zytostatika auch bei anderen Krebserkrankungen Verwendung finden,

zudem die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen kindlicher Leukämien mit etwa 600 pro Jahr nur einen geringen Teil an allen Krebserkrankungen ausmacht

und daher die Verordnungen der bei kindlichen Leukämien verwendeten Zytostatika nicht mit dem Einsatz dieser Arzneimittel bei dieser Erkrankung korreliert.

14.2.9 Brustkrebs (Mammakarzinom)

Es standen Daten zu Produkten mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung, die zu den angegebenen Gruppen summiert wurden:

- Gruppe Antikörper: Trastuzumab
- Gruppe Aromatase-Hemmer: Letrozol, Anastrozol, Exemestan
- Gruppe Taxane: Paclitaxel, Docetaxel
- Gruppe GnRH-Analoga: Leuprorelin, Goserelin. Es wurden die Produkte berücksichtigt, die für die Indikation Mammakarzinom zugelassen sind.
- Gruppe Antiöstrogene: ATC4-Gruppe (IMS) L2B1 (Zytostatische Antiöstrogene)

14.2.10 HIV-Infektion und AIDS

Für den Zeitraum 1988 bis 1997 standen die Daten folgender ATC4-Gruppe (IMS) incl. aller Produkte zur Verfügung:

- J5C0: Virostatika gegen HIV

Diese bildeten die Gruppe der „Antiretroviralen Medikamente“.

Für den Zeitraum 1998 bis 2000 standen die Daten folgender ATC4-Gruppen (IMS) incl. aller Produkte zur Verfügung:

- J5C1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer
- J5C3 Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer
- J5C2 Proteasehemmer

Diese wurden summiert zur Gruppe „Antiretrovirale Medikamente“.

14.2.11 Immunsuppression bei Organtransplantation

Für diese Indikation standen Daten zu verordneten Verpackungseinheiten von Produkten mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolat.

Welche Bedeutung haben innovative Arzneimittel für die Gesundheit der Bevölkerung in den vergangenen 20 bis 30 Jahren erlangt?

In der Diskussion um neue Arzneimittel wird manchmal bestritten, dass sie wesentlich zum Fortschritt in der Behandlung von Erkrankungen beitragen. Der Reader liefert eine Bestandsaufnahme der aktuellen Situation für Deutschland am Beispiel von elf ausgewählten Indikationsgebieten, in denen die therapeutische Bedeutung von innovativen Arzneimitteln besonders erkennbar geworden ist. Die Darstellung konzentriert sich auf die gesundheitlich-medizinischen Aspekte des Themas sowie auf den Stellenwert, den Arzneimittelinnovationen für den individuellen Patienten konkret erlangen können.

<http://www.iges.de>