Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 11
November 2004

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

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

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

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

Gelistet in:
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Citius, fortius, altius: Kardiologen in Olympiaform **321**

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Martin Vogel und Jürgen K. Rockstroh, Bonn
Atazanavir **322**
Neuer Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infizierten

Übersichten

Ludwin Ley und Thomas Herdegen, Kiel
Neuroprotektive Therapien für neurodegenerative Erkrankungen **328**

Ulrich Dührsen, Essen
Erythropoetin in der Onkologie **336**

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien **342**
Menopause: Estrogensubstitution nach Hysterektomie erhöht das Schlaganfallrisiko
CAPRIE-Studie: Symptomatische Arteriosklerose in der Anamnese erhöht den Nutzen von Clopidogrel
Koronarstents: Keine Folsäure-Therapie nach Stentimplantation
CSE-Hemmer: Simvastatin zur Schlaganfallprävention

Therapiehinweise **345**
Mammakarzinom: Erweiterete adjuvante Therapie mit Letrozol
Schlaganfall: Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten als Mono- oder Kombinationstherapie
Schlaganfall-Sekundärprävention: ASS plus Dipyridamol verhindert die meisten Schlaganfälle
Polycythaemia vera: Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure als Orphan-Drug
TNF-α-Antagonisten: Etanercept bei Psoriasisarthritis und Psoriasis
Biologicals: Efalizumab in der Psoriasis-Therapie

Citius, fortius, altius: Kardiologen in Olympiaform

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

Dabei sein ist alles! Entsprechend dieses olympischen Mottos hatten sich über 20 000 Kardiologen aus der ganzen Welt Ende August/Anfang September 2004 zum europäischen Kardiologenkongress in München versammelt. Geboten wurde eine umfassende Leistungsschau, die alle Facetten dieses Fachgebiets umfasste: Wer vieles bringt, wird manchem etwas bieten, und jeder geht zufrieden aus dem Haus!

Vergeben wurde jedoch nur eine Goldmedaille, und zwar an den irischen Gesundheitsminister in Anerkennung seines besonderen Engagements bei der Prävention; denn Irland hat als erstes europäisches Land Ende März 2004 ein generelles Rauchverbot an allen Arbeitsplätzen und auch in Nachtbars und Restaurants erlassen. Deutschland ist bei der Prävention sicher noch lange nicht medaillenreif.

Citius, fortius, altius – schneller, weiter, höher: Diese olympische Maxime gilt auch für den Fortschritt in der Kardiologie. Schnelligkeit ist insbesondere bei der Behandlung des ST-Hebungsinfarkts angezeigt; denn hier beginnt immer ein Wettlauf mit der Zeit. Eindeutiger Sieger im Wettstreit um die optimale Therapie ist unbestritten die Sofort-PTCA, vorausgesetzt der Eingriff kann innerhalb von 90 Minuten nach der Aufnahme durchgeführt werden.

Weiter gekommen ist man bei der Zelltransplantation, mit der man die Infarktnarbe mit neuem Herzmuskelgewebe zu ersetzen versucht. Doch die Fortschritte sind „babysteps“ – klein, unsicher und von Rückschlägen nicht verschont. Auch bei der Prävention sind weitere neue Perspektiven in Sicht, zum Beispiel die Substanz Rimonabant, die in das Endocannabinoid-System eingreift und zugleich Übergewicht, Nicotinsucht und Stoffwechselparameter günstig beeinflussen soll. Ob die Wunderpille das hält, was sie verspricht, wird sich erst zeigen müssen.

Höher werden sicherlich die Kosten steigen; denn bei der zur Zeit kränkelnden Volkswirtschaft in Deutschland muss schon die Frage erlaubt sein: Wer soll das bezahlen? Allein die breite Anwendung beschichteter Stents und die Implantation eines automatischen Defibrillators bei allen dafür in Frage kommenden Patienten dürfte Unsummen verschlingen. Doch den Fortschritt einfach zu verbieten, da er nicht mehr bezahlbar ist, geht ja auch nicht. Das Gespenst der Rationierung, also einer Zweiklassenmedizin, steht im Raum, auch wenn keiner laut darüber redet.

Von besonderem Interesse und zugleich hohem Unterhaltungswert ist der Wettkampf unter den Zelltherapeuten. Während die einen fest davon überzeugt sind, dass die Myoblasten aus der quergestreiften Skelettmuskulatur das Rennen machen werden, glauben die anderen an die Stammzellen aus dem Knochenmark und diffamieren Erstere wegen ihrer potenziell arrhythmogenen Wirkung als trojanische Pferde. Ein Sieger ist noch nicht in Sicht.

Besonders lebhaft, um nicht zu sagen aggressiv, geht es beim Thema „Kalk-Screening mit Computertomografie“ zu. Unversöhnlich stehen sich Befürworter und Ablehner wie in einem Boxring gegenüber. Von den einen als Gelddruckmaschine ohne medizinische Sinnhaftigkeit verteufelt, von den anderen als sinnvolle Strategie zur Individualisierung und Optimierung der Prävention gepriesen, verfolgt der Beobachter irritiert das Spiel.

Olympia gibt es nur alle vier Jahre. Doch die Olympioniken in Sachen Kardiologie treffen schon bald wieder aufeinander, nämlich im November beim Kongress der American Heart Association in New Orleans. Mal sehen, wer dort als Gewinner und Verlierer vom Platz geht. Doch bei der Vielzahl solcher großen kardiologischen Kongresse drängt sich, zumal die kleinste veröffentlichungswürdige Informationseinheit zunehmend schrumpft, zumindest gelegentlich der Eindruck auf: Weniger könnte auch mehr sein!

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Atazanavir

Neuer Proteasehemmer zur Behandlung von HIV-Infizierten

Martin Vogel und Jürgen K. Rockstroh, Bonn

Seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 hat sich das Überleben HIV-infizierter Patienten dramatisch verbessert. Eine zunehmende Resistenzentwicklung sowie Langzeittoxizitäten der eingesetzten Medikamente erfordern jedoch die weitere Entwicklung neuer Substanzen zur erfolgreichen Behandlung der HIV-Infektion. Seit März 2004 ist mit Atazanavir (Reyataz®) ein neuer Proteasehemmer zur Behandlung antiretroviral vorbehandelter HIV-Patienten in Europa zugelassen worden. In dieser Übersicht wird auf Wirksamkeit, pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil, Interaktionen und Verträglichkeit von Atazanavir eingegangen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:322–7.

Wirkungsmechanismus

Atazanavir ist ein azopeptidischer HIV-1-Proteasehemmer (**Abb. 1**). Die virale Protease ist das vom humanen Immundefizienz-Virus (HIV) benötigte Enzym, um aus Vorläuferproteinen durch so genanntes Spalten funktionsfähige Endprodukte herzustellen. Durch Blockade der HIV-spezifischen Protease wird so die Vermehrung von HIV verhindert.

Wirkungsprofil

Die antiretrovirale Aktivität von Atazanavir konnte gegen eine Vielzahl von HIV-1-Isolaten in vitro gezeigt werden. Dabei lag die zu 50 % effektive Hemmkonzentration (Hemmung der Virusreplikation um 50 %, EC_{50}) in Anwesenheit von 40 % Humanserum im Mittel bei 4,4 nmol/l [1]. Aufgrund des hohen inhibitorischen Quotienten aus minimaler Plasmakonzentration (C_{min}) und EC_{50} zwischen 50 und 300 [2] war eine gute Potenz von Atazanavir zu erwarten. Kombinationsstudien mit Stavudin, Didanosin, Lamivudin, Zidovudin, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir und Amprenavir konnten darüber hinaus eine additive antivirale Wirkung der Substanzen zeigen und belegen die Einsatzfähigkeit von Atazanavir als Bestandteil einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART).

Pharmakokinetik

Resorption

Atazanavir ist in Deutschland derzeit nur in der Dosierung von 300 mg einmal täglich zusammen mit Ritonavir 100 mg einmal täglich (Boosterung) zugelassen. Hierzu durchgeführte pharmakokinetische Untersuchungen ergaben eine mittlere *maximale Plasmakonzentration* (C_{max}) von 5 233 ng/ml etwa 3 h nach oraler Applikation [2]. Die *Talspiegel* 24 h nach der letzten Dosis betrugen im Mittel 862 ng/ml, die mittlere Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug 53 761 ng · h/ml. Dabei führte die Einnahme der Kapseln mit einer Mahlzeit zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit und einer deutlichen Verringerung der inter- und intraindividuellen Schwankungen von AUC und C_{max}, so dass eine Einnahme zu Mahlzeiten zu empfehlen ist.

Verteilung

Die Plasma-*Eiweißbindung* von Atazanavir betrug unabhängig von der jeweiligen Plasmakonzentration (Spiegel zwischen 100–10 000 ng/ml) etwa 86 % und lässt keine wesentlichen Arzneimittelinteraktionen aufgrund konkurrierender Plasma-Eiweißbindung erwarten [3]. Der *Liquor/Plasma-Quotient* lag zwischen 0,0021 und 0,0226 und ist

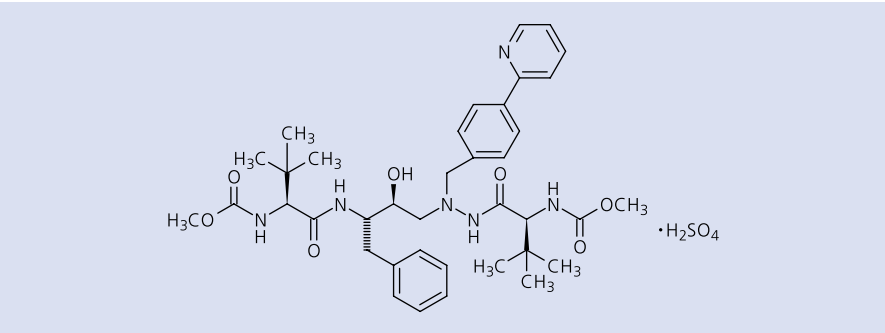

Abb. 1. Atazanavir (Reyataz®)

Dr. med. Martin Vogel, Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Immunologische Ambulanz, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

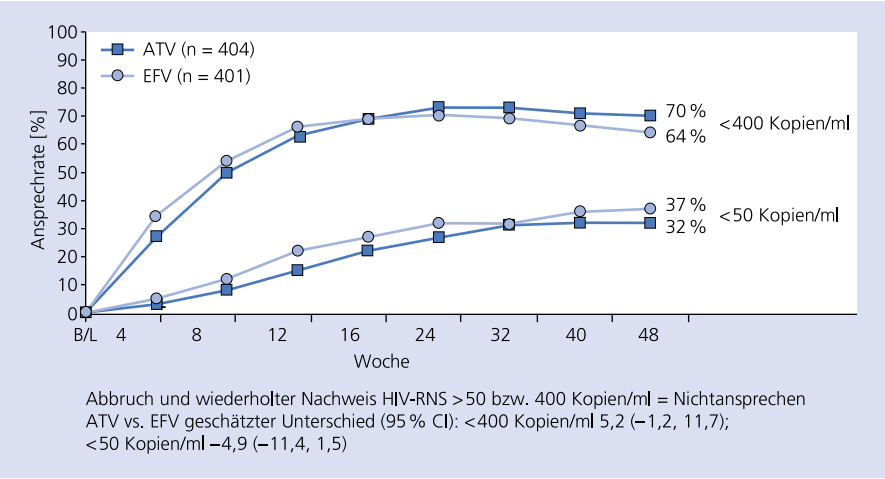

Abb. 2. Studie 034: Atazanavir (ATV) vs. Efavirenz (EFV). Patienten mit HIV-RNS < 400 und < 50 Kopien/ml, Intention-to-treat-Analyse

damit vergleichbar mit Indinavir oder überlegen im Vergleich zu anderen Proteasehemmern [4].

Metabolismus

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zeigen, dass Atazanavir überwiegend hepatisch über das *Cytochrom-P450-Enzymsystem* (CYP3A4) abgebaut wird [3]. Atazanavir hemmt in klinisch bedeutsamem Umfang CYP3A4 und die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A1), was *Arzneimittelinteraktionen* hervorrufen kann und zu einer häufig zu beobachtenden Erhöhung des indirekten Bilirubins führt.

Elimination

Atazanavir wird zum größten Teil direkt oder in glucuronidierter Form über die *Galle* ausgeschieden. Nach einer Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Atazanavir fanden sich 79 % der Substanz in den Fäzes und 13 % im Urin [3], so dass bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassungen notwendig sind. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach oraler Einnahme von 300 mg Atazanavir zusammen mit 100 mg Ritonavir beträgt 8,6 h und ermöglicht so die einmal täglich Einnahme.

Klinische Studien

Mehrere multinationale Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit an antiretroviral naiven und vorbehandelten Patienten wurden durchgeführt. Im Folgenden soll über die maßgeblichen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Atazanavir berichtet werden. Als Wirksamkeitsparameter diente dabei die Abnahme der Viruskonzentration – bestimmt als Konzentration der HIV-RNS-Kopien und ausgedrückt als dekadischer Logarithmus ($\log_{10}$) – oder/und die Ansprechrate, ausgedrückt als Anteil der Patienten, bei denen die HIV-RNS unter 400 bzw. unter 50 Kopien/ml gesenkt wurde.

Antiretroviral naive Patienten

In den Studien 007 und 008 wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von ungeboostertem Atazanavir und Nelfinavir bei 887 antiretroviral naiven Patienten verglichen [3, 5, 6]. Nach 48 Wochen zeigten sich *keine Unterschiede* in der Wirksamkeit mit vergleichbaren Anteilen bei Patienten mit einer supprimierten HIV-RNS < 50 oder < 400 Kopien/ml Plasma (Intention-to-treat-Analyse).

In der Studie 034 [7] wurden 810 antiretroviral naive Patienten mit Atazanavir 400 mg (ungeboostert) einmal täglich oder Efavirenz 600 mg einmal täglich behandelt. Als begleitende Nucleosid-Analoga-Therapie wurde in beiden Armen Combivir® (Lamivudin und Zidovudin) gegeben. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Patienten betrug 34 Jahre, die mediane CD4-Zellzahl 282 Zellen/µl und die HIV-RNS zu Studienbeginn 4,88 $\log_{10}$ Kopien/ml. 5 % aller Patienten hatten ein AIDS-definierendes Ereignis in ihrer Vorgeschichte. In der Intention-to-treat-Analyse (**Abb. 2**) fand sich nach 48 Wochen kein Unterschied im virologischen Ansprechen < 400 Kopien/ml (Atazanavir 70 %, Efavirenz 64 %) und < 50 Kopien/ml (Atazanavir 32 %, Efavirenz 37 %).

Die Studien an therapienaiven Patienten belegen die Wirksamkeit von ungeboostertem Atazanavir bei naiven Patienten. Dabei ist die Wirksamkeit von ungeboostertem Atazanavir vergleichbar mit Efavirenz und Nelfinavir.

Vorbehandelte Patienten

In der Studie 043 [3] wurden 300 antiretroviral vorbehandelte Patienten mit ungeboostertem Atazanavir oder geboostertem Lopinavir behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten zwei Nucleosid-Analoga als Bestandteil ihrer HAART. Zum Einschluss in die Studie durften die Patienten nicht mehr als ein Proteasehemmer-haltiges Regime mit virologischem Versagen aufweisen. In dem ausgewerteten Kollektiv von 229 Patienten betrug die Vorbehandlungszeit für Proteasehemmer 140, für Nucleosid-Analoga 180 und für Nicht-Nucleosid-Analoga 85 Wochen. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Patienten betrug 38 Jahre, die mediane CD4-Zellzahl 264 Zellen/µl und die HIV-RNS zu Studienbeginn 4,22 $\log_{10}$ Kopien/ml. 28 % aller Patienten hatten ein AIDS-definierendes Ereignis in der Vorgeschichte. In der Intention-to-treat-Analyse fand sich in Woche 24 ein signifikant stärkerer Abfall der HIV-RNS im Lopinavir-Arm (Median –2,21 $\log_{10}$) im Vergleich zum Atazanavir-Arm (Median –1,76 $\log_{10}$). Entsprechend wiesen in Woche 24 weniger Patienten im Atazanavir-Arm eine HIV-RNS < 50 Kopien/ml auf als Patienten im Lopinavir-Arm (ungeboostertes Atazanavir 41 %, geboostertes Lopinavir 52 %).

In der Folgestudie 045 [3, 8] wurden 358 stark vorbehandelte Patienten randomisiert zu einer Behandlung mit geboostertem Atazanavir, geboostertem Lopinavir oder ungeboostertem Ata-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zanavir 400 mg in Kombination mit Saquinavir 1 200 mg. Alle Patienten wurden zusätzlich mit Tenofovir und einem weiteren Nucleosid-Analogon behandelt. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten mehr als zwei vorangegangene Therapieversagen aufweisen, dabei betrug die mittlere Vorbehandlungszeit für Proteasehemmer 138, für Nucleosid-Analoga 280 und für Nicht-Nucleosid-Analoga 85 Wochen. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Patienten betrug 40 Jahre, die mediane CD4-Zellzahl betrug zu Studienbeginn 297 Zellen/µl und die HIV-RNS 4,45 $\log_{10}$ Kopien/ml. 28 % der Patienten wiesen ein AIDS-definierendes Ereignis in der Anamnese auf. Beim primären Endpunkt (Abfall der HIV-RNS zu Woche 48) zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis (Non-Inferiority-Design) des geboosterten Atazanavir-Arms (–1,93 $\log_{10}$) im Vergleich mit geboostertem Lopinavir (–1,87 $\log_{10}$). Die Anteile der Patienten mit < 50 Kopien/ml in den verschiedenen Behandlungsarmen sind in **Abbildung 3** dargestellt.

Die Studien an vorbehandelten Patienten zeigen eine geringere Wirksamkeit von ungeboostertem Atazanavir bei vorbehandelten Patienten. Aufgrund der Wirksamkeit ist bei vorbehandelten Patienten daher dem mit Ritonavir geboostertem Atazanavir der Vorzug zu geben.

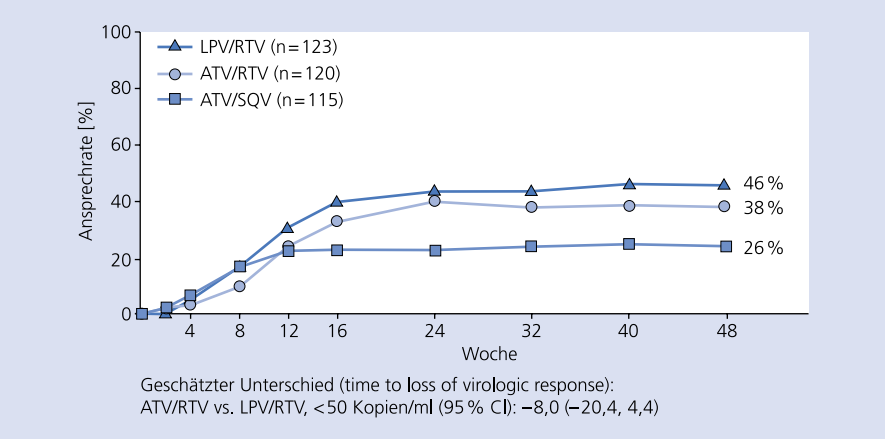

Abb. 3. Studie 045: Atazanavir/Ritonavir (ATV/RTV) vs. Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) vs. Atazanavir/Saquinavir (ATV/SQV). Patienten mit HIV-RNS < 50 Kopien/ml, Intention-to-treat-Analyse

Virale Resistenz

Die In-vitro-Inkubation von HIV-infizierten Zellen mit Atazanavir führte zur Selektion von resistenten Virusmutanten. Dabei wurden die Aminosäurensubstitutionen L10Y/F, V32I, L33F, M46I, I50L, L63P, A71V und I84V, N88S und L89M beobachtet [9]. Während die Atazanavir-resistenten Isolate in unterschiedlichem Ausmaß kreuzresistent gegenüber Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir und Ritonavir waren, blieb die Sensitivität gegenüber Saquinavir erhalten. Bei der weiteren Evaluation von 551 resistenten klinischen Virus-Isolaten zeigte sich in vitro in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Proteasehemmer-Exposition einen Erhalt der antiviralen Wirksamkeit von Atazanavir (≤ 3faches der EC_{50}) bei 88 % (Vorbehandlung mit 1 Proteasehemmer = PI), 81 % (2 PI), 34 % (3 PI), 16 % (4 PI) und 5 % (5 PI) der Patienten [10].

Isolate aus klinischen Studien an antiretroviral naiven Patienten mit versagender Atazanavir-haltiger HAART wiesen zu 100 % die Schlüsselmutation L50I auf, welche in 52 % der Fälle in Kombination mit der Mutation A71V auftrat. Untersuchungen an viralen Klonen mit diesen beiden Mutationen zeigten dabei einen Erhalt der Empfindlichkeit gegenüber anderen Proteasehemmern [11].

Die Entstehung einer Atazanavir-Resistenz bei antiretroviral vorbehandelten Patienten hingegen ist komplex, und beim überwiegenden Anteil der Patienten wurden unterschiedliche Mutationsmuster vorgefunden, welche mit Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern verbunden waren [12].

Metabolisches Profil

Hyperlipidämie und *Insulinresistenz* galten bislang als klassenspezifische Nebenwirkungen der Proteasehemmer. Dabei treten diese Nebenwirkungen durch die Langzeittherapie der HIV-Infektion immer deutlicher in den Vordergrund. Mit Atazanavir ist der erste Proteasehemmer auf dem Markt, der in bisherigen Studien ein deutlich niedrigeres Potenzial für die Entwicklung von Dyslipidämien oder Insulinresistenzen aufweist als andere Proteasehemmer.

In-vitro-Ergebnisse zeigen, dass Atazanavir wesentlich geringer in den Fettstoffwechsel von Hepatozyten und Lipozyten eingreift als andere Proteasehemmer. Die Ergebnisse der klinischen Zulassungsstudien bestätigten diese Beobachtung sowohl bei antiretroviral naiven wie vorbehandelten Patienten [3] und zeigen signifikant niedrigere Cholesterol- und Triglyceridspiegel im Vergleich zu Nelfinavir, Efavirenz oder Lopinavir (**Abb. 4**). Die beobachteten Unterschiede erwiesen sich dabei als nachhaltig mit einer Gesamtbeobachtungszeit von bis zu 108 Wochen.

Im Gegensatz zu anderen untersuchten Proteasehemmern zeigte sich unter der Therapie mit Atazanavir *in vitro* eine allenfalls geringe Inhibition der für die Insulinresistenz mit angeschuldigten Transporter GLUT-1 und GLUT-4 [13]. In einer ersten klinischen Studie an gesunden Probanden konnte im Cross-over-Design an 30 Patienten (je 10 Patienten Atazanavir, geboostertes Lopinavir oder Plazebo) kein signifikanter Einfluss auf die Insulinsensitivität unter Atazanavir-Therapie gezeigt werden. Hingegen war in der Behandlungsgruppe des geboosterten Lopinavir eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität zu verzeichnen [14].

Inwieweit das Lipodystrophie-Syndrom wegen des günstigen metabolischen Profils von Atazanavir womöglich seltener als mit anderen Proteasehemmern auftritt, müssen zukünftige Studien zeigen [15]. Die bisherigen In-vitro- und

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

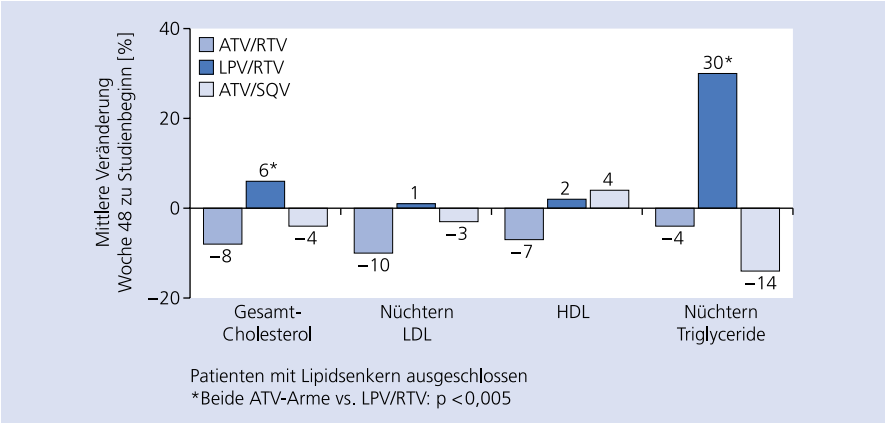

Abb. 4. Studie 045 Atazanavir/Ritonavir (ATV/RTV) vs. Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) vs. Atazanavir/Saquinavir (ATV/SQV). Mittlere Änderung der Blutfette zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn.

In-vivo-Studienergebnisse belegen jedoch eindrücklich das günstige metabolische Profil von Atazanavir und unterstreichen angesichts der Langzeittoxizitäten der HAART die Bedeutung der Substanz.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurden in Phase-II/III-Studien 1 596 Patienten mit Atazanavir behandelt [2]. Die Mehrheit (1 046) erhielt dabei Atazanavir in einer Dosierung von 400 mg. Das Nebenwirkungsprofil der 300-mg-Dosierung von Atazanavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir unterschied sich dabei bis auf einen häufiger beobachteten Ikterus nicht wesentlich von der 400-mg-Dosierung ungeboosterten Atazanavirs.

Sehr häufige (≥ 10 %) Nebenwirkungen, über die im Zusammenhang mit einer Atazanavir-haltigen HAART berichtet wurde, waren *Übelkeit* (23 %), *Kopfschmerzen* (10 %) und *Ikterus* (10 %). Sehr häufig beobachtete Laborwertabnormalitäten waren Erhöhungen des Gesamtbilirubins (82 %), die in der Regel aber leicht und vorübergehend waren [2]. Dabei waren Bilirubin-Erhöhungen Grad 3 bei 26 % und Erhöhungen Grad 4 bei 5 % der Patienten zu beobachten. Ein hepatotoxisches Muster einer gleichzeitigen Grad-3/4-Bilirubin- und -AST/ALT-Erhöhung wurde lediglich bei 1 % aller Patienten beobachtet. Eine Übersicht ausgewählter Nebenwirkungen und Laborwerterhöhungen in den Studien 034 und 045 sind in **Tabelle 1** gelistet.

In den klinischen Studien fanden sich zum Teil *deutliche Unterschiede* im Nebenwirkungsprofil der verwandten Substanzen, so dass sich hieraus für die individuelle Therapiegestaltung Möglichkeiten der Umstellung bei nicht tolerablen Nebenwirkungen ergeben können. Patienten, die eine Atazanavir-haltige HAART (geboostert und ungeboostert) erhielten, wiesen wesentlich häufiger einen *Ikterus* auf als Patienten, die Nelfinavir, Efavirenz oder geboostertes Lopinavir bekamen. Auf der anderen Seite berichteten Patienten, die Atazanavir (geboostert und ungeboostert) einnahmen, deutlich seltener über *Durchfälle* als Patienten, die geboostertes Lopinavir oder Nelfinavir einnahmen. Auch traten *Schwindel* und *Exantheme* mit Atazanavir wesentlich seltener auf als im Efavirenz-Vergleichsarm.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Generell sind bei hepatisch metabolisierten Substanzen Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und bestehender Leberzirrhose engmaschig zu überwachen. Eine Subanalyse Hepatitis-koinfizierter Patienten der Vergleichsstudie mit ungeboostertem Atazanavir oder Nelfinavir zeigte jedoch vergleichbare Raten an Patienten mit Transaminasen-Erhöhung und belegt somit die gute Verträglichkeit von Atazanavir auch innerhalb dieses speziellen Patientenkollektivs [16].

Dosisabhängige asymptomatische PQ-Verlängerungen wurden in klinischen Studien unter der Einnahme von Atazanavir beobachtet. Bei vorbestehenden kardialen Erregungsleitungsstörungen sowie bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten mit zusätzlichem Risiko einer PQ-Verlängerung ist Atazanavir nur unter Vorsicht einzusetzen [2].

Wechselwirkungen

In der hier in Deutschland zugelassenen Kombination von Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg einmal täglich tritt die Ritonavir-assoziierte Cytochrom-P450-Hemmung (CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9) in den Vordergrund. Atazanavir selbst inhibiert CYP3A4, so dass insbesondere Medikamente, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, nur mit Vorsicht einzusetzen sind. Vor allem Substanzen mit geringer therapeutischer Breite sollten nicht verabreicht werden: Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil und Mutterkorn-Alkaloide (Ergotamin und Dihydroergotamin).

Antiretrovirale Medikamente

Nucleosid/Nucleotid-analoge Reverse-Transcriptase-Hemmer

Tenofovir DF führt bei gleichzeitiger Einnahme mit Atazanavir zu einer Abnahme der AUC um 25 % und der C_{min} um 40 %. Daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von Tenofovir DF Atazanavir geboostert in einer Dosis von 300 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir verabreicht werden. Wird Didanosin als Bestandteil der HAART gegeben, so sollte wegen der verbesserten Resorption von Didanosin ohne gleichzeitige Nahrungseinnahme die Einnahme eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Einnahme von Atazanavir (zusammen mit einer Mahlzeit) erfolgen. Interaktionsstudien von ungeboostertem Atazanavir mit Zidovudin, Stavudin und Lamivudin zeigten keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik der jewei-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ausgewählte Nebenwirkungen und Laborveränderungen von Atazanavir [nach 7, 8] (EFV = Efavirenz, ATV = Atazanavir, RTV = Ritonavir; QD = einmal täglich; bid = zweimal täglich; NRTI = Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Hemmer)

	Studie-034 EFV vs. ATV		Studie-045 ATV/RTV vs. LPV/RTV vs. ATV/SQV	
	Atazanavir 400 mg QD Lamivudin + Zidovudin[a] (n = 404)	Efavirenz 600 mg QD Lamivudin + Zidovudin[a] (n = 401)	Atazanavir 300 mg QD + Ritonavir 100 mg QD Tenofovir + NRTI (n = 119)	Lopinavir 400 mg bid + Ritonavir 100 mg bid Tenofovir + NRTI (n = 118)
Nebenwirkungen Grad 2–4				
Gesamt	41 %	45 %	29 %	25 %
Durchfall	1 %	2 %	3 %	11 %
Ikterus	5 %	0 %	6 %	0 %
Sklerenikterus	1 %	0 %	3 %	0 %
Übelkeit	14 %	13 %	3 %	2 %
Erbrechen	4 %	7 %	0 %	< 1 %
Laborveränderungen Grad 3–4				
Bilirubin	33 %	< 1 %	49 %	< 1 %
ALT	4 %	3 %	4 %	3 %
AST	2 %	2 %	3 %	3 %

[a] Als fixe Dosiskombination (Combivir®; Lamivudin 150 mg und Zidovudin 300 mg bid)

ligen Substanzen und lassen nach den bereits bekannten Interaktionsdaten von Ritonavir keine wesentlichen Interaktionen in der in Deutschland zugelassenen Kombination von Atazanavir mit Ritonavir erwarten [1].

Nicht Nucleosid-analoge Reverse-Transcriptase Hemmer

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Efavirenz mit Atazanavir kommt es zu einem deutlichen Abfall der Atazanavir-Plasmaspiegel, und eine Dosisanpassung auf Atazanavir 400 mg zusammen mit Ritonavir 100 mg wird empfohlen [2, 17]. Zu den Interaktionen von Nevirapin und Atazanavir sind bislang nur unzureichende Daten vorhanden, weshalb vorerst nicht zu einer gleichzeitigen Gabe dieser Substanzen geraten werden kann.

Proteasehemmer

Es liegen derzeit erste Interaktionsdaten über Atazanavir mit Saquinavir und Lopinavir vor. Saquinavir zweimal täglich in einer Dosierung von 1 000 mg [18] wie auch einmal täglich in einer Dosis von 1 600 mg [19] jeweils in Kombination mit 300 mg Atazanavir und 100 mg Ritonavir ist untersucht worden. Erste Daten liegen auch zu Lopinavir 400 mg/100 mg Ritonavir zweimal täglich (als fixe Dosiskombination Kaletra®) zusammen mit Atazanavir 300 mg einmal täglich vor [18]. Bei der individuellen Einstellung auf eine dieser Kombinationstherapien sind in jedem Fall Talspiegelmessungen der jeweiligen Proteasehemmer angezeigt, um die Sicherheit des Regimes gewährleisten zu können.

Andere Medikamente

Aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Ritonavir und Atazanavir sind vielfältige Interaktionen zu erwarten. Insbesondere bei Protonenpumpenhemmern, Antiarrhythmika, Irinotecan, Calciumantagonisten, CSE-Hemmern, Calcineurin-Inhibitoren, Makrolid-Antibiotika, Tuberkulostatika, Sildenafil, Antimykotika und Warfarin sowie Johanniskraut-Extrakten sind Interaktionen wahrscheinlich [20]. Die Effekte einer gleichzeitigen Verabreichung oraler Antikonzeptiva mit Atazanavir in Kombination mit Ritonavir sind bislang nicht untersucht worden.

Bei Antazida und gepufferten Arzneimitteln ist zu beachten, dass wegen des erhöhten pH-Werts im Magen mit einer verringerten Resorption von Atazanavir gerechnet werden muss. Daher ist die Einnahme von geboostertem Atazanavir zwei Stunden vor oder eine Stunde nach gepufferten Arzneimitteln zu empfehlen [2]. Bei der gleichzeitigen Einnahme von H_2-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern empfiehlt sich eine Talspiegelkontrolle von Atazanavir, um eine relevante Spiegelminderung ausschließen zu können.

Atazanavir in der Schwangerschaft

Tierexperimentelle Daten zeigten bislang keinen embryotoxischen Effekt von Atazanavir. In Tierversuchen wurde ein Übertritt von Atazanavir in die Muttermilch belegt. Bislang liegen keine hinreichenden Daten an Menschen zur Sicherheit von Atazanavir in der Schwangerschaft vor. Wegen der fehlenden Daten sollte Atazanavir bis auf weiteres bei Schwangeren nur angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Feten überwiegt.

Dosierung

Atazanavir wird zusammen mit Ritonavir einmal täglich in Form von 2 Kapseln à 150 mg plus 1 Kapsel à 100 mg eingenommen. Es liegen bislang keine Daten für Jugendliche und Kinder unter 18 Jahren vor. Daher sollte Atazanavir bis auf weiteres nicht bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stellenwert von Atazanavir in der antiretroviralen Therapie

Mit Atazanavir steht ein weiterer potenter Proteasehemmer zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Die Substanz ist besonders einnahmefreundlich durch ihre einmal tägliche Dosierung und zeichnet sich durch potente Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aus. Im Rahmen der zunehmenden Langzeittoxizitäten der HAART ist das günstige Lipidprofil hervorzuheben, welches Atazanavir bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu einem präferenziellen Kombinationspartner einer HAART macht. Neben den aufgezeigten Einsatzmöglichkeiten vorbehandelter Patienten sind in Zukunft effektive Atazanavir-haltige Doppel-Proteasehemmer-Strategien zu erwarten. Hierfür sprechen das zu anderen Proteasehemmern synergistische Resistenzmuster und die wegen der geringen Tablettenzahl von Atazanavir relativ einnahmefreundlichen Kombinationen. Bislang ist Atazanavir in Deutschland nur zur Behandlung vorbehandelter Patienten zugelassen. Dennoch zeigen die bisherigen Daten eine gute Wirksamkeit und Sicherheit bei therapienaiven Patienten, so dass nach Vorliegen von Daten zu geboostertem Atazanavir bei antiretroviral naiven Patienten eine Ausweitung der Indikation auf therapienaive Patienten vorstellbar ist.

Literatur

1. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000,44:2093–9.
2. Fachinformation Reyataz®. März 2004.
3. Bristol-Myers Squibb Company: BMS-232632 Atazanavir Briefing Document May 2003. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3950B1_01_BristolMyersSquibb-Atazanavir.pdf.
4. Randall D, Agarwala S, Mummaneni V, Geralds M, et al. Tissue compartment concentrations of atazanavir (ATV) in cerebrospinal fluid, seminal fluid and plasma in HIV+ patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002.
5. Piliero P, Cahn P, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A once-daily protease inhibitor with a superior lipid profile – results of clinical trials at week 48. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, USA 2002.
6. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003,32:18–29.
7. Squires K, Thiry A, Giordano M. Atazanavir (ATZ) qd vs efavirenz (EFV) qd with fixed-dose zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) bid: comparison of antiviral efficacy and safety: 48 week results from BMS AI424-034 phase III pivotal study. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego 2002.
8. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) vs lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS AI424-045. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2004.
9. Gong YF, Robinson BS, Rose RE, et al. In vitro resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor BMS-232632. Antimicrob Agents Chemother 2000,44:2319–26.
10. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003,47:1324–33.
11. Colonno R, Rose R, McLaren C, Thiry A, et al. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. J Infect Dis 2004;189:1802–10. Epub 2004 April 27. 2004.
12. Colonno J, McLaren C, Kelleher T. Pathways to atazanavir resistance in treatment-experienced patients on atazanavir containing regimens. 2nd European HIV Drug Resistance Workshop. Rome, Italy 2004.
13. Wang S, Mulvey R, Elosua C, Flint O, et al. Association of HIV-protease inhibitors with insulin resistance is related to potency of inhibition of GLUT-4 and GLUT-1 activity in adipocytes and myocytes. 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Paris, France 2004.
14. Noor M, Grasela D, Parker R, et al. The effect of atazanavir vs. lopinavir on insulin-stimulated glucose disposal rate in healthy subjects. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, USA 2004.
15. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, Kern P, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. Aids 2004,18: 952–5.
16. Cahn P, Piliero P, Giordano M, Thiry A, et al. Atazanavir (ATV): antiretroviral efficacy in HIV-infected patients co-infected with hepatitis B and/or C viruses (HepB, HepC). 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002.
17. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2004,48:2091–6.
18. Kruse G, Stocker H, Breske A, et al. Trough levels of seven different atazanavir regimens in HIV-infected patients. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV-Therapy. Rome, Italy 2004.
19. Boffito M, Kurowski M, Kruse G, et al. Atazanavir (ATV) enhances saquinavir hard gel (SQV) concentrations in a ritonavir (RTV) boosted once daily (OD) regimen. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, USA 2004.
20. Liverpool HIV Pharmacology Group. HIV drug interactions. 1999–2004: http://www.hiv-druginteractions.org.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
http://www.arzneimitteltherapie.de

Neuroprotektive Therapien für neurodegenerative Erkrankungen

Ludwin Ley und Thomas Herdegen, Kiel

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

Auf der Suche nach neuroprotektiven Medikamenten wurden im letzten Jahrzehnt weltweit enorme Ressourcen eingesetzt. Ein breites Spektrum an Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen (z. B. antiinflammatorisch, antiaggregatorisch, antiapoptotisch, antiexzitatorisch, antioxidativ) wurde in der präklinischen und klinischen Forschung zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen untersucht. Die meisten Substanzen zeigten jedoch trotz vielversprechender präklinischer Daten keine Wirksamkeit beim Menschen oder ihre Entwicklung wurde wegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profils eingestellt. Der Einsatz von Wirkstoffen bei mehreren neurodegenerativen Erkrankungen, die eine klar abgrenzbare individuelle Pathogenese aufweisen, lässt vermuten, dass zahlreiche Wirkungsprinzipien eher in unspezifische sekundäre Degenerationsprozesse als kausal eingreifen. Ein Hauptproblem ist dabei die Übertragung der im Tiermodell gewonnenen Daten auf den menschlichen Organismus. So existieren nicht für alle neurodegenerativen Erkrankungen gute Tiermodelle, und die pathophysiologischen Gegebenheiten beim Tier können nicht einfach auf den Menschen übertragen werden. Zudem ist für eine erfolgreiche Therapie häufig eine genauere Unterscheidung (Bildung von Subgruppen) nach Ätiologie und Pathologie der Erkrankung unerlässlich. Die Kombination potenziell neuroprotektiver therapeutischer Strategien könnte ein erfolgreiches Prinzip sein, stellt aber hohe Anforderungen an klinische Studien. In dieser Übersicht stellen wir Wirkstoffe vor, die in der klinischen Erprobung zur Neuroprotektion bei M. Parkinson, M. Alzheimer, M. Huntington, der amyotrophen Lateralsklerose und beim Schlaganfall stehen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:328-35.

Kein anderes medizinisches Forschungsgebiet ist von einer solchen Diskrepanz zwischen eingesetzten Ressourcen einerseits und verfügbaren klinisch relevanten Therapien andererseits geprägt wie das der neurodegenerativen Erkrankungen. Die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts, hoffnungsvoll als *„decade of the brain“* propagiert, haben trotz zunehmender Kenntnisse der pathogenetischen und molekularbiologischen Prozesse der Neurodegeneration noch nicht den erhofften therapeutischen Durchbruch gebracht.

Neurodegeneration umfasst eine Fülle pathogenetischer Veränderungen und pathophysiologischer Mechanismen wie Entzündung, Exzitotoxizität, fehlerhafte Faltung von Proteinen und Depletion trophischer Faktoren, die oft in eine gemeinsame „degenerative“ Endstrecke münden. Effektoren dieser Endstrecke sind unter anderem Caspasen, Stresskinasen, Cathepsine sowie Mediatoren der Cytochrom-C-Freisetzung, die gegenwärtig die bevorzugten Zielmoleküle neuroprotektiver Therapiestrategien sind. Die Intervention in dieser Endstrecke kommt jedoch im neurodegenerativen Prozess für eine effektive Neuroprotektion wahrscheinlich zu spät. Es existiert eine Fülle verschiedener therapeutischer Ansätze wie antiinflammatorische, antiaggregatorisch, antiapoptotische, antiexzitatorische, antioxidative, neurotroph-regenerative sowie Transkriptions-/Translations-modifizierende Konzepte, deren gemeinsames Ziel die *Neuroprotektion* ist (**Tab. 1**). Ein breit angelegtes therapeutisches Vorgehen, das nach Möglichkeit an mehreren Stellen der degenerativen Kaskade ansetzt, scheint bei der Komplexität der pathophysiologischen Prozesse derzeit am aussichtsreichsten zu sein.

Unter *Neuroprotektion* beim Menschen versteht man die verzögerte Progression neurodegenerativer Erkrankungen durch Verhinderung des neuronalen Zelltods. Eine Vielzahl experimentell neuroprotektiver Substanzen wurde ohne Erfolg bei den klassischen neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Alzheimer-Syndrom, dem Parkinson-Syndrom, der amyotrophen Lateralsklerose oder der Chorea Huntington getestet, für die bisher nur symptomatische Therapien verfügbar sind. Dennoch geben neue gen- und biotechnische Verfahren wie die Transplantation embryonaler Zellen oder Stammzellen, viraler und nicht viraler Gentransfer, Applikation von Fusionsproteinen oder die Vakzination mit Antigenen Anlass zur Hoffnung auf erfolgreiche therapeutische Interventionen in der Zukunft.

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die am weitesten entwickelten neuroprotektiven Therapieoptionen und ihre

Dr. med. Ludwin Ley, Prof. Dr. med. Thomas Herdegen, Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Hospitalstraße 4, 24105 Kiel, E-Mail: t.herdegen@pharmakologie.uni-kiel.de

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Abkürzungsverzeichnis

A_{2A}	Adenosin-2A-Rezeptoren
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AChE	Acetylcholinesterase
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ALC	Acetyl-L-Carnitin
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASPA	Aspartocyclase
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CDK	Cyclin-dependent kinases
COX	Cyclooxygenase
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ERK	Extracellular signal regulated kinase
FGF2	Fibroblastic growth factor
GDNF	Glial derived neurotrophic factor
ICAM	Intercellular adhesion molecule-1 protein
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
JNK	c-Jun N-terminal kinase
MAO-B	Monoaminoxidase B
MAP	Mitogen activated protein
MLK	Mixed lineage kinase
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MPTP	Methyl-phenyl-tetrahydro-pyridin
NAA	N-Acetylaspartat
NFT	Neurofibrillary tangles
NGF	Nerve growth factor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-3	Neurothrophin 3
NTN	Neurturin
$O_2^{-\bullet}$	Superoxidradikal
$OH^\bullet$	Hydroxylradikal
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE	Prostaglandin E
ROS	Reactive oxygen species
siRNA	Small-interfering-Ribonucleinsäure
SOD	Superoxiddismutase
SPECT	Single-Photonen-Emissionstomographie
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha

therapeutische Relevanz in der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

Alzheimer-Syndrom

Das Alzheimer-Syndrom (AS) ist die häufigste Form der Demenz im Erwachsenenalter mit einer Prävalenz von 3 % bei 65- bis 74-Jährigen und von etwa 50 % in der Altersgruppe über 85 Jahre. Es ist primär charakterisiert durch den zunehmenden Verlust cholinerger Neuronen im ZNS. Die technische Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren (PET, SPECT) ermöglicht eine frühzeitigere Diagnosenstellung und die Möglichkeit der therapeutischen Erfolgsbeurteilung [1].

Tab. 1. Potenziell neuroprotektive Strategien und Substanzen

Strategie	Substanzen
Antiinflammatorisch	COX-Hemmer (Flurbiprofen, Naproxen), TNF-α-Hemmstoffe (Etanercept, Infliximab)
Antiaggregatorisch	AN-1792, Beta- and Gamma-Sekretase-Inhibitoren
Antiapoptotisch	Inhibitoren der Caspasen, MAP-Kinasen, MLK und CDK (CEP-1347, Minocyclin)
Antiexzitatorisch	(Nicht-)Kompetitive Inhibitoren der AMPA-, Kainat- und NMDA-Rezeptoren (Selfotel, Cerestat, Eliprodil, Lubeluzol, Fosphenytoin, Memantin) und Adenosin-Rezeptoren (A_{2A})
Antioxidativ	α-Tocopherol, Idebenon, Coenzym Q_{10}
Bioenergetisch/nootrop	Creatinin, Coenzym Q_{10}, Ginkgo-biloba-Extrakt, Nicotinamid, Riboflavin, Acetyl-Carnitin, Lipoidsäure, Nicergolin, Piracetam
Neurotroph/regenerativ	CNTF, NGF, BDNF, NT-3, GDNF, NTN, IGF-1, FGF2
Hemmung der Transkription oder Translation	Antisense-Oligonucleotide, siRNS
Gen-Therapie	Viraler und nicht viraler Gentransfer
Stammzellentherapie	Embryonale und adulte Stammzellen

Ätiologie und Pathogenese

Ätiologisch bedeutsam für das Alzheimer-Syndrom ist die oxidative Zellschädigung unter anderem durch die intraneuronale Kumulation von Kupfer- und Aluminiumionen, die sich besonders in den *neurofibrillary tangles* (NFT) geschädigter Neuronen nachweisen lassen und die Bildung von *reactive oxygen species* (ROS) katalysieren [2]. Dazu kommen *mitochondriale Funktionsstörungen* wie die reduzierte Cytochromoxidase-Aktivität und nachfolgende Reduktion der ATP-Synthese mit erhöhter Produktion freier Sauerstoffradikale [3]. Bei Alzheimer-Patienten zeigt sich überraschenderweise eine erhöhte Aktivität der Glutathion-Peroxidase, Glutathion-Reductase und Katalase im ZNS vermutlich als Reaktion auf den gesteigerten oxidativen Stress. Zusätzlich scheinen die *exzitotoxischen glutamatergen Neuronen* besonders aktiviert zu sein [4, 5].

Histologisch finden sich extrazelluläre Ablagerungen von *Beta-Amyloid-Peptid* als senile Plaques im ZNS sowie axonale Ablagerungen unlöslicher Aggregationen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (NFT) in Nervenzellen. Ob es sich bei den Peptid-Aggregationen um primäre, krankheitsauslösende Faktoren oder um sekundäre Phänomene eines gestörten Zellstoffwechsels handelt, wird unterschiedlich beurteilt [6]. Beta-Amyloid wirkt direkt neurotoxisch [7], das Mikrotubuli-assoziierte fibrilläre Tau-Protein bindet an die Mikrotubuli mit nachfolgender Störung des axonalen Transports. Beides führt zur Degeneration von Nervenzellen in der Großhirnrinde. Dieser Prozess beginnt schon viele Jahre vor der eigentlichen symptomatischen Manifestation der Erkrankung. Das langsame Fortschreiten der Tau-Aggregation in verschiedenen Hirnarealen führte zur Stadieneinteilung der Alzheimer-Histopathologie nach Braak und korreliert mit dem klinischen Erscheinungsbild [8].

Potenziell neuroprotektive Strategien

Die gegenwärtige, weitgehend symptomatische Therapie des Alzheimer-Syndroms zielt auf die Verbesserung der cholinergen Transmission durch *Hemmung der Acetylcholinesterase* (AChE) und führt zur vorübergehenden Verbesserung kognitiver Fähigkeiten. AChE-Hemmstoffe wie *Donepezil* (Aricept®) [9] und *Galantamin* (Reminyl®) [10] können darüber hinaus die Progression

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Potenziell neuroprotektive Substanzen bei Patienten mit Alzheimer-Syndrom (AS)

Wirkstoff	Mechanismus	Kommentar
Memantin	Antagonist am NMDA-Rezeptor	Verbesserung der Kognition; Hinweise auf Verzögerung der Progression
α-Tocopherol (Vitamin E)	Antioxidativ	Keine Evidenz für symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
Idebenon	Antioxidativ	Nicht reproduzierbare Verbesserung der Kognition
Naproxen, Flurbiprofen/Ibuprofen, Dapson	Antiinflammatorisch durch Hemmung der Cyclooxygenase	Kein signifikanter Effekt auf die Kognition
Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb 761)	Nootrop, unklarer Wirkungsmechanismus	Nicht reproduzierbare Verbesserung der Kognition; keine Verzögerung der Progression
Piracetam	Stabilisiert die Zellmembran, nootrop	Nicht reproduzierbare Verbesserung der Kognition; keine Verzögerung der Progression
Nicergolin	Antioxidativ, antiexzitatorisch, nootrop	Zu wenig Daten, Hinweise auf funktionelle Verbesserung
Nimodipin	Calciumantagonist	In Metaanalysen keine Verzögerung der Progression, Studien zu kurz
Simvastatin, Atorvastatin	Erhöht Sekretase; hemmt HMG-CoA-Reductase, antiinflammatorisch	Bisher kein Nachweis der Wirksamkeit
Propentophyllin (Xanthinderivat)	Hemmstoff der Phospodiesterase und des Adenosin-Transporters, antiinflammatorisch	Zu wenig Daten, keine Beurteilung möglich
Acetyl-L-Carnitin (ACL)	Steigerung der cholinergen Aktivität, Membranstabilisation	Kein Nachweis für neuroprotektive Wirksamkeit
Selegilin	Selektiver MAO-B-Hemmstoff; antioxidativ	Keine klinisch relevante Wirksamkeit
Neotrofin (AIT-082)	Stimuliert Neuritogenese und NGF-Produktion	Bisher kein symptomatischer oder neuroprotektiver Effekt in AS
AN-1792	Vakzine gegen Aβ-42-Amyloid	Hinweise auf Wirksamkeit, Studie wegen schwerer Nebenwirkungen (Meningoenzephalitis) jedoch vorzeitig beendet

der Erkrankung beim Menschen um einige Monate verzögern, was auf eine neuroprotektive Potenz hindeutet [11].

Die Hemmung der glutamatergen Transmission (NMDA- und AMPA-Rezeptor-vermittelt) durch den NMDA-Rezeptor-Antagonisten *Memantin* (Axura®, Ebixa®) verbessert die Symptomatik und verzögert ebenfalls die Progression des Alzheimer-Syndroms [12]. Memantin ist zur Therapie des mittelschweren und schweren Alzheimer-Syndroms in Deutschland und den USA zugelassen.

Nur wenige harte Daten für eine Neuroprotektion beim Alzheimer-Syndrom gibt es für *Antioxidanzien* (z. B. α-Tocopherol [Vitamin E], Idebenon), *nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR) (z. B. Ibuprofen [z. B. Aktren®], Flurbiprofen, Naproxen [z. B. Proxen®]) und so genannte *Nootropika* (z. B. Ginkgo biloba [z. B. Tebonin®], Piracetam [z. B. Nootrop®], Nicergolin [z. B. Sermion®]). Für Vitamin E gibt es derzeit keinen Nachweis einer symptomatischen Besserung oder verzögerten Progression des Alzheimer-Syndroms [13, 14].

Metaanalysen haben für NSAR protektive Effekte in der Primärprävention aufgezeigt, Dosierung, Dauer der Prophylaxe sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis sind jedoch unklar [15, 16]. Ginkgo biloba und Piracetam verbessern zum Teil die kognitive Funktion, verzögern aber nicht die Progression des Alzheimer-Syndroms [17, 18].

Der Calciumantagonist *Nimodipin* (Nimotop®) wurde im Rahmen einer Metaanalyse auf seine mögliche therapeutische Potenz beim Alzheimer-Syndrom untersucht. In den bisher vorliegenden Studien war das Behandlungsintervall jedoch zu kurz und die vorliegenden Ergebnisse rechtfertigen bisher keine prophylaktische Anwendung beim Alzheimer-Syndrom [19].

CSE-Hemmer („Statine“) wurden aufgrund ihres möglichen antiinflammatorischen Wirkungsspektrums ebenfalls untersucht [20]. Sie vermindern allerdings nicht die Beta-Amyloid-Bildung [21]. Bisher gibt es keine Empfehlung, CSE-Hemmer bei Patienten ohne Hyperlipidämie zur Prophylaxe des Alzheimer-Syndroms einzusetzen [22]. Weitere Plazebo-kontrollierte Langzeitstudien werden aber zur Zeit durchgeführt [23].

Das Xanthinderivat *Propentophyllin* hemmt die Phosphodiesterase und den Na^+-unabhängigen Adenosin-Transporter, vermindert die Mikrogliaaktivierung und die Freisetzung von TNF-α aus aktivierter Mikroglia [24] sowie die Sekretion von IL-1 und IL-6 aus aktivierten humanen mononukleären Zellen [25]. Indirekt wird ein günstiger Einfluss auf die Amyloid-Bildung aus dem Amyloid-Präkursorprotein beim Alzheimer-Syndrom postuliert. Eine Beurteilung ist wegen der wenigen Daten derzeit jedoch nicht möglich [26].

Acetyl-L-Carnitin (ACL), ein Ester der Aminosäure L-Carnitin, soll aufgrund seiner strukturellen Verwandschaft zu Acetylcholin als cholinerger Neurotransmitter die neuronale Transmission anregen und dadurch neuroprotektiv wirken. Doch gibt es keinen Nachweis für eine neuroprotektive Wirksamkeit bei Alzheimer-Syndrom und anderen Formen der Demenz [27]. Gleiches gilt für den Monoaminoxidase-(MAO-)B-Antagonisten *Selegilin* (Movergan®) [28].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Neue therapeutische Strategien sind einerseits auf die Stimulation der Neuritogenese andererseits auf die Verminderung der Aggregation zytotoxischer Amyloid- und Tau-Proteine durch die Vakzination mit Aβ-Protein oder mit Amyloid- und Tau-Protein-modifizierenden Substanzen gerichtet [29]. *Neotrofin* (AIT-082) stimuliert die Neuritogenese und die Produktion neurotropher Faktoren. Phase-I-Studien bei Patienten mit Alzheimer-Syndrom geben bisher jedoch keine Hinweise auf eine symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit [30]. Die Impfung mit der Beta-Amyloid-Vakzine AN-1792 soll zur Bildung von Antikörpern gegen Beta-Amyloid führen und somit die Plaquebildung verhindern. Tatsächlich verhindert AN-1792 die Ablagerung von Beta-Amyloid in genetisch veränderten Mäusen, die vermehrt humanes Amyloid produzieren. In Phase-I-Studien wurde AN-1792 gut vertragen und ein Teil der behandelten Patienten entwickelte Antikörper gegen Beta-Amyloid. Die anschließende randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit 300 Alzheimer-Patienten wurde abgebrochen, nachdem 15 Patienten in der Verum-Gruppe Symptome einer Meningoenzephalitis entwickelt hatten [31]. Als Ursache wird eine Entzündung durch Antigen-aktivierte T-Zellen, bedingt durch das Beta-Amyloid-Peptid, angenommen [32]. Derzeit wird an einer Verbesserung der Vakzine gearbeitet (**Tab. 2**).

Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom (PS) hat eine weltweite Prävalenz von 60 bis 340 und eine jährliche Inzidenz von 5 bis 25 pro 100 000 Einwohnern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 62 Jahren, 4 bis 10 % der Patienten sind jedoch bei Erstdiagnose jünger als 40 Jahre.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Parkinson-Syndroms ist unklar. Zentraler Bestandteil der Pathogenese ist der Verlust der Neuromelanin-haltigen dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra mit konsekutivem Dopamin-Mangel und relativem Überschuss an Acetylcholin im Striatum, was zu der typischen Symptomentrias Tremor, Rigor und Akinese führt. Beim Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine *Multisystemerkrankung*, die nicht auf das dopaminerge nigrostriäre System beschränkt ist, sondern auch adrenerge, serotonerge und cholinerge Neuronen betrifft. Die Ausbreitung der pathologischen Veränderungen beginnt hierarchisch in den *gain setting nuclei* im kaudalen Hirnstamm (präsymptomatische inzidenzielle Lewy-Körper-Krankheit oder Stadien 1 + 2), gefolgt von Thalamus, Substantia nigra und Mandelkern (symptomatische Stadien 3 + 4) und inkonstantem spätem Befall des Neokortex und seiner Assoziationsareale (mit kognitiven Störungen einhergehenden Stadien 5–6) [33–35].

Die multifaktoriell bedingte Degeneration dopaminerger Neuronen umfasst Umwelteinflüsse sowie eine genetische Disposition. Bei etwa 10 % der Parkinson-Patienten findet sich eine genetische Mutation im Park-1-Gen, das für α-Synuclein kodiert. Mikroskopisch finden sich intrazelluläre proteinhaltige Aggregationen des präsynaptischen Proteins α-Synuclein (*Lewy bodies*), die unter anderem zu einem gestörten axonalen Transport dopaminerger Neuronen führen. Aktuelle Daten deuten auf eine zentrale Rolle der mitochondrialen Dysfunktion als Ursache für die Aggregation von α-Synuclein und konsekutiver Degeneration dopaminerger Neuronen hin [36].

Darüber hinaus spielen der durch ROS (*reactive oxygen species*) bedingte oxidative Stress [37, 38] sowie die durch die Zn/Cu-Superoxiddismutase (SOD1) induzierte Aggregation von α-Synuclein eine pathologische Rolle [39].

Potenziell neuroprotektive Strategien

Bisher ist kein Wirkstoff beim Parkinson-Syndrom neuroprotektiv wirksam und kein Medikament zur neuroprotektiven Indikation beim Parkinson-Syndrom zugelassen [40].

Etablierte symptomatische Therapiekonzepte zielen auf die Verbesserung der dopaminergen Transmission durch Dopamin und Dopamin-Agonisten sowie auf die Blockade der relativen cholinergen Dominanz durch Anticholinergika. Dopamin-Agonisten wie *Pramipexol* (Sifrol®), *Ropinirol* (Requip®) und *Cabergolin* (Cabaseril®) schützen dopaminerge Neuronen vor toxischen Einflüssen und können, wie für Ropinirol gezeigt, zu einer verzögerten Progression des Parkinson-Syndrom führen [41]. Ob dies jedoch auf einer Protektion dopaminerger Neuronen beruht, ist unklar [42]. Als Gruppeneffekt zeigen sie allerdings zentralnervöse Nebenwirkungen wie Dyskinesien und Verwirrtheitszustände [43, 44].

Eine weitere therapeutische Strategie ist die Hemmung oder Modulation exzitatorischer, glutamaterger Neuronen durch die NMDA-Rezeptor-Antagonisten *Amantadin* (z. B. PK-Merz®) und *Remacemid* [45, 46], oder die Hemmung der präsynaptischen Glutamat-Freisetzung durch *Riluzol* [47]. Amantadin zeigt eine begrenzte therapeutische Wirkung beim katatonen Parkinson-Syndrom und ist darüber hinaus bei der Behandlung Dopamin-induzierter Dyskinesien wirksam; die Progression der Erkrankung bleibt jedoch praktisch unbeeinflusst, eine neuroprotektive Wirkung wurde nicht nachgewiesen [45]. Für Riluzol gibt es bisher auch keine Hinweise für eine symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit [47].

Die MAO-B-Antagonisten *Selegilin, Rasagilin* und *Lazabamid* verzögern zwar den Bedarf an Levodopa oder Dopamin-Agonisten für etwa sechs bis zwölf Monate [40, 48], eine neuroprotektive Wirkung war bisher jedoch nicht nachweisbar.

Dopaminerge Neuronen sind besonders empfindlich für freie Sauerstoff-/Hydroxyl-Radikale, so dass Antioxidanzien wie α-Tocopherol (Vitamin E) eine wirksame Therapieoption versprachen [49]. Es konnten jedoch bisher keine neuroprotektiven Effekte von antioxidativ wirkenden Substanzen beim Parkinson-Syndrom nachgewiesen werden [50]. „Bioenergetische" Substanzen wie *Creatin, Coenzym Q_{10} (Ubichinon), Ginkgo-biloba-Extrakt, Nicotinamid,*

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Potenziell neuroprotektive Substanzen bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (PS)

Wirkstoff	Mechanismus	Kommentar
Pramipexol, Ropinirol, Cabergolin	D_2-Rezeptor-Agonisten; antioxidativ	Neuroimaging zeigt krankheitsmodulierenden (neuroprotektiven?) Effekt, teils Verzögerung der Progression, klinische Bedeutung noch unklar
Amantadin, Remacemid	NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Funktionell bei katatonem PS und Dyskinesien; kein Hinweis auf neuroprotektive Wirkung
Riluzol	Hemmung der Glutaminfreisetzung durch Blockade von Na^+-Kanälen	Kein Hinweis auf symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
Selegilin, Rasagilin, Lazabemid	MAO-B-Inhibitor, antioxidativ, antiapoptotisch	Symptomatische Verbesserung und Verzögerung des Dopamin-Bedarfs, kein Hinweis auf neuroprotektive Wirksamkeit
α-Tocopherol (Vitamin E)	Antioxidativ	Kein Nachweis für symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
Coenzym Q_{10}	Antioxidativ, Stabilisation der Mitochondrien, Nahrungsergänzungsmittel	Hinweise auf Verzögerung der Progression, zu wenig Daten
CEP-1347	MLK-Inhibitor, antiapoptotisch	Kein akuter Effekt auf Parkinson-Symptome; keine Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa

Riboflavin, Acetyl-Carnitin und *Lipoidsäure* zeigen im Tiermodell neuroprotektive Effekte [51]. Coenzym Q_{10} verzögert die funktionelle Progression des Parkinson-Syndrom, was jedoch in größeren Studien verifiziert werden muss [52, 53].

Der MLK(mixed lineage kinases)-Inhibitor *CEP-1347*, der indirekt die Aktivierung der degenerativen c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNKs) unterdrückt und so in die apoptotische Kaskade eingreift [54], zeigte gute Effekte in neurodegenerativen Tiermodellen [55, 56]. Pilotstudien mit Parkinson-Syndrom-Patienten ergaben ein gutes Sicherheitsprofil, es liegen jedoch noch keine Ergebnisse zur Wirksamkeit am Menschen vor [57].

Zur Zeit bestehen Bestrebungen, durch *gene targeting* das für α-Synuclein codierende Gen spezifisch mittels *small interfering RNA* (siRNA) zu blockieren und so die Überexpression zu unterdrücken [58] (**Tab. 3**).

Amyotrophe Lateralsklerose

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 4 bis 6 und einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 pro 100 000 Einwohnern. Männer und Frauen sind im Verhältnis 3 : 2 betroffen. 5 bis 10 % aller ALS-Erkrankungen sind familiär, überwiegend autosomal dominant bedingt, wobei etwa 10 bis 20 % davon eine Mutation im Cu/Zn-Superoxiddismutase-Gen (SOD1-Gen) auf Chromosom 21 aufweisen. 90 bis 95 % der ALS sind sporadisch, und die Pathogenese ist weitgehend unklar [59].

Ätiologie und Pathogenese

Analog zu den übrigen neurodegenerativen Syndromen wird oxidativer Stress, die Akkumulation und Aggregation neuronaler Proteine, aber auch eine entzündliche Genese ursächlich diskutiert. Obwohl die Degeneration von Motoneuronen im Rückenmark zu den charakteristischen Symptomen der ALS führt, handelt es sich sehr wahrscheinlich nicht um eine isolierte Erkrankung motorischer Neuronen, sondern um eine *Multisystemdegeneration*, die sich auch in Symptomen einer frontotemporalen Demenz äußert [60]. Hauptfaktoren der Pathogenese sind die exzitotoxische Aktivität des Neurotransmitters Glutamat sowie oxidativer Stress durch ROS, obgleich häufig eine erhöhte Transkription der SOD1-Mutante gefunden wird [61]. Entzündliche Veränderungen wie die Aktivierung von Mikroglia im ZNS scheinen neben frühzeitig erhöhten Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF-α)Konzentrationen ebenfalls eine zentrale Rolle in der Pathogenese zu spielen [62]. Darüber hinaus kommt es zu einer Überexpression der induzierbaren Cyclooxygenase 2 (COX-2) im ZNS und nachfolgend zu einer erhöhten Produktion von Prostaglandin E_2 (PGE-2) [63].

Potenziell neuroprotektive Strategien

Der zur Therapie der ALS zugelassene NMDA-Rezeptorantagonist *Riluzol* (Rilutek®) kann die Überlebenszeit von ALS-Patienten um etwa zwei Monate verlängern und stellt derzeit die einzige wirksame, möglicherweise neuroprotektive Therapie dar [64].

Gabapentin (z. B. Neurontin®), welches die Synthese von inhibitorischen Neurotransmittern (Gamma-Aminobuttersäure, GABA) erhöht und die Aktivität des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat reduziert, hat weder einen Einfluss auf die Progression und die Symptome [65] noch auf die neuronale Integrität [66].

Antioxidanzien wie Vitamin C und E, Coenzym Q_{10}, Betacaroten oder N-Acetylcystein waren in klinischen Studien ebenfalls wirkungslos [67], ebenso der MAO-B-Antagonist *Selegilin*, dem auch antioxidative Effekte zugeschrieben werden [68]. Auch *Creatin* mit seiner experimentell neuroprotektiven Potenz durch die Stabilisierung mitochondrialer Membranen oder Transitionsporen [69] wurde erfolglos in mehreren klinischen Studien bei ALS-Patienten untersucht [70].

Antiinflammatorische Substanzen wie *COX-2-Inhibitoren* und *Minocyclin* zeigen viel versprechende Ergebnisse im Tierversuch [71] und werden derzeit in klinischen Studien untersucht [72].

Die systemische Applikation von neurotrophischen Faktoren wie CNTF *(ci-*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Potenziell neuroprotektive Substanzen bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose

Wirkstoff	Mechanismus	Kommentar
Riluzol	Hemmung der Glutamat-Freisetzung; Stabilisation der spannungsabhängigen Natriumkanäle	Geringfügige Verlängerung (2 Monate) der Überlebenszeit, neuroprotektive Potenz unklar
Gabapentin	Reduziert die Glutamat-Aktivität, erhöht GABA-Aktivität	Kein Hinweis auf klinisch relevante symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit, marginale Verzögerung des Muskelkraftverlusts
α-Tocopherol, Ascorbinsäure (Vitamin C), Coenzym Q_{10}; Betacaroten, N-Acetylcystein	Antioxidativ, Radikalfänger	Kein Effekt auf Überleben und motorische Funktion
Selegilin	MAO-B-Antagonist und antioxidativ	Keine symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
Creatin	Stabilisiert Mitochondrien	Keine symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
COX-Hemmer, Minocyclin	Antiinflammatorisch; antiapoptotisch	Studien laufen noch
rhCNTF, BDNF, GDNF, rhIGF-1 (Myotrophin)	Nervenwachstumsfaktoren	Teils nicht reproduzierbare symptomatische Wirksamkeit, kein Hinweis auf neuroprotektive Wirksamkeit
Branched-chain amino acids activated glutamate dehydrogenase	Reduziert die Glutamat-Plasmakonzentrationen	Kein signifikanter Effekt
Dextromethorphan, Lamotrigin, Topiramat	Antiexzitatorisch (NMDA-, AMPA-Rezeptor-Antagonist)	Studien laufen
Verapamil, Nimodipin	Spannungsabhängige Calciumantagonisten	Studien laufen

liare neurotrophic factor) und BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) sowie die Implantation humaner CNTF-sezernierender Zellen bewirkte teils eine vorübergehende Besserung der Symptomatik, wurde aber von schweren Nebenwirkungen begleitet [73, 74]. Die subkutane, intrathekale oder intrazerebroventrikuläre Verabreichung von CNTF, BDNF oder GNDF (*glial-derived neurotrophic factor*) hatte keinen Effekt am Patienten, möglicherweise auch wegen ihrer problematischen pharmakokinetischen Eigenschaften [75]. Der rekombinante humane *insulin-like growth factor-1* (Myotrophin) zeigte die erfolgversprechendsten Ergebnisse in klinischen Studien, wobei die Datenlage für eine abschließende Beurteilung allerdings unzureichend ist [76].

Die Kombination unterschiedlicher Substanzgruppen im Sinne eines polypharmakologischen Vorgehens wird derzeit intensiv untersucht [77, 78]. Zukünftig könnte die Transplantation autologer mesenchymaler Stammzellen eine nicht-pharmakologische Therapiealternative sein [79] (**Tab. 4**).

Chorea Huntington

Die Chorea Huntington (CH) ist ebenfalls eine seltene Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 5 bis 10 pro 100 000 Einwohner. Die genetische Grundlage der Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Mutation des auf Chromosom 4 lokalisierten Gens des Huntington-Proteins. Klinisch manifestiert sich die Krankheit durch psychische Auffälligkeiten und Depression zumeist in der vierten bis fünften Lebensdekade, denen im Verlauf hyperkinetisch-hypotone Bewegungsstörungen („Veitstanz“) und demenzielle Symptome folgen.

Ätiologie und Pathogenese

Die physiologische Funktion des Huntington-Proteins ist bislang ungeklärt. Die Mutation führt zur Bildung von Trinucleotid-Wiederholungssequenzen (sog. CAG-Wiederholungssequenz), die zur Bildung eines Glutamin-reichen abnormalen Huntington-Proteins führt [80]. Das Protein akkumuliert und aggregiert in intraneuronalen nukleären Einschlusskörpern, unter anderem auch in Neuronen im Striatum. Als pathologische Korrelate sind eine vermehrte Bildung von Radikalen und Lipidperoxidationsprodukten (8-Hydroxy-desoxyguanosin und Nitrotyrosin) in den degenerierten Regionen nachweisbar.

Potenziell neuroprotektive Strategien

Experimentell neuroprotektive Strategien, wie die Blockade exzitatorischer Neuronen durch den NMDA-Antagonisten *Remacemid* oder antioxidatives Coenzym Q_{10}, hatten keinen Effekt auf die Progression der Erkrankung [81]. Einzig der NMDA-Antagonist *Amantadin* zeigte eine signifikante sympto-

Tab. 5. Potenziell neuroprotektive Substanzen bei Patienten mit Chorea Huntington

Wirkstoff	Mechanismus	Kommentar
Remacemid	NMDA-Rezeptor-Antagonist	Keine symptomatische oder neuroprotektive Wirksamkeit
Amantadin	NMDA-Rezeptor-Antagonist	Signifikante Reduktion der Dyskinesien; kein Effekt auf psychiatrische Symptome, kein Hinweis auf neuroprotektive Wirksamkeit
Coenzym Q_{10}	Antioxidativ, Radikalfänger	Keine symptomatische Wirksamkeit; möglicherweise Verlangsamung der Progression (Neuroprotektion?)
Minocyclin	Antiinflammatorisch, antiapoptotisch, Hemmung der Huntington-Aggregation	Bisher keine Studien bei Chorea Huntington

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 6. Neuroprotektive Substanzen bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

Wirkstoff	Mechanismus	Kommentar
Nimodipin, Flunarizin	Antagonist am spannungsabhängigen Calciumkanal	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit, ungünstige Nutzen-Risiko-Bewertung
Lubeluzol, Fosphenytoin	Hemmung der präsynaptischen Glutamat- und Kainat-freisetzung	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit
Selfotel, Cerestat, Eliprodil, Magnesiumsalz	NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit, ungünstige Nutzen-Risiko-Bewertung
Clomethiazol	GABA-A-Rezeptor-Agonist	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit
Tirilazad, Ebselen, Citicholin, α-Tocopherol	Antioxidativ; Radikalfänger	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit
Piracetam	Stabilisation von Zellmembranen, nootrop	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit
Enlimomab	Monoklonaler Antikörper gegen ICAM	Keine symptomatische und neuroprotektive Wirksamkeit, ungünstige Nutzen-Risiko-Bewertung

matische Verbesserung dyskinetischer, nicht jedoch psychiatrischer Symptome [82]. Antiapoptotisch und antiinflammatorisch wirkende Tetracycline wie Minocyclin sind experimentell in vitro potente Inhibitoren der Huntington-Aggregation, die Autoren sehen eine mögliche Anwendung bei der Chorea Huntington jedoch kritisch [83] (**Tab. 5**).

Zerebrale Ischämie

Mit einer Prävalenzrate von etwa 1 : 60 und einer jährlichen Inzidenzrate von etwa 1 : 450 Einwohnern zählt die zerebrale Ischämie zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. Der Schlaganfall ist das Paradebeispiel für das Versagen von präklinisch vielversprechenden neuroprotektiven Strategien in der klinischen Anwendung am Patienten [84]. Das komplexe Geschehen im Rahmen der zerebralen Ischämie mit Energie- und Sauerstoffverlust sowie konsekutiver Nekrose, Apoptose, Freisetzung (pro-) inflammatorischer Substanzen und Bildung von ROS erfordert sehr wahrscheinlich ein multi-pharmakologisches Vorgehen [85].

Potenziell neuroprotektive Strategien

Alle experimentell neuroprotektiven Therapieansätze wie die Calciumantagonisten *Nimodipin* (Nimotop®) und *Flunarizin* (Sibelium®) [86], der Natriumkanalblocker *Fosphenytoin*, die NMDA-Antagonisten *Selfotel, Cerestat, Eliprodil, Magnesiumsalze* [87–89] sowie der GABA-A-Agonist *Clomethiazol* [90] haben entweder ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil oder sind bei der akuten zerebralen Ischämie beim Menschen wirkungslos [91]. Dies gilt auch für das antiexzitatorisch wirkende *Lubeluzol,* das die Glutamat-Freisetzung und die NO-Synthese inhibiert sowie die spannungsabhängigen Na^+- und Ca^{2+}-Kanäle blockiert [92].

Aktuelle Untersuchungen mit Magnesiumsulfat deuten an, dass die frühzeitige hoch dosierte Therapie unmittelbar nach dem Infarktgeschehen das Zeitfenster bis zur Revaskularisierung erweitern könnte [93]. In einer großen Studie mit knapp 2 400 Patienten hatte die intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat, innerhalb von zwölf Stunden nach Infarkt verabreicht, jedoch keinen Effekt auf die Sterblichkeit und das neurologische Defizit [94].

Radikalfänger oder Antioxidanzien wie *Tirilazad-Mesylat, Ebselen, Citicholin* oder *α-Tocopherol* (Vitamin E) enttäuschten ebenfalls beim Schlaganfall [95–97].

Nootropika wie *Piracetam* sind bei der akuten zerebralen Ischämie auch wirkungslos und es gibt sogar Hinweise auf eine erhöhte frühe Sterblichkeit [98].

Antisense-Oligonucleotide gegen die Expression des intrazellulären Adhäsionsmoleküls ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 protein) sind neuroprotektiv im transienten Ischämiemodell der Ratte [99]. Der monoklonale Antikörper *Enlimomab* gegen ICAM war jedoch bei Schlaganfallpatienten wirkungslos und es zeigte sich sogar eine erhöhte Letalität [100].

Inhibitoren der induzierbaren *nitric-oxide-synthetase* (iNOS), der Calcium-abhängigen Cysteinprotease Calpain und des Kainat-Rezeptors sowie Antisense-Oligonucleotide, die in die Genexpression modifizierend eingreifen, und viraler und nicht-viraler Gentransfer sind neue Strategien, die derzeit in der präklinischen und frühen klinischen Entwicklung stehen [101]. *Calpain* scheint eine Schlüsselfunktion in der Aktivierung des pro-apoptotischen Transkriptionsfaktors p53 zu spielen [102]. Der p38-MAP-Kinase-Inhibitor SB203580 unterdrückt die Bildung pro-inflammatorischer Mediatoren wie iNOS, TNF-α, IL-1β und COX-2 [103] (**Tab. 6**).

Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz vielversprechender präklinischer Ergebnisse haben die meisten Substanzen bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen am Menschen aus zahlreichen Gründen versagt. Zum einen ist die Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen nach wie vor schwierig, weil die verwendeten Tiermodelle häufig nur eine grobe Annäherung an die Verhältnisse im menschlichen Organismus darstellen und die pharmakokinetischen Gegebenheiten im Menschen mit denen im Tier nur bedingt übereinstimmen. Eine weitere Ursache für die Unwirksamkeit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

am Menschen könnte die nicht ausreichende Verfügbarkeit des Wirkstoffs am Wirkort sein.
Die therapeutische Intervention erfolgt in der neurodegenerativen Kaskade *zu spät*, der Prozess der Degeneration kann nur schwer aufgehalten werden und auch die Rettung der noch vorhandenen Neuronen kann nicht zu einer *restitutio ad integrum* führen. Hier könnten neue diagnostische Verfahren (spezifische Biomarker, hochauflösende Bildgebungverfahren) eine frühzeitige Diagnose und präventive Therapie ermöglichen und so den Zeitpunkt der symptomatischen Erkrankung möglichst weit aufschieben.
Die Durchführung klinischer Studien stellt hohe Anforderungen an das Studiendesign und an alle Beteiligten. Die Auswahl der geeigneten Zielparameter, der Größe und Beschaffenheit der Studienpopulation sowie der geeigneten statistischen Verfahren ist entscheidend für die erfolgreiche Beantwortung der Fragestellung, aber oftmals noch immer unklar.
Eine weitere Schwierigkeit ist die Auswahl geeigneter (Surrogat-)Parameter zur Beurteilung einer neuroprotektiven Wirkung am Menschen. So dient beispielsweise die striatale Aufnahme von Fluor-Dopa im PET oder SPECT als Surrogatparameter zur Beurteilung der nigrostriatalen Integrität; dabei ist jedoch unklar, ob die striatale Aufnahme mit der Anzahl funktionsfähiger, dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra korreliert [40].
Zukunftsweisende Technologien wie die Transplantation neuronaler Stammzellen und Gentransfer geben Hoffnung auf kausale Therapien in der Zukunft. So wurde der Transfer des Aspartoacylase-Gens mit dem viralen Adenovirus-assoziierten Vektor (AAV), der sich besonders zum Gentransfer in das ZNS eignet [104], bei der seltenen neurodegenerativen *Van-Bogaert-Bertrand-Krankheit*, bei der es infolge eines intrazerebralen Mangels des Enzyms Aspartoacylase (ASPA) zur Akkumulation des neurotoxische N-Acetylaspartat (NAA) kommt, erstmalig am Menschen untersucht [105]. Ähnlich innovative Technologien könnten in der Zukunft die Therapie degenerativer Erkrankungen revolutionieren.

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalte > Heft 11/2004

Anmerkung

Die im Text genannten Handelsnamen (in der Regel Erstanbieterpräparate) sind Beispiele und stellen keine Empfehlung seitens der Autoren dar.

AMT – *Bücherforum*

Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen

Von Felix Haffner, Otto Schultz, Walter Schmid und Rainer Braun, bearbeitet von Rainer Braun. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2004. 10., neu bearbeitete Auflage. 256 Seiten, Loseblattausgabe, 1 Ringordner. € 44,–.

Bei der Behandlung mit Arzneistoffen ist eine richtige Dosierung entscheidend für deren Wirkung unter der möglichst vollständigen Vermeidung von Nebenwirkungen. Deshalb ist die Vorgabe von Normdosen als Orientierung für den behandelnden Arzt unverzichtbar. Der Arzt ist darüber hinaus gefordert, die Normdosen dem Zustand des individuellen Patienten anzupassen. Das vorliegende Werk, das jetzt in der 10. Auflage erscheint, gibt eine Hilfestellung für das Nachschlagen von Normdosen. In dieser 10. Auflage wird das bisherige Grundkonzept beibehalten. Es wurden jedoch 200 Arzneistoffe neu aufgenommen. Andererseits sind Stoffe, die in der heutigen ärztlichen Praxis kaum noch ein Bedeutung haben, weiter enthalten, um eine verlässliche Informationsquelle aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus werden Stoffe mit negativem Aufbereitungsergebnis des Altarzneimittelmarkts mit einem entsprechenden Hinweis gekennzeichnet. Diese Angaben sind mit dem Stand Herbst 1994 eingefroren, da ab diesem Zeitpunkt die Aufbereitungsarbeit durch den Gesetzgeber nicht mehr unterstützt wurde. Eine Aktualisierung der vorhandenen oder aber eine Neuerarbeitung von bisher nicht erfassten Arzneistoffen findet seit diesem Zeitpunkt nicht mehr statt.
Die Angaben zur Verschreibungspflicht wurden dem neusten Stand angepasst, da in den vergangenen Jahren eine Reihe von Arzneistoffen gemäß § 48 AMG aus der Verschreibungspflicht entlassen worden sind.
Das Werk ist in zwei Teile gegliedert.
Der erste Teil beinhaltet Angaben zu den Arzneistoffen, die alphabetisch nach den Freinamen gegliedert sind. Dazu finden sich der Applikationshinweis, die Einzeldosis oder Konzentration sowie Dosierungshinweise und die bereits erwähnte Information zur Aufbereitung oder Verschreibungspflicht. Der zweite Teil enthält eine gleichartig gegliederte Liste mit Drogen. Zur besseren Auffindung ist für die Drogen ein Synonymverzeichnis Lateinisch-Deutsch und Deutsch-Lateinisch aufgeführt.
Nachteilig ist, dass Kinderdosen nur in beschränktem Umfang aufgenommen worden sind. Insgesamt ein bewährtes Standardwerk, welches das rasche Nachschlagen von Standarddosen für die meisten in der Therapie verwendeten Arzneistoffe und Drogen erlaubt.

Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Erythropoetin in der Onkologie

Ulrich Dührsen, Essen

Anämien führen zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Bei Krebspatienten beruhen sie häufig auf einer Blutbildungsstörung als Folge einer „Tumoranämie", einer Knochenmarkinfiltration oder therapeutischer Maßnahmen. Zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie sind in Deutschland die Erythropoetin-Präparate Epoetin alfa, Epoetin beta und Darbepoetin alfa zugelassen. In zahlreichen kontrollierten Studien ließ sich mit diesen Substanzen bei einem Abfall der Hämoglobin-Konzentration unter 11 g/dl bei etwa zwei Dritteln der Patienten ein Hämoglobin-Anstieg um mindestens 2 g/dl erreichen. Der Anstieg erfolgte innerhalb eines Zeitraums weniger Monate und ging mit einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität einher. In der Strahlentherapie wurde Erythropoetin mit dem Ziel eingesetzt, über eine verbesserte Tumoroxygenierung eine Effizienzsteigerung dieser sauerstoffabhängigen Therapiemodalität zu erreichen. Wider Erwarten zeigten sich jedoch in einer randomisierten Studie im Erythropoetin-Arm schlechtere Behandlungsergebnisse als im Kontrollarm. Pharmakoökonomische Analysen weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Erythropoetin wesentlich kostenintensiver ist als die alternativ in Frage kommende Transfusionstherapie, die in der Regel allerdings erst bei stärkeren Anämiegraden eingesetzt wird. Vor dem Hintergrund schwindender Ressourcen in unserem Gesundheitssystem muss die Indikation zur Erythropoetin-Therapie anhand der Ansprechwahrscheinlichkeit, der erwarteten Notwendigkeit, Verträglichkeit und Dauer einer Transfusionstherapie, der onkologischen Prognose und anderer Faktoren individuell gestellt werden.

Arzneimitteltherapie 2004;22:336-42.

Die Verteilung des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs im Organismus ist eine Grundvoraussetzung für die ordnungsgemäße Funktion der verschiedenen Organe. Das Hormon Erythropoetin reguliert die Vermehrung und Reifung der für den Sauerstofftransport zuständigen roten Blutkörperchen [1]. Eine unphysiologische Verminderung der Sauerstofftransportkapazität führt zu einer Mangelversorgung des Gehirns (Kopfleere, Konzentrations- und Schlafstörungen, Kopfschmerzen) und des Bewegungsapparats (Schwäche) bei Mehrarbeit des kardiopulmonalen Systems (Herzklopfen, Luftnot) [2]. Bei gleichzeitig bestehenden Gefäßveränderungen können sich unter einer Anämie auch umschriebene Defizite einstellen, insbesondere an Herz und Hirn.

Eine erfolgreiche Anämie-Behandlung führt zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität. Hieraus können erhöhte Leistungsfähigkeit und gesteigerte Lebensqualität resultieren [2]. Bei Krebspatienten könnte sich darüber hinaus ein therapeutisch günstiger Effekt auf das Tumorwachstum einstellen. Eine Hypoxie scheint nämlich die genetische Instabilität von Tumorzellen und die Ausbildung eines fragilen, die Metastasierung begünstigenden Kapillarnetzes zur fördern. Daher könnte eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Tumors zu einer Verlangsamung seiner Progression führen [3, 4]. Außerdem könnten sauerstoffabhängige Therapiemodalitäten, wie die Strahlentherapie, durch eine gesteigerte Tumoroxygenierung eine Wirkungszunahme erfahren (**Abb. 1**).

Zur Behandlung der Anämie werden bei Krebspatienten vorwiegend Bluttransfusionen eingesetzt. Da hiermit infektiöse, immunologische und toxische Risiken verbunden sind (**Tab. 1**), wurden die Hämoglobin-Grenzwerte für eine Erythrozytentransfusion in den vergangenen Jahren kontinuierlich gesenkt [2]. Der „Transfusionstrigger" liegt bei den meisten Onkologen zur Zeit bei einem Hämoglobin-Wert von etwa 8 g/dl. Bei jüngeren Patienten wird oft erst bei niedrigeren Werten transfundiert, bei älteren meist schon bei höheren. Diese Transfusionspraktik führt dazu, dass viele Krebspatienten einen Anämiegrad tolerieren müssen, der zu einer beträchtlichen Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führt.

Prof. Dr. med. Ulrich Dührsen, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen,
E-Mail: ulrich.duehrsen@uni-essen.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

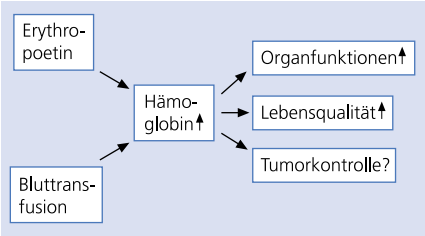

Abb. 1. Schlüsselstellung des Hämoglobin-Anstiegs bei der Wirkung von Erythropoetin und Erythrozytentransfusion

Tab. 1. Infektiöse, immunologische und toxische Risiken der Transfusionstherapie [50, 51]

Infektiöse Risiken	Häufigkeit
Hepatitis B	1:60000
Hepatitis C	1:100000
HIV-Infektion	1:650000
Immunologische Risiken	
Hämolytische Reaktion	1:60000
Letale AB0-Inkompatibilität	1:600000
Toxische Risiken	
Transfusionssiderose – Kardiomyopathie – Leberzirrhose – Endokrine Ausfälle	Ab 50 Konserven

Als Alternative zur Bluttransfusion steht seit etwa 15 Jahren die Behandlung mit gentechnisch hergestelltem rekombinantem Erythropoetin zur Verfügung. Da die Präparate eine hervorragende Verträglichkeit aufweisen, liegt für die meisten Onkologen der „Erythropoetintrigger" bei wesentlich höheren Hämoglobin-Werten als der „Transfusionstrigger". Dies bedeutet, dass Patienten schon bei geringer Ausprägung der Anämie behandelt und auf recht hohen Hämoglobin-Werten gehalten werden können. Aufgrund der unterschiedlichen Schwellenwerte für eine Intervention hat ein Vergleich zwischen Bluttransfusion und Erythropoetin unter Vorgabe gleicher Ziel-Hämoglobin-Werte bisher nicht stattgefunden.

Rationale für den Einsatz von Erythropoetin bei Krebspatienten

Anämien können bei Krebspatienten durch Blutverlust, Hämolyse oder unzureichende Blutbildung bedingt sein [5]. Nur die letztgenannte Störung ist durch Erythropoetin beeinflussbar, sofern nicht ein Mangel an Eisen, Vitamin B_{12} oder Folsäure vorliegt. Schematisch lassen sich vier Ursachengruppen für eine verminderte Blutbildung bei Krebspatienten abgrenzen [5]:

- Unzureichend verstandene immunologische Mechanismen, die unter der Bezeichnung „Tumor"- oder „Infektanämie" subsumiert werden
- Die Verdrängung des blutbildenden Marks durch infiltrierende Krebszellen bei Leukämien, Lymphomen oder Knochenmarkkarzinosen
- Die iatrogene Chemo- oder Radiotherapie-bedingte Myelosuppression
- Die ineffektive Erythropoese bei Krebserkrankungen des blutbildenden Systems selbst, insbesondere bei Myelodysplasien

Die zur Anämie führenden molekularen Mechanismen sind komplex. Für den Einsatz von Erythropoetin sind folgende Befunde von besonderer Bedeutung [5]:

- Eine inadäquat niedrige Erythropoetin-Produktion bei der Tumoranämie und der Chemotherapie-assoziierten Anämie
- Eine Hemmung der Erythropoetin-Wirkung bei der Tumoranämie und der Anämie durch Knochenmarkinfiltration
- Ein vermindertes Ansprechen abnormer erythropoetischer Vorläuferzellen auf physiologische Erythropoetin-Konzentrationen bei den Myelodysplasien

Präparate und Dosierungen

In Deutschland sind drei gentechnisch hergestellte Erythropoetin-Präparate zur Behandlung von Krebspatienten zugelassen: *Epoetin alfa* (Erypo®, Janssen-Cilag), *Epoetin beta* (NeoRecormon®, Roche) und *Darbepoetin alfa* (Aranesp®, Amgen), welches durch eine veränderte Glykosylierung eine besonders lange Halbwertszeit aufweist. Die zugelassenen onkologischen Indikationen sind für die drei Präparate ähnlich: Behandelt werden dürfen Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten. Für die Behandlung von Anämien bei myeloischen Neoplasien (z. B. Myelodysplasien) oder Patienten ohne Chemotherapie besteht keine Zulassung. Einzelheiten sind der Roten Liste 2004 zu entnehmen [6].

Für Epoetin alfa und beta ergab sich aus Phase-I-Studien [7–10] im onkologischen Indikationsbereich ein gängiges Therapieschema aus drei subkutanen Injektionen von je 150 U/kg pro Woche (bei einem normgewichtigen Erwachsenen: 3 x 10000 U) mit Dosisverdopplung bei Ausbleiben eines Hämoglobin-Anstiegs nach 4- bis 8-wöchiger Therapie [11, 12]. Die entsprechende initiale Darbepoetin-alfa-Dosierung beträgt 2,25 µg/kg pro Woche (bei einem normgewichtigen Erwachsenen: einmalig 150 µg) [13]. Zur Überwindung eines bei Krebspatienten häufig vorliegenden funktionellen Eisenmangels wird die gleichzeitige Verabreichung eines *Eisenpräparats* empfohlen, insbesondere wenn die Ferritin-Konzentration unter 100 µg/l oder die Transferrin-Sättigung unter 15 bis 25 % liegen [14, 15].

Unabhängig von der Art des gewählten Präparats entwickelt sich der Hämoglobin-Anstieg bei einer erfolgreichen Erythropoetin-Behandlung sehr langsam. Daher wird ein Therapieversuch von mindestens zweimonatiger Dauer empfohlen [11, 12].

Therapieziele

Ziele der Anämie-Behandlung sind die Aufrechterhaltung der Organfunktionen, die Steigerung der Lebensqualität und die positive Beeinflussung der antineoplastischen Maßnahmen. Diese Ziele sollen sowohl bei der Transfusionstherapie als auch bei der Therapie mit Erythropoetin über eine Anhebung der Hämoglobin-Konzentration erreicht werden (**Abb. 1**).

In den meisten Erythropoetin-Studien war der Hämoglobin-Wert, manchmal in Verbindung mit dem Ausmaß der Transfusionsbedürftigkeit, der primäre Endpunkt. In vielen Studien wurde gleichzeitig die Lebensqualität untersucht. Daten zur Aufrechterhaltung der

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Kontrollierte randomisierte Studien zum Einfluss von Epoetin alfa auf die Hämoglobin-Konzentration und die Transfusionsbedürftigkeit bei Krebspatienten mit Anämien unterschiedlicher Genese

Autoren	Therapie	Patienten [n]	Wochen-Dosis [U/kg]	Therapiedauer [Wochen]	Ansprechrate	Mittlerer Hämoglobin-Anstieg [g/dl]	Transfundierte Patienten[3]	Mittlere Blutkonservenzahl pro Patient und Monat[3]
Keine antineoplastische Therapie – solide Tumoren und lymphatische Neoplasien								
Abels et al. [18]	Kontrolle	55	–	8	11 %[1]	0	k. A.	k. A.
	Epoetin alfa	63	300	8	32 %[1]	0,9	k. A.	k. A.
Keine antineoplastische Therapie – Myelodysplasien								
Italienische Studiengruppe [21]	Kontrolle	37	–	8	0 %[1]	-0,3	k. A.	k. A.
	Epoetin alfa	38	1 050	8	13 %[1]	1,7	k. A.	k. A.
Chemotherapie ohne Cisplatin – solide Tumoren und lymphatische Neoplasien								
Abels et al. [18]	Kontrolle	74	–	12	14 %[1]	0,4	27 % → 37 %	0,7 → 0,8
	Epoetin alfa	79	450	12	58 %[1]	2,3	25 % → 29 %	0,7 → 0,5
Littlewood et al. [32]	Kontrolle	124	–	12–24	19 %[1]	0,5	36 % → 40 %	0,8
	Epoetin alfa	251	450 → 900	12–24	71 %[1]	2,2	28 % → 25 %	0,5
Chemotherapie mit Cisplatin – solide Tumoren und lymphatische Neoplasien								
Abels et al. [18]	Kontrolle	61	–	12	7 %[1]	0,4	44 % → 56 %	1,2 → 1,0
	Epoetin alfa	64	450	12	48 %[1]	2,0	44 % → 27 %	1,7 → 0,6
Chemotherapie – multiples Myelom								
Dammacco et al. [33]	Kontrolle	76	–	12	9 %[1]	0,0	37 % → 47 %	k. A.
	Epoetin alfa	69	450 → 900	12	58 %[1]	1,8	36 % → 28 %	k. A.
Radiotherapie – diverse solide Tumoren								
Lavey et al. [19]	Kontrolle	20	–	5–8	5 %[2]	0,0	k. A.	k. A.
	Epoetin alfa	20	900 → 450	5–8	80 %[2]	3,2	k. A.	k. A.
Sweeney et al. [20]	Kontrolle	24	–	7	5 %[2]	0,3	k. A.	k. A.
	Epoetin alfa	24	1 000	7	65 %[2]	1,6	k. A.	k. A.

Einschlussbedingungen: Hämoglobin-Konzentration < 9,0 g/dl [21], 10,5 g/dl [18, 32], 11,0 g/dl [33], 13,0 g/dl [20] oder 13,5 g/dl [19]. Kontrollen: Plazebo [18, 21, 32, 33] oder keine Therapie [19, 20]. Lymphatische Neoplasien: maligne Lymphome, multiples Myelom, chronische lymphatische Leukämie. Im Hinblick auf Ansprechraten, Hämoglobin-Anstieg und Transfusionsbedarf ergaben sich in allen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Epoetin-alfa-Gruppe ($p < 0,05$). k. A.: keine Angabe

[1] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg um ≥ 2 g/dl
[2] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg auf Werte ≥ 14 g/dl
[3] Prä- → posttherapeutische Werte

Organfunktionen liegen nicht vor, Mitteilungen zur Beeinflussung des Tumorwachstums erschienen erst kürzlich.

Therapieergebnisse

Die folgende Darstellung beschränkt sich auf randomisierte Studien, in denen Erythropoetin mit einer an herkömmlichen Transfusionspraktiken orientierten Standardbehandlung verglichen wurde. Einige Studien waren Plazebo-kontrolliert, andere wurden offen durchgeführt (**Tab. 2–4**). Für eine Zusammenfassung der Ergebnisse nicht randomisierter Studien sei auf das Literaturverzeichnis verwiesen [5, 16, 17].

Einfluss der Erythropoetin-Therapie auf die Hämoglobin-Konzentration und den Transfusionsbedarf

In den meisten Studien wurde die Indikation zur Erythropoetin-Therapie bei einer Hämoglobin-Konzentration < 11 g/dl gestellt. Als Erfolg wurde in der Regel ein Hämoglobin-Anstieg um mindestens 2 g/dl innerhalb von 8 bis 16 Wochen gewertet. Die Studien unterschieden sich in der Art des verwendeten Erythropoetins (Epoetin alfa, Epoetin beta, Darbepoetin alfa), der zugrunde liegenden Tumoren (solide Tumoren, maligne Lymphome, multiple Myelome, Myelodysplasien) und etwaiger antineoplastischer Maßnahmen (keine Maßnahmen, Chemotherapie, Radiotherapie).

Epoetin alfa

Bei Krebspatienten ohne antineoplastische Therapie bewirkte Epoetin alfa eine Milderung der Tumoranämie, deren Ausmaß in der betreffenden Studie [18] aufgrund ungewöhnlich niedriger Dosierung und kurzer Therapiedauer gering ausfiel (**Tab. 2**). Chemotherapierte Patienten mit soliden Tumoren und lymphatischen Neoplasien zeigten unabhängig von der Zusammensetzung der antineoplastischen Therapie in etwa 50 bis 70 % der Fälle ein Ansprechen. Etwas höhere Ansprechraten (ca. 60 bis

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Kontrollierte randomisierte Studien zum Einfluss von Epoetin beta auf die Hämoglobin-Konzentration und die Transfusionsbedürftigkeit bei Krebspatienten mit Anämien unterschiedlicher Genese

Autoren	Therapie	Patienten [n]	WochenDosis [U/kg]	Therapiedauer [Wochen]	Ansprechrate	Mittlerer Hämoglobin-Anstieg [g/dl]	Transfundierte Patienten[3]	Mittlere Blutkonservenzahl pro Patient und Monat[3]
Chemotherapie – solide Tumoren und lymphatische Neoplasien								
Boogaerts et al. [15]	Kontrolle	129	–	12	13 %[1]	0,9	k. A.	k. A.
	Epoetin beta	133	450 → 900	12	47 %[1]	2,1	k. A.	k. A.
Chemotherapie – solide Tumoren								
Oberhoff et al. [52]	Kontrolle	88	–	12	9 %[1]	k. A.	22 % → 42 %	0,4 → 0,5
	Epoetin beta	101	450	12	38 %[1]	k. A.	23 % → 28 %	0,4 → 0,4
Chemotherapie – lymphatische Neoplasien								
Österborg et al. [14]	Kontrolle	173	–	16	27 %[1]	-0,1	27 % → 52 %	k. A.
	Epoetin beta	170	450 → 900	16	67 %[1]	1,6	29 % → 33 %	k. A.
Radiotherapie – Kopf-Hals-Tumoren								
Henke et al. [41]	Kontrolle	171	–	9	15 %[2]	1,1	k. A.	k. A.
	Epoetin beta	180	900	9	82 %[2]	3,7	k. A.	k. A.

Einschlussbedingungen: Hämoglobin-Konzentration < 10,0 g/dl [14], 11,0 g/dl [15, 52] oder 13,0 g/dl [41]. Kontrollen: Plazebo [14, 41] oder keine Therapie [15, 52]). Lymphatische Neoplasien: maligne Lymphome, multiples Myelom, chronische lymphatische Leukämie. Im Hinblick auf Ansprechraten, Hämoglobin-Anstieg und Transfusionsbedarf ergaben sich in allen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Epoetin-beta-Gruppe ($p < 0,05$). k. A.: keine Angabe

[1] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg um ≥ 2 g/dl
[2] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg auf Werte ≥ 15 g/dl
[3] Prä- → posttherapeutische Werte

80 %) wurden bei radiotherapierten Patienten beobachtet. Hier wurde Epoetin alfa allerdings bereits bei höheren Hämoglobin-Werten (< 13 g/dl) eingesetzt, um eine optimale Oxygenierung der Tumoren zu gewährleisten [19, 20].

Bei Myelodysplasien zeigten Phase-I- und -II-Studien erst einen Hämoglobin-Anstieg oberhalb einer wöchentlichen Epoetin-alfa-Dosis von 1 000 U [5]. Die einzige bisher vorliegende randomisierte Studie [21] ergab unter diesen Bedingungen eine Ansprechrate von 13 % (**Tab. 2**). Ergebnisse unkontrollierter Phase-II-Studien lassen vermuten, dass durch zusätzliche Verabreichung von Granulozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor bei diesen Patienten Ansprechraten von 30 bis 40 % erreicht werden können [22–24].

Epoetin beta

Die Ergebnisse der Studien zur Behandlung mit Epoetin beta ähneln denen, die mit Epoetin alfa erzielt wurden (**Tab. 3**): Chemotherapierte Patienten mit soliden Tumoren, Lymphomen oder multiplen Myelomen sprachen in etwa 50 bis 70 % der Fälle auf die Behandlung an. Besonders günstige Daten ergaben sich für Patienten mit multiplem Myelom [14]. Nach persönlicher Einschätzung könnte dies auf einer „renalen Komponente“ beruhen, die bei vielen dieser Patienten für die Anämie mitverantwortlich sein dürfte.

Nach einer kürzlich erschienenen Studie ist die einmalige Applikation der gesamten Epoetin-beta-Wochendosis der oben beschriebenen Aufteilung auf drei Einzeldosen ebenbürtig [25].

Darbepoetin alfa

Auch bei der Behandlung mit Darbepoetin alfa ist nach den bisher vorliegenden Studien bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit einem Hämoglobin-Anstieg um mindestens 2 g/dl bei gleichzeitigem Rückgang der Transfusionsbedürftigkeit zu rechnen (**Tab. 4**). Dosisfindungsstudien zeigten mit zunehmender Dosis ein zunehmend rascheres Ansprechen [26]. Die Ergebnisse parallel durchgeführter Studien lassen vermuten, dass die einmalige Applikation der kumulativen Wochendosen in zwei- bis vierwöchigen Abständen ähnliche Ergebnisse liefert wie die wöchentliche Applikation der Einzeldosen [26–28]. Hierdurch lässt sich ein Applikationsrhythmus erreichen, der den Zyklen der Chemotherapie entspricht.

Prädiktive Faktoren

Da nur ein Teil der Patienten auf die Erythropoetin-Therapie anspricht, wurden retrospektiv in einigen Studien prädiktive Faktoren ermittelt. Diese zerfallen in echte „prädiktive“ Faktoren, die vor der ersten Erythropoetin-Gabe ein Ansprechen wahrscheinlich machen, und in fälschlicherweise als „prädiktive“ Faktoren bezeichnete Parameter, die nach mehrwöchiger Therapie auf ein Ansprechen hinweisen [16, 17]. Obwohl die von verschiedenen Autoren verifizierten Faktoren nicht kongruent sind, legen die Ergebnisse den Schluss nahe, dass eine inadäquat niedrige Erythropoetin-Konzentration im Serum (< 50–100 U/l) eine günstige Voraussetzung für einen Behandlungserfolg darstellt [9, 10, 29, 30].

Einfluss der Erythropoetin-Therapie auf die Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden visuelle Skalen und Fragebögen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Kontrollierte randomisierte Studien zum Einfluss von Darbepoetin alfa auf die Hämoglobin-Konzentration und die Transfusionsbedürftigkeit bei Krebspatienten mit Anämien unterschiedlicher Genese

Autoren	Therapie	Patienten [n]	Wochendosis [µg/kg]	Therapiedauer [Wochen]	Ansprechrate	Mittlerer Hämoglobin-Anstieg [g/dl]	Transfundierte Patienten	Mittlere Blutkonservenzahl pro Patient und Monat
Keine antineoplastische Therapie – solide Tumoren und lymphatische Neoplasien								
Smith et al. [27]	Plazebo	22	–	12	5 %[1]	0,0	21 %	k. A.
	Darbepoetin alfa	33	2,25	12	67 %[1]	2,1	14 %	k. A.
	Darbepoetin alfa	30	4,50	12	92 %[1]	2,9	7 %	k. A.
Chemotherapie – Bronchialkarzinom								
Vansteenkiste et al. [34]	Plazebo	158	–	12	24 %[2]	k. A.	52 %	0,6
	Darbepoetin alfa	156	2,25 → 4,50	12	66 %[2]	k. A.	27 %	0,2
Chemotherapie – lymphatische Neoplasien								
Hedenus et al. [35]	Plazebo	170	–	12	18 %[1]	0,2	48 %	k. A.
	Darbepoetin alfa	174	2,25 → 4,50	12	60 %[1]	1,8	31 %	k. A.

Einschlussbedingungen: Hämoglobin-Konzentration < 11,0 g/dl. Lymphatische Neoplasien: maligne Lymphome, multiples Myelom, chronische lymphatische Leukämie. Im Hinblick auf Ansprechraten, Hämoglobin-Anstieg und Transfusionsbedarf ergaben sich in allen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Darbepoetin-alfa-Gruppe ($p < 0,05$). k. A.: keine Angabe

[1] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg um ≥ 2 g/dl

[2] Definition des Ansprechens: Hämoglobin-Anstieg um ≥ 2 g/dl oder Hämoglobin-Anstieg auf Werte ≥ 12 g/dl

eingesetzt. Bei den visuellen Skalen markiert der Patient Einzelaspekte seiner Lebensqualität (z. B. Aktivität, Energie oder allgemeine Lebensqualität) auf einer linearen Skala definierter Länge [11, 18]. Änderungen der Lebensqualität lassen sich dann in Millimetern angeben. Als Fragebögen wurden insbesondere die Anämie- und Fatigue-Fragebögen der „Functional Assessment of Cancer Therapy" (FACT)-Serie verwendet [31]. Die meisten der in **Tabelle 2 bis 4** aufgeführten Studien, die Untersuchungen zur Lebensqualität einschlossen [14, 15, 18, 20, 27, 32–35], zeigten zumindest für einige Teilaspekte eine signifikante Verbesserung. Diese trat nur dann ein, wenn gleichzeitig ein Anstieg der Hämoglobin-Konzentration zu verzeichnen war [36, 37]. Dies entspricht dem ärztlichen Eindruck bei einer erfolgreichen Anämie-Therapie. Die wissenschaftliche Aussagekraft der meisten Studien wurde allerdings aufgrund konzeptioneller Mängel in Frage gestellt [38].

Einfluss der Erythropoetin-Therapie auf das Tumorwachstum

Im Hinblick auf die Sauerstoffabhängigkeit der Strahlentherapie verfolgt die Behandlung oder Prävention einer Anämie bei radiotherapierten Patienten das vorrangige Ziel, die Sauerstoffversorgung des Tumors zu verbessern [3, 4]. Bereits in den 70er Jahren wurde in einer randomisierten Studie gezeigt, dass radiotherapierte Zervixkarzinom-Patientinnen mit unbehandelter Anämie eine höhere Lokalrezidivrate aufwiesen als Patientinnen, deren Anämie durch Bluttransfusionen ausgeglichen wurde [39]. In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ergaben sich bei unbehandelter Anämie schlechtere Behandlungsergebnisse als bei einer Behandlung mit Erythropoetin [40].

Vor diesem Hintergrund war das Ergebnis einer kürzlich publizierten, prospektiven, randomisierten Studie überraschend, in der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während der Radiotherapie entweder Epoetin beta oder Plazebo erhielten [41]. Obwohl über 80 % der mit Epoetin beta behandelten Patienten einen Hämoglobin-Anstieg zeigten (**Tab. 3**), waren die Behandlungsergebnisse in dieser Gruppe bei der lokalen Tumorkontrolle und im Gesamtüberleben signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass Erythropoetin für Tumorzellen einen Wachstums- oder Überlebensfaktor darstellen könnte. Derartige extrahämatopoetische Wirkungen sind bereits für Nervenzellen nachgewiesen worden [42]. Ein wichtiger Unterschied zwischen der Behandlung mit Erythropoetin und der Transfusionstherapie wäre in diesem Fall die Tatsache, dass Bluttransfusionen die Erythropoetin-Konzentration im Serum senken, während die externe Zufuhr von Erythropoetin die Konzentration anhebt [41].

Kosten- und Kosten-Nutzen-Analysen

Da die zurzeit zur Verfügung stehenden Erythropoetin-Präparate teuer sind, wurden die Kosten der Erythropoetin-Therapie den Kosten der üblichen Transfusionstherapie gegenübergestellt. Trotz unterschiedlicher Ausgangsdaten, Berechnungsmodalitäten und Gesundheitssysteme kommen die in **Tabelle 5** zitierten Arbeiten übereinstimmend zu dem Schluss, dass die Kosten der Erythropoetin-Therapie weit höher sind als die der Transfusionsbehandlung.

Beim derzeitigen Kenntnisstand beschränkt sich der Nutzen der Erythropoetin-Therapie auf eine *Verbesserung der Lebensqualität*. Um diesen Nutzen als Geldbetrag auszudrücken, wurden

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Vergleich der Kosten von Erythropoetin und Bluttransfusionen zur Prävention und Behandlung von Anämien bei Krebspatienten

Autoren	Land	Datenquelle	Erythropoetin	Bluttransfusion	Kostenverhältnis Erythropoetin/ Transfusion
Chemotherapie-assoziierte Anämie					
Sheffield et al. [53]	USA	8 publizierte Studien	2 162 $	747 $	3
Ortega et al. [43]	Kanada	2 publizierte Studien	1 197 $	194 $	6
Barosi et al. [46]	Italien	2 publizierte Studien	1 142 $	52 $	22
Meadowcroft et al. [54]	USA	174 publizierte Artikel, 50 Brustkrebs-Patientinnen	2 161 $	56 $	38
Cremieux et al. [47]	USA	4 publizierte Studien	1 888 $	354 $	5
Radiochemotherapie-assoziierte Anämie					
Kavanagh et al. [55]	USA	1 publizierte Studie, 12 Zervixkarzinom-Patientinnen	2 579 $	660 $	4

Zusätzlich zu den Kosten für Erythropoetin (10 000 U = 94–125 $) und Blutkonserven (1 Konserve = 137–422 $; Median: 329 $) gingen zahlreiche Nebenkosten in die Analysen ein.

zwei verschiedene Modelle angewendet. Im ersten Ansatz wurden Krebspatienten gefragt, welche Summe sie gewillt wären, für die Vorteile einer dreimonatigen Erythropoetin-Therapie auszugeben [43]. Die durchschnittliche Bereitschaft, sich finanziell zu beteiligen, deckte weniger als 20 % der tatsächlichen Erythropoetin-Kosten; nur 4 % der Patienten waren bereit, den vollen Betrag zu bezahlen. Im zweiten Ansatz wurde durch Multiplikation der Lebensjahre mit einem von 0 (Tod) bis 1 (perfekte Gesundheit) reichenden Qualitätskoeffizienten eine Qualitätsanpassung der tatsächlich verlebten Jahre erreicht. Eine qualitativ gute Lebensphase wird hierdurch rechnerisch länger als eine qualitativ schlechte Phase gleicher zeitlicher Dauer [44, 45]. Bei derartigen Berechnungen ergab sich für den Hinzugewinn eines einzigen „quality-adjusted life year“ durch eine Erythropoetin-Behandlung ein Preis zwischen 110 769 und 214 391 US $ [46, 47].

Schlussfolgerungen

Erythropoetin ist bei onkologischer Indikation ein nahezu nebenwirkungsfreies Pharmakon, welches bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer Milderung der Chemotherapie-induzierten Anämie und einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Der wesentliche Nachteil aller auf dem Markt befindlicher Präparate ist ihr Preis, der unter den derzeitigen wirtschaftlichen Bedingungen einer breiten Anwendung [48] entgegensteht. Vor dem Hintergrund eines limitierten Budgets wird man als Arzt daher aufgerufen sein, geeignete Patienten für die Erythropoetin-Therapie auszuwählen. In die Entscheidungsfindung dürften vor allem Aspekte der Ansprechwahrscheinlichkeit, der Dringlichkeit einer Korrektur der Anämie, der individuellen Toleranz gegenüber Transfusionen, der voraussichtlichen Dauer der Transfusionsbedürftigkeit und der Gesamtprognose eingehen. Neue Erkenntnisse über eine mögliche Begünstigung des Tumorwachstums durch Erythropoetin [41] oder neue transfusionsbedingte Risiken, wie die Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung [49], werden die Diskussion über den differenzierten Einsatz von Erythropoetin und Bluttransfusion in den kommenden Jahren anhalten lassen.

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalte > Heft 11/2004

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Menopause

Estrogensubstitution nach Hysterektomie erhöht das Schlaganfallrisiko

Eine Hormonsubstitution mit Estrogen bei Frauen in der Menopause nach Hysterektomie erhöht das Schlaganfallrisiko. Das ergab eine große Plazebo-kontrollierte Studie der Women's Health Initiative (WHI).

Lange Zeit galt das Dogma, dass eine Hormonsubstitution nach der Menopause das Risiko vaskulärer Ereignisse reduzieren kann. Diese Aussage stützte sich aber überwiegend auf Fall-Kontroll-Studien. Die Women's Health Initiative führte zwei große randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien durch. In der einen Studie, die bereits zuvor publiziert wurde, erhielten Frauen nach der Menopause eine Estrogen-Gestagen-Kombination oder Plazebo. In der hier berichteten Studie wurden Frauen, die hysterektomiert worden waren, ausschließlich mit Estrogenen behandelt. Die Studie begann 1993 und schloss 1739 Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren ein. Die Behandlung erfolgte mit 0,625 mg/Tag konjugiertem Estrogen oder Plazebo. Primäre Zielparameter waren koronare Herzkrankheit, Brustkrebs und ein globaler Index zu Risiko und Nutzen, der die primären Parameter sowie Schlaganfall, Lungenembolien, kolorektalen Krebs, Oberschenkelhalsfrakturen und Tod beinhaltet.

Im Februar 2004 wurde die Studie vorzeitig beendet. Es ergab sich zwar ein protektiver Effekt in Bezug auf Brustkrebs, aber ein signifikant erhöhter Hazard-Ratio von 1,39 für Schlaganfälle.

Zwei große randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien an Frauen nach der Menopause haben jetzt eindeutig belegt, dass eine Substitution von Estrogen und Progesteron bei Frauen ohne Hysterektomie und eine Substitution mit Estrogen bei Frauen nach Hysterektomie eindeutig und signifikant das Schlaganfallrisiko erhöhen. Dem steht zwar ein Nutzen in Form einer verminderten Zahl von Oberschenkelhalsfrakturen gegenüber. Bei einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung besteht allerdings kein Zweifel daran, dass ein Schlaganfall eine deutlich schwerwiegendere Erkrankung ist als eine Oberschenkelhalsfraktur. Eine Hormonsubstitution ist daher nur bei Frauen mit ausgeprägten Beschwerden in der Menopause gerechtfertigt, aber nicht als Langzeittherapie nach der Menopause.

Quelle

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-12.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

CAPRIE-Studie

Symptomatische Arteriosklerose in der Anamnese – höherer Nutzen von Clopidogrel

Die CAPRIE(Cloperidol versus Aspirin in patients at risk of ischemic events)-Studie hatte für Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure eine mäßig, aber signifikant bessere Schutzwirkung vor vaskulären Ereignissen bei Risikopatienten gezeigt. Eine Subgruppenanalyse ergab jetzt, dass der Unterschied bei Patienten mit symptomatischer Arteriosklerose in der Vorgeschichte ausgeprägter ist.

Die randomisierte CAPRIE-Studie war eine Sekundärpräventionsstudie mit über 19000 Patienten mit unlängst erlittenem Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (siehe Arzneimitteltherapie 1998;16:328-9). Die Patienten erhielten doppelblind über bis zu 3 Jahre (im Mittel 1,6 Jahre) entweder *75 mg/Tag Clopidogrel* (z. B. Plavix®) oder *325 mg/Tag Acetylsalicylsäure* (z. B. Aspirin®). Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärem Tod. Er war in der Clopidogrel-Gruppe nach einem Jahr mit 5,3 % signifikant geringer als in der Acetylsalicylsäure-Gruppe mit 5,8 % (absolute Risikoreduktion 0,5 %; relative Risikoreduktion 8,7 %; p = 0,043).

In einer *Subgruppenanalyse* wurden nun die Ergebnisse der 4496 Patienten ausgewertet, die nach eigener Auskunft bereits vor dem Indexereignis einen ischämischen Schlaganfall oder Myokardinfarkt erlitten hatten. Diese Patienten mit präexistenter symptomatischer Arteriosklerose trugen ein deutlich *höhe-*

res Risiko für den primären Endpunkt als die Gesamtgruppe: Die 1-Jahres-Raten für ischämischen Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulären Tod betrugen *8,8 % mit Clopidogrel* und *10,2 % mit Acetylsalicylsäure*. Die *3-Jahres-Raten* betrugen 20,4 % mit Clopidogrel und 23,8 % mit Acetylsalicylsäure, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion in der Clopidogrel-Gruppe von 3,4 % und einer relativen Risikoreduktion von 14,9 % (p = 0,0045). Daraus errechnet sich eine Number needed to treat von 29 (für 3 Jahre).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Rehospitalisierung wegen einer Ischämie. Die Raten für ein ischämisches Ereignis betrugen nach einem Jahr 16,1 % für Clopidogrel und 18,5 % für Acetylsalicylsäure, nach drei Jahren waren es 32,7 % beziehungsweise 36,6 % (absolute Risikoreduktion 3,9 %; relative Risikoreduktion 12,0 %; p = 0,039).

Zusammenfassend verdeutlichen die Daten dieser Subgruppenanalyse der CAPRIE-Studie das erhöhte Risiko ischämischer Ereignisse bei Patienten mit *symptomatischer Arteriosklerose* in der Anamnese. Der Nutzen von Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure kam besonders diesen Hochrisiko-Patienten zugute.

Quelle

Ringleb PA, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke 2004;35:528-32.

Dr. med. Julia Hofmann, Grafing

Koronarstents

Keine Folsäure-Therapie nach Stentimplantation

Die Gabe von Folsäure, Vitamin B_6 und B_{12} nach Implantation eines Koronarstents senkte zwar den Homocystein-Plasmaspiegel, aber nicht das Restenose-Risiko. Der minimale Lumendurchmesser war nach 6 Monaten geringer und die Restenose- und Revaskularisationsrate höher als mit Plazebo.

Im Tierversuch fördert ein hoher Homocystein-Spiegel den Restenose-Prozess nach Koronarangioplastie. Ein hoher Homocystein-Plasmaspiegel wird als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit angesehen. Er kann durch Folsäure-Supplementierung behandelt werden.

In der Swiss Heart Study wurde die Restenose-Rate bei Patienten, die sich einer Koronarangioplastie unterzogen hatten, durch Behandlung mit Folsäure, Vitamin B_6 und B_{12} (zusammen als Folsäure-Therapie bezeichnet) signifikant reduziert. In der Schweizer Studie hatte allerdings nur rund die Hälfte der Patienten einen Koronarstent erhalten, der heute als Standardtherapie gilt. In einer deutsch-niederländischen Studie wurde daraufhin die Wirksamkeit der Folsäure-Therapie als Schutz vor Restenosen nach erfolgreicher Stentimplantation untersucht.

An der randomisierten Doppelblindstudie an zwei Zentren in Bremen und Zwolle nahmen 636 Patienten nach erfolgreicher Koronarstent-Implantation teil. Erfolgreich bedeutete, dass die Rest-Stenose unter 20 % lag und innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff kein Verschluss auftrat. Die Patienten bekamen nach der Stentimplantation entweder eine Folsäure-Therapie oder Plazebo. Die Folsäure-Therapie bestand aus einer intravenösen Bolusinjektion von 1 mg Folsäure, 5 mg Vitamin B_6 und 1 mg Vitamin B_{12}, gefolgt von einer 6-monatigen täglichen oralen Einnahme von 1,2 mg Folsäure, 48 mg Vitamin B_6 und 60 µg Vitamin B_{12}.

Zu Beginn, direkt nach Stentimplantation und 6 Monate später wurden quantitative Koronarangiographien durchgeführt. Primärer angiographischer Endpunkt war der minimale Lumendurchmesser der Zielläsion nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren der späte Lumenverlust (Differenz aus den minimalen Lumendurchmessern direkt nach und 6 Monate nach Stentimplantation) und die Restenose (Stenose von über 50 % des Lumendurchmessers). Primäre klinische Endpunkte waren Ereignisse im Zusammenhang mit Restenosen: Herztod, Herzinfarkt im Zielgefäß und Revaskularisation im Zielgefäß.

636 Patienten nahmen teil, 316 bekamen die Folsäure-Therapie, 320 Plazebo. Die Patienten waren im Durchschnitt 61 Jahre alt. Knapp ein Viertel waren Frauen. Die Analyse klinischer Endpunkte erfasste alle Patienten, die Analyse angiographischer Endpunkte diejenigen mit angiographischer Schlussuntersuchung (483 Patienten). 91 Patienten (14 %) hatten die Therapie vorzeitig abgebrochen (42 Folsäure, 49 Plazebo), 60 hatten die Schluss-Angiographie verweigert und 2 waren verstorben.

Der Homocystein-Plasmaspiegel sank in der Folsäure-Gruppe signifikant von 12,2 µmol/l auf 9,0 µmol/l nach 6 Monaten, während er in der Plazebo-Gruppe konstant blieb.

Nach 6-monatiger Folsäure-Therapie war der minimale Lumendurchmesser im Durchschnitt signifikant kleiner als nach Plazebo-Therapie (**Tab. 1**). Gleichzeitig war der späte Lumenverlust mit Folsäure signifikant größer als mit Plazebo. Die Restenoserate lag mit 34,5 % signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe mit 26,5 %. Allerdings stieg

Tab. 1. Angiographische Ergebnisse nach Stentimplantation für 521 Läsionen bei 483 Patienten

	Folsäure-Gruppe	Plazebo-Gruppe
Minimaler Lumendurchmesser [mm]:		
– Vor Stentimplantation	0,94	0,98
– Nach Stentimplantation	2,50	2,50
– Bei der Schlussuntersuchung	1,59	1,74
Später Lumenverlust [mm]	0,90	0,76
Zahl der Läsionen mit Restenose	91 (34,5 %)	68 (26,5 %)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die Restenoserate nicht in allen Untergruppen. In einzelnen Untergruppen – bei Frauen, Diabetikern und Patienten mit einem Homocystein-Ausgangswert ≥ 15 µmol/l – sank das Restenoserisiko unter Folsäure-Therapie nicht signifikant.
In beiden Gruppen starb jeweils ein Patient. Drei Patienten der Folsäure-Gruppe und zwei der Plazebo-Gruppe erlitten einen Herzinfarkt im Zielgefäß. Erneute Revaskularisationsmaßnahmen waren bei 50 mit Folsäure Behandelten (15,8 %) und 34 mit Plazebo Behandelten (10,6 %) erforderlich. Der Unterschied war signifikant (p = 0,05).
Dieser Studie zufolge senkt eine Folsäure-Therapie nach Implantation eines Koronarstents zwar einen erhöhten Homocystein-Plsamaspiegel, steigert aber gleichzeitig das Restenoserisiko. Unterschiede zur Swiss Heart Study waren:

- Höhere Dosen, insbesondere von Vitamin B_6
- Stentimplantation bei allen Patienten
- Höhere Homocystein-Spiegel
- Unterschiede bei den Grunderkrankungen und Begleitmedikationen

Eine Folsäure-Gabe nach Stentimplantation kann demnach nicht generell empfohlen werden.

Quellen

Lange H, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 2004;350:2673-81.
Herrmann HC. Prevention of cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2004;350:2708-10.

Susanne Wasielewski, Münster

CSE-Hemmer

Simvastatin zur Schlaganfallprävention

Der CSE-Hemmer Simvastatin senkt bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko nicht nur die Inzidenz von Myokardinfarkten, sondern auch von Schlaganfällen. Das wurde in der Heart Protection Study an einer großen Zahl von Patienten bestätigt.

Ein erhöhter Cholesterol-Spiegel ist ein eindeutiger Risikofaktor für den Herzinfarkt, aber nicht für den Schlaganfall. Dessen ungeachtet wurde in einer Reihe randomisierter Studien gezeigt, dass der Einsatz von CSE-Hemmern („Statinen“) auch das Schlaganfallrisiko reduzieren kann. In größerem Umfang wurde dies nun in der *Heart Protection Study* untersucht, die in Bezug auf ihre kardiovaskulären Endpunkte bereits publiziert wurde [1]. Kurz zusammengefasst handelt es sich um eine Studie an Menschen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren mit einem Cholesterol-Spiegel von über 135 mg/dl (3,5 mmol/l), die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall ohne bleibende Behinderung, transiente ischämische Attacke, Karotis-Endarteriektomie oder -Angioplastie), koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder behandelte Hypertonie (bei über 65-jährigen Patienten). Die Betroffenen erhielten randomisiert entweder 40 mg/Tag Simvastatin (z. B. Zocor®) oder Plazebo. Die Studie erstreckte sich über 5 Jahre. Für die vorliegende Analyse [2] wurden vor allem *Schlaganfälle* als Endpunkt beobachtet.
In die Studie wurden insgesamt 3 280 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und 17 256 mit anderen Gefäßerkrankungen eingeschlossen. Von den Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen hatten 63 % anamnestisch einen ischämischen Insult, 46 % transitorische ischämische Attacken und 10 % eine Endarteriektomie oder Angioplastie (Überlappungen sind möglich).

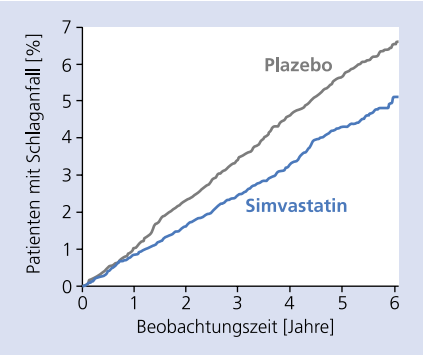

Abb. 1. Entwicklung der Schlaganfallinzidenz in der Heart Protection Study. Logrank-Analyse (Intention to treat) p < 0,0001

Innerhalb von 5 Jahren trat in der Simvastatin-Gruppe bei 444 Patienten (4,3 %) und in der Plazebo-Gruppe bei 585 Patienten (5,7 %) ein Schlaganfall auf. Das Schlaganfallrisiko wurde also durch Simvastatin um 1,4 Prozentpunkte gesenkt (relative Reduktion um 25 %, **Abb. 1**). Der Effekt beruhte auf einer geringeren Inzidenz ischämischer Schlaganfälle; zerebrale Blutungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Es kam auch zu einer signifikanten Reduktion von transienten ischämischen Attacken (TIA) und Karotis-Endarteriektomien. Der signifikante Unterschied in Bezug auf Schlaganfälle zeigte sich jenseits des ersten Beobachtungsjahrs.
Bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, war die Häufigkeit weiterer Schlaganfälle *nicht* reduziert. Es kam aber zu einer 20%igen Reduktion anderer vaskulärer Ereignisse.
Interessanterweise galt die Risikoreduktion auch bei Patienten mit normalen Cholesterol-Werten.

Die Heart Protection Study ist die bisher größte Studie zum Nutzen von CSE-Hemmern zur Reduktion vaskulärer Ereignisse. Diese Studie hat auch den höchsten Anteil an Patienten mit vorbestehenden ischämischen Insulten oder transitorischen ischämischen Attacken. Die Studie zeigt überzeugend, dass Simvastatin zu einer signifikanten Reduktion vaskulärer Ereignisse, insbesondere auch von Schlaganfällen führt.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Autoren haben eine Metaanalyse aller bisher durchgeführten CSE-Hemmer-Studien mit insgesamt rund 85 000 Patienten gerechnet. Dabei ergab sich ein Schlaganfallrisiko von absolut 3 % bei Patienten mit CSE-Hemmer und 3,6 % in der Kontrollgruppe; dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 21 %. Die Tatsache, dass zerebrale Blutungen nicht verhindert wurden, zeigt, dass der Effekt der CSE-Hemmer kausal ist. Interessant ist aber der Aspekt, dass CSE-Hemmer auch bei Patienten mit normalen Cholesterol-Werten Schlaganfälle verhindern.

Quellen

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20.536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757-67.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Therapiehinweise

Mammakarzinom

Erweiterte adjuvante Therapie mit Letrozol

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt in den aktuellen deutschen Leitlinien zur Behandlung des Mammakarzinoms die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen. Dies wurde in einem von der Firma Novartis veranstalteten Fachpressegespräch präsentiert.

Die Experten der AGO kommentieren die aktuellen gynäkologisch-onkologischen Studiendaten und stellen auf den seit einigen Jahren etablierten Konsensuskonferenzen die daraus erarbeiteten Behandlungsempfehlungen vor. Dabei werden anders als in vielen internationalen Leitlinien nicht nur die wissenschaftliche Datenlage (Evidenzniveau), sondern auch Aspekte wie Verfügbarkeit, Ressourcen und Nutzen-Risiko-Analysen berücksichtigt. Der AGO-Empfehlungsgrad gibt an, ob eine Behandlung für die Patientin von großem Nutzen (++), eingeschränktem Vorteil (+), ohne Vorteil (+/–) oder möglicherweise sogar von Nachteil (–, ––) ist.

Dieses Jahr wurde das Gebiet Mammakarzinom um die Bereiche „Pathologie“, „lang- und kurzfristige Nebenwirkungen“ und „familiäres Mammakarzinom“ erweitert. Erstmals ist in den diesjährigen Leitlinien die Empfehlung für den nichtsteroidalen Aromatasehemmer *Letrozol* als erweiterte adjuvante endokrine Behandlungsoption für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom enthalten (**Tab. 1**). Die Empfehlung geht über die Zulassung von Letrozol (Femara®) hinaus, die derzeit die Erst- und Zweittherapie des metastasierten Mammakarzinoms umfasst. Die Zulassung für die erweiterte adjuvante endokrine Therapie ist in den USA, der EU und der Schweiz beantragt.

Nach dem Konzept der erweiterten adjuvanten Therapie profitieren Patientinnen, die nach 5-jähriger Tamoxifen-Behandlung krankheitsfrei sind, möglicherweise von einer endokrinen

Tab. 1. Therapie-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zum Einsatz von Tamoxifen und Aromatasehemmern

(Oxford-Evidenzgrade: 1a = systematisch durchgeführter Überblick (hohe Homogenität) über randomisierte kontrollierte Studien, 1b = randomisierte kontrollierte Studien (mit engem Konfidenzintervall), 2a = systematisch durchgeführter Überblick (hohe Homogenität) über Kohortenstudien, 2b = Kohortenstudien, einschließlich randomisierte kontrollierte Studien geringerer Qualität (z. B. < 80 % Follow-up), Oxford-Empfehlungsgrade A–D: A = höchster Empfehlungsgrad, D = niedrigster Empfehlungsgrad

Dauer der Einnahme und Sequenz	Oxford-Evidenzgrad/ Empfehlungsgrad	AGO-Empfehlungsgrad
Tamoxifen 5 Jahre > 2 Jahre > 1 Jahr	1a/A	++
Tamoxifen > 5 Jahre	1b/B	––
Re-Initiierung von Tamoxifen bei Einnahme < 5 Jahre	2b/B	+
Anastrozol 5 Jahre (bei Kontraindikation gegen Tamoxifen)	1b/B	++
Exemestan nach 2–3 Jahren Tamoxifen*	1b/B	+
Anastrozol nach 2–3 Jahren Tamoxifen*	2b/C	+/–
Letrozol 2–5 Jahre nach 5 Jahren Tamoxifen	2b/B	+

* Bis insgesamt 5 Jahre endokrine Therapie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

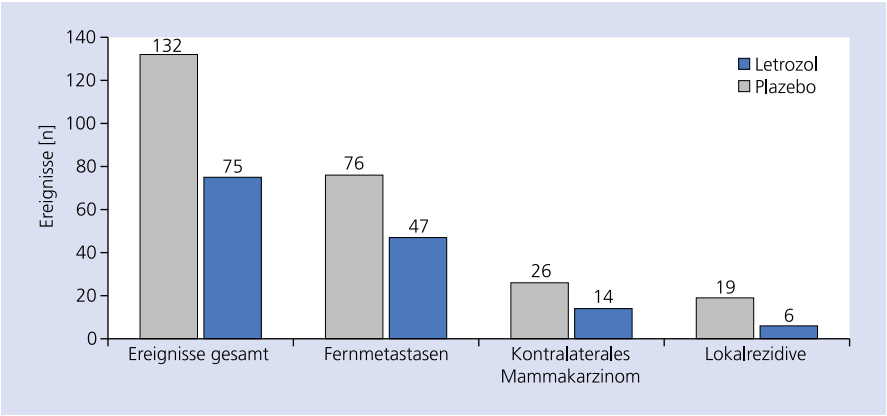

Abb. 1. Ereignisse in der MA17-Studie

Anschlussbehandlung mit Letrozol. Die Entscheidung für die erweiterte adjuvante endokrine Therapie sollte in Abhängigkeit von Restrisiko und Nebenwirkungen getroffen werden. Ein erhöhtes Restrisiko haben Patientinnen mit einem initialen Tumordurchmesser > 2 cm, einem G2-3-Tumor und einem Lymphknotenbefall bei Diagnosestellung.

Die Empfehlung für die erweiterte adjuvante endokrine Therapie basiert auf einer großen randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (MA17-Studie) bei über 5 000 postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom. Sie wurden nach Resektion des Primärtumors fünf Jahre ohne Rezidiv mit Tamoxifen behandelt und danach randomisiert auf Plazebo oder auf eine Letrozol-Therapie umgestellt.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 2,4 Jahren wurde die Studie abgebrochen, weil sich im Letrozol-Arm in allen Wirksamkeitskriterien signifikante Vorteile zeigten: Das relative *Rezidivrisiko* wurde durch Behandlung mit Letrozol im Vergleich zu Plazebo um 43 % gesenkt. Das relative Risiko für ein *kontralaterales Mammakarzinom* lag mit Letrozol um 46 % niedriger. Der Prozentsatz *krankheitsfreier* Patientinnen lag im Letrozol-Arm im Vergleich zu Plazebo um 6 Prozentpunkte höher (93 % vs. 87 %; Hazard Ratio 0,57; p = 0,00008). Der Therapieeffekt war unabhängig davon, ob bei der Diagnose bereits ein Lymphknotenbefall vorlag.

Ein Hinweis, dass die erweiterte adjuvante endokrine Therapie mit Letrozol die Prognose postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom verbessert ist, dass die Rate der Patientinnen mit Fernmetastasen um 38 % gesenkt wurde (**Abb. 1**). Die Überlebensdaten – präsentiert auf der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie – zeigen einen signifikanten Vorteil für die initial nodalpositiven Patientinnen (p = 0,04). Bei den ursprünglich nodalpositiven Frauen ist während der bisherigen Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Unterschied gezeigt worden.

Häufigste *Nebenwirkung* von Letrozol waren Hitzewallungen, die aber bei vielen Patientinnen bereits unter der vorangegangenen Tamoxifen-Behandlung aufgetreten waren und auch bei gut 40 % im Plazebo-Arm auftraten. Ausschließlich Gelenk- und Muskelschmerzen waren mit Letrozol signifikant häufiger als mit Plazebo. Das gilt auch für das Osteoporose- und Frakturrisiko, für dessen abschließende Bewertung allerdings eine längere Beobachtungszeit notwendig ist. Vaginale Blutungen waren im Plazebo-Arm häufiger.

Die Bedeutung der erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie zeigt eine retrospektive Analyse der Daten von über 8 000 Patientinnen mit Mammakarzinom am Klinikum Großhadern im München. Danach traten bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mehrheitlich noch jenseits der 5-jährigen Tamoxifen-Behandlung Rezidive auf. Diese Rezidive lassen sich nicht durch eine längere Tamoxifen-Gabe verhindern.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Dr. Michael Untch, München, Priv.-Doz. Dr. Gunter von Minckwitz, Frankfurt/Main, Fachpressegespräch „Gravenbruch 2004 – Neue Leitlinien und deren Konsequenzen“, München, 13. Mai 2004, veranstaltet von Novartis Oncology.

Goss PE, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. ASCO 2004 [Abstract 847].

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Schlaganfall

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten als Mono- oder Kombinationstherapie

Die Ergebnisse bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten waren der Grund dafür, diese Substanzgruppe auch beim ischämischen Schlaganfall zur untersuchen. Erste Studienergebnisse stimmen optimistisch, dass eine Mono- oder Kombinationstherapie auch außerhalb des Lyse-Zeitfensters günstige Wirkungen entfalten könnte.

Die Zulassung der intravenösen systemischen Fibrinolyse zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls bedeutet einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung dieses Krankheitsbilds. Doch sind die Behandlungsergebnisse insgesamt weiterhin unbefriedigend.

Die Fortschritte bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten haben die klinische Forschung motiviert, die Wirksamkeit dieser Substanzgruppe auch beim ischämischen Schlaganfall zu untersuchen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zunächst konnte in experimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass *aktivierte Thrombozyten* in der postlytischen Phase eine besondere prognostische Bedeutung haben. Erste Daten aus Pilotstudien mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten geben Hoffung, dass diese Substanzen entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einer Fibrinolyse die Behandlungsergebnisse verbessern könnten.
Die Rationale für dieses Therapiekonzept liefern sonographische Verfahren, die zeigen, dass instabile Karotisstenosen permanent *Mikroemboli* in das distale Hirnstromgebiet senden. Der Nachweis solcher zerebralen Mikroembolien stellt deshalb einen unabhängigen Risikofaktor für rezidivierende Ischämien dar. Mit den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten können solche Mikroembolien selektiv und reversibel ausgeschaltet werden. Dies unterstreicht die Rolle aktivierter Thrombozyten beim ischämischen Schlaganfall. Auch laborchemisch konnte belegt werden, dass in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls die Thrombozyten über Stunden und Tage aktiviert bleiben, und zwar als Folge einer vermehrten Thrombin-Freisetzung, die durch Autolyseprozesse und Fibrinolytika verstärkt induziert wird.
Mittlerweile liegen auch Ergebnisse erster randomisierter Pilotstudien vor. Sie konnten sowohl für *Abciximab* (ReoPro®) als auch für *Tirofiban* (Aggrastat®) eine erhöhte Blutungsgefahr bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ausschließen. Mit moderner Bildgebung konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch die Gabe auch kritisch ischämisches Hirngewebe gerettet werden kann, und zwar selbst dann, wenn die Therapie mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten außerhalb des Lysezeitfensters von 3 bis 6 Stunden nach Symptombeginn einsetzt. Angesichts der kleinen Fallzahlen dieser Studien ist jedoch die Wirksamkeit bisher nicht eindeutig gesichert. Deshalb wurde jetzt eine große Wirksamkeitsstudie mit mehr als 1 000 Patienten initiiert.
In Anlehnung an die Erfahrungen in der Kardiologie wird darüber hinaus zur Zeit die *Kombination* von *Alteplase* (Actilyse®) in reduzierter Dosis mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten eingesetzt in der Hoffnung, mit dieser Strategie das Blutungsrisiko der alleinigen Lysetherapie reduzieren zu können. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine solche Kombination auch die Rekanalisationsrate und die Mikrozirkulation wirksamer verbessert werden können als durch eine Alteplase-Monotherapie. Erste Erfahrungsberichte bei Patienten mit embolischen Verschlüssen der Arteria basilaris zeigen ebenfalls ermutigende Ergebnisse.

Quelle

Siebler M. Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten beim ischämischen Insult. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 15. bis 17. April 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Schlaganfall-Sekundärprävention

ASS plus Dipyridamol verhindert die meisten Schlaganfälle

Die Kombination von Acetylsalicylsäure plus retardiertem Dipyridamol (Aggrenox®) verhindert bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke mehr erneute Schlaganfälle als jede der Substanzen allein. So die Ergebnisse der 1996 erstmals publizierten Studie ESPS 2 (European stroke prevention study 2). Die heutige Bedeutung der Studienergebnisse wurde bei einer Pressekonferenz der Firma Boehringer Ingelheim im Rahmen der 13. europäischen Schlaganfall-Konferenz in Mannheim im Mai dieses Jahres diskutiert.

Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) hemmt die Thrombozytenfunktion durch Hemmung der Cyclooxygenase, Dipyridamol stabilisiert die Thrombozyten im inaktiven Zustand. Insofern ist ein additiver Effekt der beiden Substanzen auch theoretisch erklärbar. Darüber hinaus hat Dipyridamol endothelprotektive Eigenschaften. Es wirkt antioxidativ, antientzündlich und antiproliferativ.
An ESPS 2 nahmen 6 602 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke teil. Sie bekamen randomisiert und doppelblind entweder zweimal täglich 25 mg Acetylsalicylsäure (n = 1 649), zweimal täglich 200 mg Dipyridamol (n = 1 654), zweimal täglich die Kombination von 25 mg ASS und 200 mg Dipyridamol (n = 1 650) oder Plazebo (n = 1 649). Die Patienten wurden zwei Jahre beobachtet. Primäre Endpunkte waren Schlaganfall, Gesamtsterblichkeit und der kombinierte Endpunkt Schlaganfall oder Tod.
Pro 1 000 Patienten konnten gegenüber Plazebo mit der Kombination 58 erneute Schlaganfälle verhindert werden, mit ASS allein waren es 29, mit Dipyridamol alleine 26. Für die Kombination im Vergleich zu ASS entspricht dies einer relativen Risikoreduktion von 23,1 % oder einer absoluten Reduktion um 2,9 Prozentpunkte ($p = 0{,}006$, **Abb. 1**).
Das Risiko für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall oder Tod wurde in der ASS-Gruppe um 13 % ($p = 0{,}016$), in der Dipyridamol-Gruppe um 15 % ($p = 0{,}015$) und in der Gruppe, die die Kombination erhielt, um 24 % ($p < 0{,}001$) gesenkt. Die Behandlung hatte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Sterblichkeit.
Blutungen traten in beiden Gruppen, die ASS erhielten, signifikant häufiger auf: 135 unter ASS allein, 144 un-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

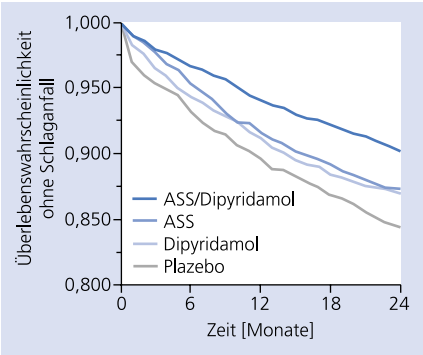

Abb. 1. Überleben ohne erneuten Schlaganfall bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in ESPS 2 (European stroke prevention study 2; n = 6 602, ASS = Acetylsalicylsäure)

ter der Kombination gegenüber 77 unter Dipyridamol und 74 unter Plazebo ($p<0{,}001$). Die Daten zeigen, dass Dipyridamol das Blutungsrisiko nicht zusätzlich erhöht.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit werden stets Bedenken gegen eine Therapie mit Dipyridamol wegen der Gefahr eines so genannten koronaren Steal-Phänomens geäußert: Man fürchtet, dass beim Angina-pectoris-Anfall durch Luxusperfusion der nicht hypoxischen Gebiete der Perfusionsdruck in den schlecht mit Sauerstoff versorgten Gebieten noch weiter sinkt und die Sauerstoffversorgung dadurch dort noch schlechter wird. In ESPS 2 hatten 37 % der Patienten zusätzlich eine koronare Herzkrankheit, bei dieser Subgruppe zeigten sich unter Dipyridamol nicht mehr Angina-pectoris-Attacken oder Herzinfarkte als unter ASS-Monotherapie.

Die Kombination ASS/Dipyridamol ist in den Leitlinien der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft 2003, in den europäischen EUSI(European Stroke Initiative)-Guidelines 2003 und den amerikanischen ACCP(American College of Chest Physicians)-Guidelines 2001 als eine Therapiemöglichkeit der ersten Wahl zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen aufgeführt. Die Tagestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung betragen etwa 1,33 €. Die enormen Folgekosten, die ein Schlaganfall verursacht, sollten bei einer Kostenanalyse allerdings auch bedacht werden.

Quelle

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen, Prof. Dr. Dr. Wolfgang G. Eisert, Boehringer Ingelheim, Prof. Dr. Harald Darius, Neukölln, Prof. Dr. Otto Busse, Minden, Priv.-Doz. Dr. Martin Grond, Siegen. „Aggrenox® – der Sprung auf ein neues Therapieniveau!“, Pressekonferenz, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen der European Stroke Conference in Mannheim, 14. Mai 2004.

Diener HC, et al. European stroke prevention study 2 – Dipyridamol und Acetylsalicylsäure zur Sekundärprävention des Schlaganfalls. Nervenheilkunde 1999;18:380-90.

Bettina Polk, Stuttgart

Polycythaemia vera

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure als Orphan-Drug

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) reduzierte in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera, aber ohne sonstige Indikation für ASS, das kardiovaskuläre Risiko signifikant. Da Polyzythämie eine seltene Erkrankung ist, wurde Aspirin® als Orphan-Drug in dieser Indikation zugelassen.

Polycythaemia vera ist eine seltene Blutkrankheit mit einer zu hohen Zahl roter Blutkörperchen. Die Viskosität des Blutes ist erhöht und die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die Inzidenz liegt in der Europäischen Union bei weniger als 5 von 10 000 Personen. Die Krankheit ist also selten und lebensbedrohlich, was sie als *Orphan disease* „qualifiziert“.

Prinzipiell ist es nahe liegend bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einzusetzen. Da aber in einer früheren Studie (publiziert 1986) mit Polyzythämie-Patienten unter ASS eine inakzeptabel hohe Blutungsrate aufgetreten war, nahm man an, dass die Patienten möglicherweise ohnehin eine gestörte Thrombozytenfunktion haben und ASS nicht vertragen. Damals wurden 900 mg ASS pro Tag gegeben.

Später hat man herausgefunden, dass Polyzythämie-Patienten eine erhöhte Biosyntheserate von *Thromboxan* haben. Die bei Polzythämie übliche Aderlass-Therapie senkt die Thromboxan-Synthese geringfügig, 50 mg ASS senken diese im Vergleich deutlich. Dieser theoretische Hintergrund gab den Anlass zu erneuten Studien mit ASS bei Polyzythämie – diesmal in niedriger Dosierung.

Nachdem eine Pilotstudie bereits Erfolg versprechend verlaufen war, wurden 1 638 Patienten für eine große randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie an 94 Zentren in 12 Ländern ausfindig gemacht. Dann wurde bei jedem Fall geprüft, ob eine Indikation, eine Kontraindikation oder weder noch für ASS vorliegt. 518 Patienten ohne Indikation oder Kontraindikation für ASS wurden randomisiert etwa für drei Jahre mit 100 mg ASS täglich oder Plazebo behandelt. Die Patienten mit klarer Indikation für ASS (734) werden derzeit in einer offenen Studie weiter beobachtet.

Primäre Endpunkte der Plazebo-kontrollierten Studie waren:

- Kumulative Rate nicht tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache
- Kumulative Rate nicht tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle so-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

wie Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und zusätzlich Lungenembolien sowie größere venöse Thrombosen

Der Unterschied für den ersten primären Endpunkt war zwar mit 5 Ereignissen (2 %) bei ASS-Gabe versus 13 bei Plazebo (4,9 %) nicht signifikant (p = 0,09), aber der Trend weist in Richtung positive Wirkung von ASS. Der Unterschied beim zweiten primären Endpunkt war statistisch signifikant: 8 vs. 21 Fälle (3,2 % vs. 7,9 %, p = 0,03), was einem relativen Risiko von 0,4 bei ASS-Therapie im Vergleich zu Plazebo entspricht (95 %-Konfidenzintervall: 0,18–0,91).

Größere Blutungen, das heißt solche, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Transfusion erforderten, gab es unter ASS drei, unter Plazebo zwei (nicht signifikant). Auch kleinere Blutungen waren nicht signifikant häufiger unter ASS (7,9 % vs. 4,5 %, p = 0,1).

Den Daten zufolge hat ASS in niedriger Dosierung bei Polycythaemia vera ein effizientes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Außerdem ist dies ein weiterer Hinweis darauf, dass die gesteigerte Thromboxan-Synthese bei der Erkrankung eine wichtige Rolle spielt.

Quelle

Dr. Marianne Petersen-Braun, Köln, Prof. Dr. Carlo Patrono, Chieti Scalo, Italien, Prof. Dr. Raffaele Landolfi, Rom, Italien, Dr. Roberto Marchiali, Santa Maria Imbaro, Italien, Pressekonferenz „Orphan drug designation for Aspirin e. c. 100 mg in polycthemia vera – new qualification for a widely used drug in a rare disease", München, 9. September 2004, veranstaltet von Bayer Vital GmbH.

Landolfi, et al. Efficacy and safety of low-dose Aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-24.

Bettina Polk, Stuttgart

TNF-α-Antagonisten

Etanercept bei Psoriasisarthritis und Psoriasis

Der Tumornekrosefaktor-alfa-Antagonist Etanercept (Enbrel®) ist als einziges der so genannten Biologicals zugelassen zur Therapie der Psoriasisarthritis. Etanercept führte darüber hinaus in einer Studie bei Patienten mit Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ als Monotherapie bei 87 % zum Ansprechen.

Die Therapie der Psoriasis (**Abb. 1**) richtet sich nach Schwere, Dringlichkeit (pustulöse Formen), Anamnese, Kontraindikationen sowie logistischen Möglichkeiten. Die Angaben zum Anteil der Patienten mit Gelenkbeteiligung schwanken zwischen 5 und 40 %, etwa 20 % der Betroffenen haben gleichzeitig eine Psoriasis und eine Psoriasisarthritis. Der Gelenkbefall korreliert nicht mit der Schwere der Hautveränderungen. Bei einer Befragung von etwa 50 000 Mitgliedern von Selbsthilfeorganisationen (Rücklauf 18 386 Patienten) gaben 30 % an, eine Gelenkbeteiligung zu haben, und 55 % waren mit der Therapie nur mäßig zufrieden, Hauptgründe waren Zeitaufwand und mangelnde Wirksamkeit.

Etanercept ist ein Inhibitor von Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und zählt neben Efalizumab, Alefacept und Infliximab zu den Biologicals. Etanercept ist bisher unter anderem zur Therapie der rheumatoiden Arthritis und der Arthritis psoriatica zugelassen.

In einer neuen Phase-III-Studie erhielten 205 Patienten mit *Psoriasisarthritis* über 24 Wochen randomisiert zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept oder Plazebo. Nach 12 Wochen zeigten 59 % der Patienten mit Etanercept und 15 % mit Plazebo (p < 0,0001) ein Ansprechen, definiert als 20%ige Verbesserung nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR-20). Dieser Nutzen setzte sich in der offenen Verlängerung der Studie bis zur Woche 48 fort. Nach 24 Wochen hatten außerdem 23 % der Patienten mit Etanercept ein ACR-75-Ansprechen (Plazebo 3 %, p = 0,001).

Zur Therapie der *Psoriasis vom Plaque-Typ* wurden für eine Phase-III-Studie 672 Patienten randomisiert, 652 wurden in vier Studienarmen über 24 Wochen therapiert mit einmal wöchentlich 25 mg Etanercept, zweimal wöchentlich 25 mg, zweimal wöchentlich 50 mg oder Plazebo. Primärer Endpunkt war eine mindestens 75%ige Besserung auf dem Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75) nach 12 Wochen. 49 % der Patienten mit der höchsten Dosierung sprachen auf die Therapie an, außerdem etwa ein Drittel (34 %) auf zweimal 25 mg wöchentlich und 14 % auf einmal wöchentlich 25 mg. Alle Therapieergebnisse mit Etanercept waren signifikant besser als mit Plazebo (4 %; p<0,001). Der Effekt hielt bis zur Woche 24 an: Ein PASI-75-Ansprechen wurde auch hier mit der höchsten Dosierung am häufigsten erreicht, nämlich von 59 % der Patienten, des Weiteren von 25 % mit 25 mg Etanercept einmal wöchentlich und 44 % mit 25 mg zweimal wöchentlich. Parallel dazu besserte sich der klinische Gesamteindruck im Arzturteil sowie die Lebensqualität im Patientenurteil.

Häufigste *Nebenwirkungen* bei der Anwendung des subkutan applizierten rekombinanten Proteins waren Reaktionen an der Einstichstelle. Schwere Infektionen waren in Studien nicht häufiger als mit Plazebo, bei bestehender

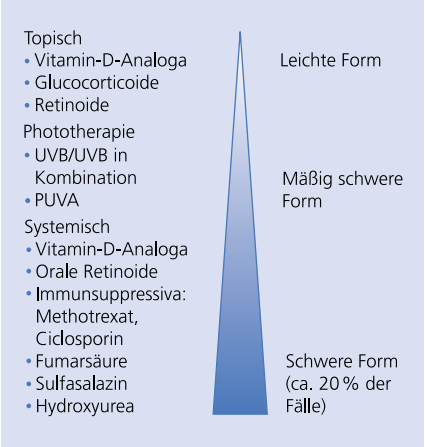

Abb. 1. Therapiemöglichkeiten bei Psoriasis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infektion sollte eine Etanercept-Therapie jedoch nicht begonnen werden. Ein Tuberkulintest ist nicht vorgeschrieben. Maligne Erkrankungen wurden nicht beobachtet, Langzeitdaten werden aber noch erhoben.

Quellen

Andreas Sander, Münster, Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Klaus Krüger, München, Presseworkshop „Die Psoriasis-Arthritis: Eine interdisziplinäre Herausforderung", veranstaltet von Wyeth Pharma im Rahmen der 19. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie 2004, München, 29. Juli 2004.

Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke, Frankfurt am Main, Mittagsseminar „Therapie der Psoriasis und Psoriasisarthritis mit TNF-α-Antagonisten", veranstaltet von Wyeth Pharma im Rahmen der 19. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie 2004, München, 29. Juli 2004.

Leonardi CL, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003;349:2014-22.

Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Arthritis & Rheumatism 2004:50: 2264-72.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Biologicals

Efalizumab in der Psoriasis-Therapie

Der monoklonale Antikörper Efalizumab war in Phase-III-Studien wirksam zur Therapie der Plaque-Psoriasis, ein Fünftel bis zu einem Drittel der Patienten erreichten eine 75%ige Besserung von Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung.

Etwa 20 % der Psoriasis-Patienten benötigen wegen des Schweregrads der Erkrankung eine Photo- und/oder systemische Therapie. Bei den etablierten systemischen Therapien (Fumarsäureester, Retinoide, Methotrexat, Ciclosporin) ist die Wirksamkeit häufig nicht zufrieden stellend und es treten zum Teil erhebliche Nebenwirkungen und Endorgantoxizitäten auf. Außerdem kann mit diesen Wirkstoffen keine langfristige Modulation der Krankheitsaktivität (remittive therapy) erzielt werden.

Mehrere auf eine Modulation der Immunzell-Aktivierung gerichtete Biologicals wurden für die Therapie der Psoriasis untersucht und befinden sich im Zulassungsverfahren oder einer späten Phase der klinischen Prüfung. Der humanisierte monoklonale Antikörper Efalizumab gegen das Adhäsionsmolekül LFA-1 bindet an das CD-11a-Oberflächenantigen der T-Zellen und inhibiert die primäre Aktivierung von T-Zellen, die Migration der T-Zellen in die Hautläsionen und die Reaktivierung durch Antigen-präsentierende Zellen und Keratinozyten. In Phase-III-Studien wurde bei 20 bis 30 % der Patienten eine 75%ige Reduktion des Psoriasis Area and Severity Index (PASI; Ausdehnung der befallenen Fläche und Krankheitsaktivität) erzielt. Die Wirksamkeit scheint der von Methotrexat vergleichbar. Efalizumab (Raptiva®) wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA in der Indikation Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ nach Versagen oder bei Unverträglichkeit anderer systemischer Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen plus UV-A-Strahlen) zugelassen.

Quellen

RA Dr. Martin Stellpflug, Berlin, Dr. med. Klaus Strömer, Mönchengladbach, Mittagsseminar „Wirtschaftlicher Einsatz der Biologics in der Psoriasis-Therapie, veranstaltet von Serono im Rahmen der 19. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München 28. Juli 2004.

Boehncke WH, et al. Stellenwert von Biologics in der Psoriasis-Therapie: Ein Konsensus-Papier der Arbeitsgruppe Psoriasis, Abeitsgemeinschaft dermatologische Forschung. JDDG, 2003;1:620-8.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

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

Redaktion
Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

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

Anzeigenvertretung
Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

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

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel" jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

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

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

© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart