

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

**Regenerative Therapien bei
ischämischen Herzerkrankungen**



Pleiotrope Osteoporosebehandlung

**Kopf-Hals-Tumoren: Langzeitergebnisse der
TAX324-Studie**

**Ursachen für ASS-Versagen in der kardiovaskulären
Sekundärprävention**

Sunitinib bei pankreatischem neuroendokrinem Tumor

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 4
April 2011

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Statine: Wann sind sie nicht indiziert? 105

Übersichten

Birgit Aßmus und Andreas M. Zeiher, Frankfurt/Main

Regenerative Therapien bei ischämischen Herzerkrankungen 106

Zertifizierte Fortbildung



Johann D. Ringe, Leverkusen

Pleiotrope Osteoporosebehandlung 119

Synergistische Effekte auf Knochen, Muskeln, Schmerz, Sturz- und Frakturrisiko durch neue Kombinationstherapie

Klinische Studien

Kopf-Hals-Tumoren: Langzeitergebnisse der TAX324-Studie 125

Hochrisiko-Melanom: Adjuvante Therapie mit Interferon alfa-2b verbessert Überleben nicht 126

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 128

Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell – ANCA-assoziierte Vaskulitis: Kein Therapievorteil von Mycophenolatmofetil gegenüber Azathioprin – Gerinnungsfaktor VIIa: Erhöhtes Thromboembolierisiko im Off-Label-Einsatz bei Älteren – Myokardinfarkt: Kardiovaskuläres Ereignis trotz ASS-Prophylaxe

Kongresse, Symposien, Konferenzen 133

ACT-SURE-Studie: Tocilizumab unter Real-Life-Bedingungen – Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Wirksame Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel – Tyrosinkinasehemmer: Sunitinib bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren wirksam – Morbus Fabry: Eine Ursache für Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter

Notizen 138

Impressum 137

Dieser Ausgabe liegt die Beilage AMT express Nr. 111 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart bei.
Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Statine: Wann sind sie nicht indiziert?

Kaum eine andere Substanzgruppe hat innerhalb weniger Jahre eine so große Akzeptanz und breite Anwendung gefunden wie die CSE-Hemmer („Statine“). Sie haben als evidenzbasierte Pharmaka die Lipidtherapie und somit auch die Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) wesentlich bereichert. Doch bei der Indikationsstellung gibt es seit jeher durchaus unterschiedliche Bewertungen. Überzeugend stellt sich die Studienlage für die Sekundärprävention dar, weniger gesichert ist dagegen die Anwendung in der Primärprävention. Dazu kommt, dass der Begriff der Primärprävention unterschiedlich interpretiert wird. Die einen definieren Primärprävention im klassischen Sinne, das heißt, die koronare Herzkrankung ist bisher klinisch nicht manifest geworden. Dem steht die moderne Auffassung gegenüber, nämlich dass sich die Differenzierung in Primär- und Sekundärprävention im Zeitalter moderner bildgebender Verfahren überholt habe. Entscheidend sei vielmehr das individuelle Risiko und deshalb sei bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere bei nachgewiesener Atherosklerose, eine Statin-Therapie immer indiziert, auch wenn bisher kein klinisches Ereignis aufgetreten ist. Kurzum, bei solchen Patienten sei die Primärprävention eigentlich bereits eine Sekundärprävention.

Doch wie sieht es mit der Wirksamkeit einer Statin-Therapie im Rahmen der klassischen Primärprävention aus? Eine vor Kurzem veröffentlichte Metaanalyse ergab ein enttäuschendes Ergebnis [1, 2]: Eingeschlossen waren elf randomisierte Studien mit insgesamt 65 229 Patienten mit mittlerem bis hohem vaskulärem Risiko ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 3,7 Jahre. Obwohl mit dem Statin ein signifikanter Unterschied bezüglich LDL-Cholesterolsenkung erreicht werden konnte (auf 94 mg/dl in der Statin-Gruppe vs. 134 mg/dl in der Placebo-Gruppe), ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil (Risk-Ratio: 0,91; 95%-Konfidenzintervall: 0,83–1,01). Anders formuliert: Bei einer Therapie mit einem Statin können auch in einer Hochrisikopopulation nur 7 Todesfälle pro 10 000 Personenjahre verhindert werden. Kritiker dieser Studie werden sicherlich auf die relativ kurze Beobachtungsdauer verweisen, aufgrund derer eine Langzeitwirkung mit diesen Daten nicht definitiv ausgeschlossen sei. Doch dieses Ergebnis steht durchaus im Einklang mit früheren Studien, in denen eine Statin-Therapie in der Primärprophylaxe hinsichtlich Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nur einen mäßigen Erfolg (< 1 %/Jahr) zeigte [6, 7].

Ebenso enttäuschend sind die Studienergebnisse für die Anwendung eines Statins bei Hämodialyse- [3, 4] und herzinsuffizienten Patienten [5]. Der primäre kombinierte Studienendpunkt setzte sich in diesen Studien aus Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, nichttödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammen. Zu den sekundären Endpunkten gehörte Tod aufgrund jeglicher Ursache. Im primären Studienendpunkt waren die verwendeten Statine Placebo nicht überlegen. Zudem konnte auch bei diesen Patientengruppen keine lebensverlängernde Wirkung der Statine nachgewiesen werden. Interessanterweise gilt diese Aussage auch dann, wenn die Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzkrankung entstanden ist. Trotz dieser Datenlage wird man sich aber wohl im Einzelfall schwertun, bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie das Statin einfach abzusetzen. Sollte jedoch bei einem schwer herzinsuffizienten Patienten eine Reduzierung der „Tablettenzahl“ sinnvoll sein, so darf man guten Gewissens an das Statin denken.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Literatur

1. Ray K, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024–31.
2. Green LA. Cholesterol-lowering therapy for primary prevention. Still much we don't know. *Arch Intern Med* 2010;170:1007–8.
3. Wanner C, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
4. Fellström BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
5. Kjekshus J, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
6. Ford I, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;356:1477–86.
7. Shepherd J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.

Regenerative Therapien bei ischämischen Herzerkrankungen

Birgit Abmus und Andreas M. Zeiher, Frankfurt/Main

Eine wesentliche Komplikation nach *akutem Herzinfarkt* ist die Entwicklung einer Postinfarkt-Herzinsuffizienz. In den letzten Jahren hat man erkannt, dass durch die Gabe von Stammzellen zumindest experimentell eine kardiale Regeneration möglich ist. Daraufhin wurden klinische, Zellbasierte Therapien entwickelt, mit dem Ziel, die Entwicklung einer Postinfarkt-Herzinsuffizienz zu verhindern. Erste klinische Studien, in denen mehrheitlich autologe Knochenmarkprogenitorzellen verwendet wurden, erbrachten durchweg positive Resultate im Hinblick auf eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Myokardinfarkt. Hingegen zeigten nachfolgende randomisierte Studien unterschiedliche Ergebnisse, was teilweise durch heterogene Patientenkollektive und unterschiedliche Zellpräparation erklärbar ist. Erste Metaanalysen deuten neben einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion auch auf eine Reduktion der klinischen Ereignisrate hin. Zu Patienten mit *refraktärer Angina pectoris* existieren bisher nur wenige randomisierte Studien; darin wurde eine direkte intramyokardiale Injektion der autologen Zellen ohne relevante Komplikationen durchgeführt. Mehrheitlich ergaben die Studien eine verbesserte Belastbarkeit der Patienten. Insgesamt ist die Fallzahl in diesen Studien für verlässliche Aussagen jedoch noch zu gering. Erste Studien mit Patienten mit *chronisch ischämischer Herzinsuffizienz* zeigten positive Effekte auf die linksventrikuläre Pumpfunktion, es gibt jedoch bisher keine Placebo-kontrollierten Studien.

Eine wesentliche Limitation zahlreicher Studien ist die Tatsache, dass die Qualität der verwendeten Zellen auf unterschiedliche Arten untersucht wurde und die durchgeführten Qualitätskontrollen bisher nicht ausreichend standardisiert sind. Dies könnte mit zu den heterogenen Resultaten der Zelltherapie in klinischen Studien beitragen. Ziel aktueller Forschung ist es, die Effektivität der Zelltherapie durch ein besseres Verständnis der Wirkungsmechanismen, die Auswahl geeigneter Zellen sowie Selektion der passenden Patienten und Applikationsmethoden zu steigern. Zusammengefasst bietet die Zelltherapie erstmals die Möglichkeit, eine funktionelle kardiovaskuläre Regeneration zu erzielen. Gegenwärtig sollte die Gabe von Stamm- und Progenitorzellen angesichts der limitierten Evidenz jedoch nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien erfolgen.

Arzneimitteltherapie 2011;29:106–16.

Gegenwärtig besteht die Therapie des akuten Myokardinfarkts aus einer möglichst zeitnahen Revaskularisation, um den durch die Ischämie induzierten Gewebeschaden und dessen Folgen (→ linksventrikuläre Dysfunktion, Remodeling) so gering wie möglich zu halten [1]. Gemeinsam mit einer intensiven evidenzbasierten Pharmakotherapie kann hierdurch ein besseres und längeres Überleben der Patienten erreicht werden, was aber wiederum dazu führt, dass die absolute Anzahl an herzinsuffizienten Patienten steigt. Zudem ist die Herzinsuffizienz per se mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität sowie hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden [2, 3]. Schließlich gibt es zahlreiche Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder schwerer, interventionell nicht behandelbarer Angina pectoris, denen außer einer Herztransplantation keine Behandlungsoption angeboten werden kann, was für

viele Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter keine Alternative mehr darstellt.

Nachdem vor einigen Jahren das Dogma der fehlenden postnatalen kardialen Regenerationsfähigkeit ad acta gelegt werden konnte, erleben wir nun den Beginn der Ära des biologischen Gewebeeratzes in der Kardiologie. In der vorliegenden Übersichtsarbeit möchten wir den gegenwärtigen Stand der klinischen Zelltherapie bei den Indikationen „akuter Infarkt“, „refraktäre Angina pectoris“ und „chronische Herzinsuffizienz“ zusammenfassen und kritische Einflussfaktoren auf eine erfolgreiche Zellthe-

Priv.-Doz. Dr. med. Birgit Abmus, Prof. Dr. med. Andreas M. Zeiher, Med. Klinik III, Kardiologie, Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: b.assmus@em.uni-frankfurt.de

rapie diskutieren. Schließlich sollen auch mögliche Zukunftsperspektiven der kardialen Zelltherapie aufgezeigt werden.

Das Konzept der myokardialen Regeneration

Stammzellen stehen am Beginn des Lebens; ihre Proliferation und Differenzierung sind die Voraussetzungen für die Entwicklung und den Erhalt von Gewebe und Organen des Körpers. Mit zunehmender Differenzierung der Stammzellen verlieren diese ihre Toti- und Multipotenz, das heißt die Fähigkeit, in alle oder mehrere Gewebe zu differenzieren. Im adulten Organismus existieren jedoch lebenslang sogenannte Stammzellnischen, in denen multipotente Stammzellen vorhanden sind, die sich durch Differenzierung und Teilung in verschiedene Vorläuferzellen (Progenitorzellen) nicht nur des hämatopoetischen Systems entwickeln. Die regenerativen Fähigkeiten von Knochenmarkprogenitorzellen sind sehr groß, so kann zum Beispiel das gesamte Knochenmark aus einer einzigen Zelle regeneriert werden [4]. In der Hämatologie wird dieses therapeutische Prinzip seit Jahrzehnten im Rahmen der Knochenmarktransplantation bei hämatologischen Erkrankungen wie Leukämien genutzt. Im Tierreich gibt es auch andere Beispiele für Geweberegeneration, beispielsweise das Nachwachsen von Beinen bei Molchen oder die Restitution von kompletten Korpusanteilen bei Würmern [5, 6].

Lange Zeit ging man davon aus, dass das Herz keine regenerative Kapazität besitzt, da adulte Kardiomyozyten terminal differenziert sind und ihre Erneuerungskapazität verloren haben. Als einzige Antwortmöglichkeit des Myokards auf einen erhöhten Funktionsbedarf galt demnach die Hypertrophie der Kardiomyozyten. In den letzten Jahren hat sich jedoch herausgestellt, dass diese klassische Sichtweise nicht richtig ist. Hinweise hierfür lieferten Befunde bei männlichen Patienten, die ein weibliches Spenderherz erhalten hatten [7, 8]. Es fanden sich in Myokardbiopsien Zellen, die ein Y-Chromosom enthielten, als ein Zeichen dafür, dass nichtkardiale, nicht vom Spenderherz stammende Zellen in das transplantierte Herz eingewandert waren. Sowohl in den Kardiomyozyten als auch in den Gefäßendothelzellen fanden sich Y-Chromosomen, was darauf hindeutet, dass die eingewanderten Zellen sowohl an der Regeneration des Myokards als auch an der Gefäßneubildung beteiligt sind. Vergleichbare Befunde existieren auch von knochenmarktransplantierten Patienten [9].

Vor einigen Jahren konnten zudem im Herzen selber verschiedene Typen von kardialen Stammzellen identifiziert werden [10], der tatsächliche Anteil an regeneriertem Myokard bei erwachsenen Menschen konnte aber erst kürzlich quantifiziert werden. Die Arbeitsgruppe um Olaf Bergmann aus Stockholm bestimmte hierzu mit Hilfe der ¹⁴C-Kohlenstoffmethode das Alter von Kardiomyozyten, die bei Autopsien gewonnen wurden [11]. Hierbei wird der Anteil an in die DNS integrierten radioaktiven Kohlenstoffatomen bestimmt, die während des kalten Krieges infolge von Atombombenversuchen in die Atmosphäre gelangt waren. So konnte gezeigt werden, dass sich bei 25-jährigen Menschen 1% der Kardiomyozyten jährlich erneuert, bei 75-jährigen

Menschen regenerieren sich pro Jahr nur noch 0,45% der Herzmuskelzellen. Zusammengefasst heißt dies, dass zwar weniger als 50% der Kardiomyozyten während des Lebens erneuert werden, aber in begrenztem Umfang eine myokardiale Regeneration stattfindet.

Über welche Mechanismen die funktionelle myokardiale Regeneration genau abläuft, ist noch nicht endgültig geklärt und nicht Gegenstand dieses Artikels. Grundsätzlich beteiligte Mechanismen sind die Neubildung von Gefäßen (Neovaskularisation), die Hemmung der fortschreitenden Apoptose von Kardiomyozyten während des Remodelings bei Herzinsuffizienz und die eigentliche Regeneration von Kardiomyozyten zum Beispiel nach Myokardinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie. Wesentlich für diese Effekte ist die Sekretion parakrin wirkender Faktoren durch die applizierten Progenitor- und Stammzellen, aber auch die Inkorporation der Zellen in das betroffene Gebiet (Über-sicht siehe [12, 13]).

Klinische Stammzelltherapie bei ischämischen Herzerkrankungen

Applikation

Ziel der klinischen Stammzelltherapie ist es, mit einem möglichst minimalen Eingriff eine optimale Anzahl an Stammzellen in das Zielgebiet zu applizieren. Grundsätzlich sind hierfür drei Ansätze denkbar (Abb. 1):

Ein einfacher und physiologischer Ansatz ist die *intrakoronare Infusion* während einer perkutanen Herzkatheteruntersuchung. Diese Methode wurde in den meisten bisher publizierten klinischen Studien angewendet. Um ein Auswaschen der Zellen zu verhindern, wurde das Zielgefäß während der Zellinfusion mehrfach für wenige Minuten mit einem Ballon verschlossen („Stop-Flow-Technik“) [14]. Eine wesentliche Voraussetzung für die intrakoronare Applikation ist ein offenes Gefäß zur Zielregion. Eine wesentliche Limitation dieser Methode ist die Tatsache, dass ohne Stimulus, beispielsweise die Ischämie-getriggerte Expression von SDF-1, bei abgeheiltem Myokardinfarkt [15] oder bei dilatativer Kardiomyopathie nur wenige Zellen im Zielgebiet verbleiben (unzureichendes „Homing“).

Ein alternativer Ansatz für Patienten mit chronisch verschlossenem Gefäß zur Zielregion könnte die *direkte intramyokardiale Injektion* der Zellen in das Zielgebiet sein, entweder minimal-invasiv über einen Katheter oder direkt epikardial beispielsweise während einer Bypass-Operation. Ein Nachteil dieser Methode ist die inhomogene Verteilung der Zellen. Weiterhin kann es Probleme mit Zellretention und Homing geben, da die Zellen wieder aus dem Injektionsort herausgedrückt werden können oder, bei Injektion in Narbenareale, aufgrund fehlender Gefäßversorgung an Sauerstoff- und Nährstoffmangel zugrunde gehen. Durch vor der Zellapplikation durchgeführtes elektromechanisches Mapping (NOGA-Mapping; siehe **Infokasten 1**) ist es jedoch möglich, als Zielregion vitales, aber dysfunktionales Myokard auszuwählen und so das Überleben und Homing der Zellen zu verbessern.

Die *intravenöse Applikation von Stammzellen* zur kardiovaskulären Regeneration wird selten durchgeführt. Pilotstudien ergaben positive Resultate [16], in weiteren Analysen konn-

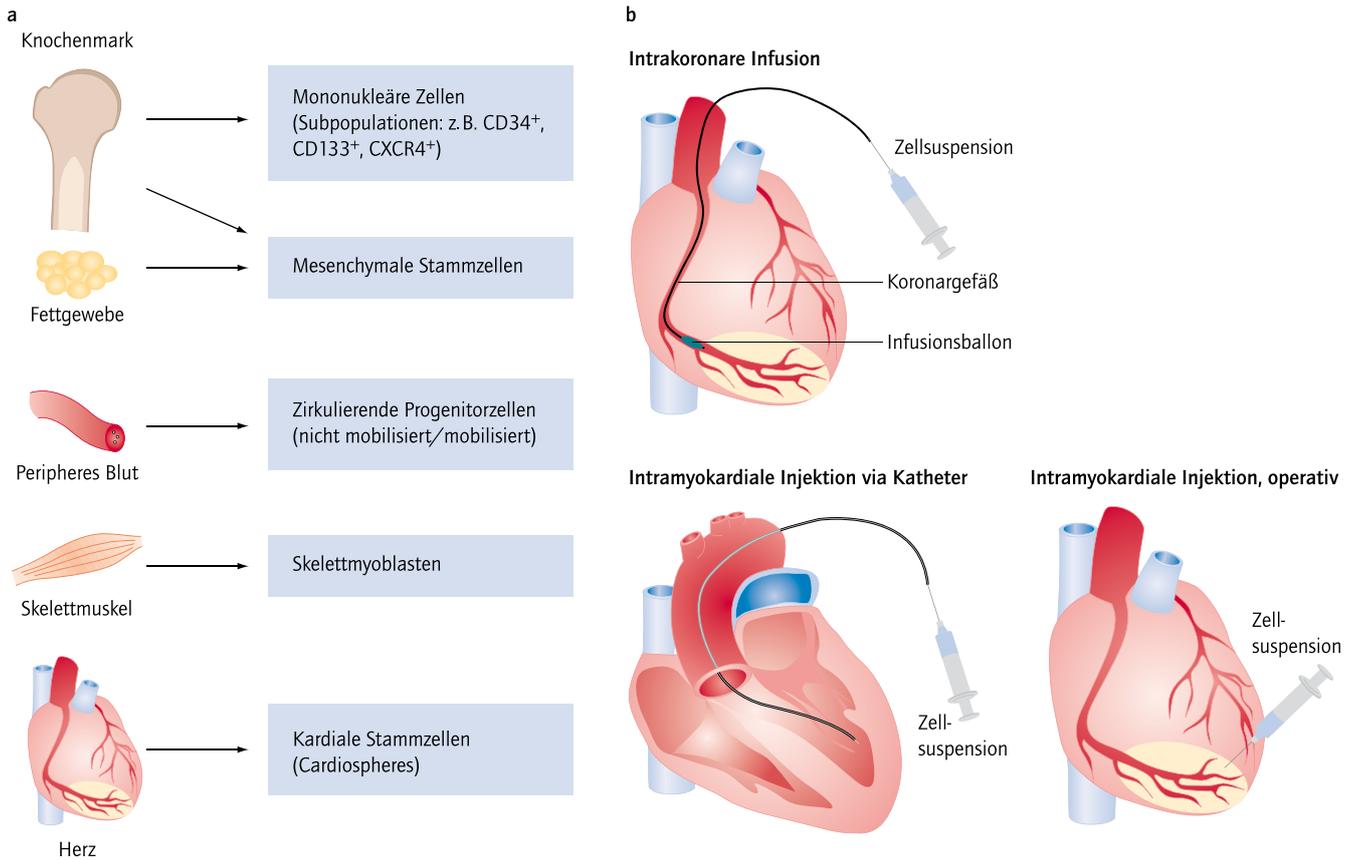


Abb. 1. Regenerative Therapien bei ischämischen Herzerkrankungen. a) Zelltypen und Ursprung b) Arten der Applikation

te jedoch gezeigt werden, dass die Konzentration der Zellen im Zielgebiet wesentlich geringer ist als nach intraarterieller Gabe (z. B. intrakoronar) [17]. Zukünftige vergleichende Studien werden zeigen müssen, welcher Ansatz für welche akut oder chronisch kranke Patientengruppe zu den besten Ergebnissen führt.

Zelltypen

Skelettmyoblasten

Die ersten Zellen, die für eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität untersucht wurden, waren Skelettmyoblasten (Abb. 1), da die gute Regenerationsfähigkeit der Skelettmuskulatur seit Langem bekannt ist. Zudem sind Skelettmuskelzellen leicht mittels Muskelbiopsie zu gewinnen und ex vivo zu expandieren, so dass nach vielversprechenden Tierexperimenten klinische Studien begannen. Da es sich bei Skelettmyoblasten aber um große Zellen handelt, wurden sie meist epikardial in den Bereich der Infarkt Narbe injiziert, wodurch heterogene Ergebnisse erzielt wurden [18–20]. Grundsätzlich bleibt auch das therapeutische Potenzial der Skelettmyoblasten umstritten, da man mittlerweile weiß, dass sie sich nicht zu Kardiomyozyten transdifferenzieren können und keinen elektromechanischen Verbund mit dem Myokard bilden [21, 22]. Aus diesen Gründen wird auch eine proarrhythmische Wirkung der Skelettmyoblasten diskutiert, was die weitere Verwendung dieser Zellen in klinischen Studien fragwürdig erscheinen lässt.

Autologe mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark (BM-MNC)

Am besten in Studien zur Verbesserung der Herzfunktion untersucht sind autologe mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark (Abb. 1). Diese Zellen haben den Vorteil, dass sie einfach und in großer Anzahl durch Aspiration von Knochenmark unter lokaler Betäubung zu gewinnen sind und mittels Dichtezentrifugation schnell und unkompliziert aufbereitet werden können. Parallel dazu stellt ihre Verwendung auch einen pragmatischen Ansatz dar: Im Tierversuch wiesen zahlreiche verschiedene Zelltypen positive Effekte auf die myokardiale Kontraktilität und Neovaskularisation auf – welche Zelltypen beim Menschen für die gewünschten Effekte am besten geeignet sind, ist letztlich jedoch nicht klar. Daher ist die Verwendung aller im Knochenmark vorkommenden mononukleären Zellen ein möglicher Ansatz. Inzwischen liegen für die intrakoronare Infusion von autologen mononukleären Zellen auch die

Infokasten 1: Elektromechanisches/NOGA-Mapping

Das Verfahren ermöglicht es, anhand der reduzierten elektrischen und mechanischen Aktivität geschädigtes bzw. ischämisches von gesundem Myokard zu unterscheiden. Über den sogenannten NOGA-Katheter wird dazu der gesamte linke Ventrikel vermessen. Auf die aus den Messpunkten errechnete dreidimensionale Rekonstruktion der Herzkammer werden dann die während der Kartierung durch den Katheter registrierten Informationen über die elektrische Aktivität des Ventrikels übertragen.

ersten Langzeitbeobachtungen über fünf Jahre vor; diese liefern keinen Anhalt für unerwünschte zellassozierte Komplikationen [23]. Ergebnisse der größeren, mindestens 50 Patienten umfassenden, randomisierten klinischen Studien werden weiter unten im Text zusammengefasst (siehe auch Tab. 1).

Die Klassifizierung und Analyse der verwendeten Knochenmark-Subpopulationen erfolgt anhand ihrer Oberflächenmarker, eine Aussage über die Funktionalität der Zellen in vivo kann daraus aber leider nicht abgeleitet werden. CD34 und CD133 sind klassische Oberflächenmarker von hämatopoetischen Stammzellen. Beide Marker finden sich sowohl auf Stammzellen aus dem Knochenmark als auch auf im Blut zirkulierenden Zellen. Der Anteil an im Blut zirkulierenden Progenitor- und Stammzellen ist normalerweise sehr gering, kann aber durch die Gabe von mobilisierenden Faktoren wie Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) so stark gesteigert werden, dass eine relevante Anzahl an Stammzellen für die intrakoronare oder intramyokardiale Gabe aus dem peripheren Blut gewonnen werden kann. Unter diesen Voraussetzungen wurden auch klinische Studien durchgeführt (Übersicht in [24]).

CD133⁺-Zellen sind unreifer und weniger differenziert als CD34⁺-Zellen. Während die intrakoronare Infusion von CD133⁺-Zellen in einer Pilotstudie zwar zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führte, aber auch mit einer vermehrten Restenoseentwicklung einherging [25], ergab die direkte intramyokardiale Applikation von CD133⁺-Zellen in anderen, nicht kontrollierten Pilotstudien keine Sicherheitsbedenken [26]. Randomisierte Studien fehlen bis jetzt. Zu CD34⁺-Stammzellen und bestimmten Subpopulationen gibt es bereits mehrere randomisierte Studien sowohl für die intrakoronare Applikation (REGENT-Studie [27]; Tab. 1 und Infokasten 2) als auch für die intramyokardiale Injektion mittels NOGA-Katheter [28]. Die bisher publizierten Daten sprechen dafür, dass diese Zellen sicher anwendbar sind. In derzeit laufenden randomisierten Studien werden die Effekte von CD34⁺-Stammzellen bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz, aber auch bei kritischer Ischämie der Extremitäten untersucht.

Mesenchymale Stammzellen („mesenchymal stroma cells“, MSC)

Eine weitere attraktive Subpopulation stellen die mesenchymalen Stammzellen dar. Dabei handelt es sich um Stromazellen, die aus dem Knochenmark, aber auch aus anderen Geweben (z. B. Fettgewebe) gewonnen werden können (Abb. 1). Sie bilden zahlreiche parakrine Faktoren, die sowohl antiinflammatorisch als auch antiapoptotisch wirken [29]. Aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften können mesenchymale Stammzellen auch allogenen verwendet werden – möglicherweise können durch die Applikation von Zellen gesunder Spender bessere Ergebnisse erzielt werden. Gegenwärtig sind jedoch nur limitierte Resultate klinischer Studien verfügbar. Die intravenöse Infusion mesenchymaler Stammzellen war in einer randomisierten Phase-I-Studie mit Patienten nach akutem Myokardinfarkt sicher und hatte einen positiven Effekt auf die Symptomatik [30]. In einer nicht randomisierten Studie bei Infarktpatienten konnte durch die intrakoronare Infusion auch eine Verbesserung der links-

ventrikulären Kontraktilität erreicht werden [31]. Um die möglichen Effekte mesenchymaler Stammzellen genauer zu charakterisieren, sind aber noch weitere klinische Studien erforderlich.

Kardiale Stammzellen („cardiac stem cells“, CSC)

Schließlich sollen noch die kardialen Stammzellen erwähnt werden. Im postnatalen Herzen finden sich verschiedene kardiale Stamm- und Progenitorzellen, die unter bestimmten Bedingungen proliferieren und so zur Regeneration von Kardiomyozyten beitragen [32]. Experimentell konnte gezeigt werden, dass kardiale Stammzellen sowohl zur myokardialen Regeneration als auch zur Neovaskularisation beitragen. Somit wären sie theoretisch ideal für den Gewebeersatz beispielsweise bei Postinfarkt-Herzinsuffizienz geeignet. Da im postnatalen Herzen nur eine geringe Anzahl an kardialen Stammzellen zu finden ist, müssen diese über eine Myokardbiopsie gewonnen und dann ex vivo expandiert werden, was derzeit bereits durchgeführt wird [33, 34]. Erste klinische Studien mit kultivierten kardialen Stammzellen, den sogenannten „cardiosphere-derived“ CSC, werden derzeit durchgeführt (SCPIO- und CADUCEUS-Studie, jeweils bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie; siehe Infokasten 2).

Ergebnisse randomisierter klinischer Studien

Akuter Myokardinfarkt

Nachdem die Ergebnisse klinischer Pilotstudien für die Sicherheit und Machbarkeit der intrakoronaren Therapie mit autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark sprachen und darüber hinaus positive Effekte auf die linksventrikuläre Pumpfunktion nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt zeigten, wurden randomisierte, zum Teil auch Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt (Übersicht in Tab. 1; Studienglossar siehe Infokasten 2). Diese erbrachten jedoch heterogene Ergebnisse. Im Folgenden werden die randomisierten Studien, in die mindestens 50 Patienten eingeschlossen waren, kurz zusammengefasst und verglichen.

In der BOOST-Studie (n=60), der ersten randomisierten kontrollierten Studie, und in der REPAIR-AMI-Studie (n=204), der bisher größten randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie, konnten positive Effekte auf die linksventrikuläre Pumpfunktion nach vier bis sechs Monaten nachgewiesen werden, allerdings kam es in beiden Studien nicht zu einer signifikanten Reduktion der linksventrikulären Volumina [35, 36]. Im Detail betrachtet fand sich in der REPAIR-AMI-Studie eine Zunahme der linksventrikulären Volumina in der Placebo-Gruppe, während die BM-MNC-Gruppe keine linksventrikuläre Dilatation erfuhr, so dass zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten der mit autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark behandelten Patienten nachweisbar war. Die Verbesserung der Herzfunktion trat vor allem bei den Patienten ein, die initial eine stärker eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufwiesen [37]. Ein positiver Effekt auf die myokardiale Vitalität konnte in der kürzlich publizierten BONAMI-Studie

Tab. 1: Randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI)

Studie ¹ [Quelle]	Studientyp	Anzahl Patienten	Zelltyp (autolog falls nicht anders dargestellt)	Qualitäts- kontrollen der Zellen	Therapie nach AMI (Tage)	Primärer Endpunkt	Effekte
BOOST [36]	Randomisiert, kontrolliert	60	i.c.; BM-MNC vs. Standard-Therapie	Viabilität, FACS, CFU, Blutbild	6	Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (MRT)	(+) LVEF nach 6 Monaten; nach 18 und 60 Monaten kein signifi- kanter Effekt mehr
REPAIR-AMI [35, 37]	Randomisiert, Plazebo- kontrolliert	204	i.c.; BM-MNC vs. Plazebo-Medium	Viabilität, FACS, Sterilität, CFU, Blut- bild, Migration	3–6 (4)	Veränderung der LVEF nach 4 Monaten (QLVA)	(+) LVEF nach 4 Monaten, (+) nach 12 und 24 Monaten in der MRT-Subgruppe (n=54 bzw. 59)
BONAMI [38]	Randomisiert, kontrolliert	101	i.c.; BM-MNC vs. Standard-Therapie	Viabilität, FACS, CFU	7–10	Verbesserung der Vitalität 3 Monate nach akutem Infarkt (SPECT)	((+)) Vitalität nach 3 Monaten, (-) LVEF
LEUVEN-AMI [40]	Randomisiert, Plazebo- kontrolliert	67	i.c.; BM-MNC vs. NaCl + Serum	Viabilität, FACS	1	Verbesserung der LVEF nach 4 Monaten (MRT)	(-) LVEF, (+) Reduktion Infarkt- größe, (+) regionale LV-Funktion nach 4 Monaten
ASTAMI [41]	Randomisiert, kontrolliert	100	i.c.; BM-MNC vs. Standard-Therapie	Nicht spezifiziert	4–8 (median 6)	Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (SPECT)	(-) LVEF nach 6/12 Monaten
HEBE [39]	Randomisiert, kontrolliert	200	i.c.; BM-MNC vs. periphere MNC vs. Standard-Therapie	Viabilität, FACS, Sterilität, CFU, Migration	3–8	LV-Funktion nach 4 Mona- ten (MRT)	(-) LVEF nach 4 Monaten
MYSTAR [43]	Randomisiert, kontrolliert	60	i.m. und i.c.; BM- MNC früh vs. spät nach Infarkt	Viabilität, FACS	21–42 vs. 90–120	Veränderung von Infarkt- größe und LVEF nach 3 Monaten (SPECT)	(+) Reduktion Infarktgröße, (+) LVEF nach 3 Monaten; nach 9–12 Monaten gleicher Effekt in beiden Gruppen
REGENT [27]	Randomisiert, kontrolliert	200	i.c.; BM-MNC vs. CXCR4 ⁺ BM-MNC vs. Standard-Therapie	Viabilität, FACS, Sterilität	3–12 (median 7)	Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (MRT)	((+)) LVEF in mit Zellen behan- delten Gruppen nach 6 Monaten
FINCELL [45]	Randomisiert, Plazebo- kontrolliert	80	i.c.; BM-MNC vs. Plazebo-Medium	Viabilität, FACS, Sterilität, CFU	2–6 (median 3)	LVEF nach 6 Monaten (QLVA, Echo)	(+) LVEF nach 6 Monaten
Hare et al. [30]	Randomisiert, Plazebo- kontrolliert	53	i.v.; allogene MSC	Viabilität, FACS, Sterilität, Karyo- typisierung	1–10	Sicherheit (Inzidenz uner- wünschter Arzneimittel- wirkungen)	(+) Sicherheit, (+) Arrhythmien, ((+)) LVEF

¹ Studienglossar siehe **Infokasten 2**; i.c.: intrakoronar; i.m.: intramyokardial; i.v.: intravenös; BM-MNC: Knochenmark-mononukleäre Zellen; MSC: mesenchymale Stammzellen; FACS: Fluorescence-activated cell sorting; CFU: Kolonie-bildende Einheiten; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie; QLVA: quantitative linksventrikuläre Angiographie; SPECT: Single photon emission computed tomography; Echo: Echokardiographie; (+): signifikanter Effekt; ((+)): positiver Trend; (-): kein Effekt

nachgewiesen werden, wobei das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde [38].

In drei anderen randomisierten Studien konnte hingegen *kein Effekt* der applizierten autologen mononukleären Knochenmarkszellen auf die linksventrikuläre Funktion oder Vitalität nachgewiesen werden [39–41]:

- In der Studie von Janssens et al. (*LEUVEN-AMI*) [40] (n=67) fand sich allerdings eine Abnahme der Infarktgröße nach sechs Monaten, wobei hier die Zellgabe innerhalb von 24 Stunden nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt erfolgte, während in allen anderen Studien die intrakoronare Zellinfusion drei bis zehn Tage nach Myokardinfarkt durchgeführt wurde.

- In der *ASTAMI-Studie* (n=100) [41] wurde die linksventrikuläre Funktion mittels MRT erst zwei bis drei Wochen nach Infarkt untersucht, initial wurde lediglich eine Echokardiographie durchgeführt. Zudem erfolgte die Zellisolation mit einer anderen Methode als in der RE-

PAIR-AMI-Studie, und zwar nach dem Lymphoprep-Protokoll, das mit einer Beeinträchtigung der funktionellen Aktivität der isolierten Zellen einhergeht [42].

- In der erst kürzlich publizierten *HEBE-Studie* konnte ebenfalls kein signifikanter Effekt der mononukleären Zellen aus Knochenmark (n=69) oder peripherem Blut (n=66) auf die linksventrikuläre Funktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=65) nachgewiesen werden [39].

Gemeinsames Merkmal dieser klinischen Studien ist jedoch, dass die intrakoronare Applikation der autologen Zellen ohne relevante Komplikationen erfolgte.

Vergleichbare Daten lieferte auch die *MYSTAR-Studie* [43]. Hier wurde eine kombinierte intramyokardiale (NOGA-System) und intrakoronare Applikation von autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark entweder innerhalb von drei bis sechs Wochen oder drei bis vier Monate nach Infarkt durchgeführt. Die Gruppe, die später behandelt wurde, diente damit als Kontrollgruppe für die frühe

Therapie. Nach drei Monaten fanden sich eine signifikante Abnahme der Infarktgröße und eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Funktion in der früh behandelten Gruppe. Sechs Monate nachdem die Kontrollgruppe ebenfalls die Zelltherapie erhalten hatte, war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht mehr signifikant; beide Gruppen zeigten eine vergleichbare Verbesserung im Vergleich zu den Basisdaten.

Einen anderen Ansatz zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt wählte die *REGENT*-Studiengruppe [27]. Hier wurde die intrakoronare Infusion von unselektierten autologen mononukleären Knochenmarkszellen (n=80) bzw. von CD34⁺/CXCR4⁺-Zellen (n=80) mit einer Kontrollgruppe ohne Zelltherapie (n=40) randomisiert verglichen. Hintergrund der Verwendung der CXCR4⁺-Subpopulation ist, dass diese Zellen durch die Expression von kardialen und endothelialen Markerproteinen besonders geeignet sein könnten, die funktionelle kardiale Regeneration nach Infarkt zu unterstützen. Dies hatten experimentelle Ergebnisse nahegelegt [44]. In der *REGENT*-Studie fand sich jedoch keine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch die Gabe von selektierten oder unselektierten Knochenmarkszellen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da die Anzahl der applizierten Zellen unterschiedlich war (wenige selektierte Zellen im Vergleich zu einer hohen Anzahl an unselektierten Zellen), ist es schwierig, eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu belegen oder eine grundsätzliche Überlegenheit eines Zelltyps nachzuweisen. In einer Untergruppenanalyse fand sich aber – vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (*BOOST* und *REPAIR*) – eine stärkere Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit initial stärker ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion. Problematisch an der *REGENT*-Studie ist, dass nur 117 Patienten (von 200) mittels MRT seriell bezüglich der linksventrikulären Funktion untersucht werden konnten.

Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Studien, in die Patienten mit erfolgreich interventionell revaskularisiertem Myokardinfarkt eingeschlossen waren, wurde in der *FINCELL*-Studie der Effekt von autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark im Vergleich zu Placebo bei Patienten nach akuter Thrombolysetherapie untersucht [45]. Unmittelbar vor der intrakoronaren Zell- oder Placebo-Infusion wurde die „culprit lesion“ mit einem Medikamenten-beschichteten Stent behandelt. Nach sechs Monaten fand sich eine signifikant stärkere Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei den mit Zellen behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Inzwischen wurde auch ein allogener Ansatz mit Verwendung von mesenchymalen Stammzellen (MSC) untersucht. Dies könnte von Vorteil sein, da Zellen von gesunden Spendern jederzeit für Patienten zur Verfügung stehen können. Jedoch sind kardiale Reparaturmechanismen durch mesenchymale Stammzellen sowie die immunmodulierenden Eigenschaften dieser Zellen weiterhin Gegenstand der Forschung und bislang liegen nur wenige Daten zur Anwendung beim Menschen vor. In einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie von *Hare et al.* wurden mesenchymale Stammzellen bei Patienten

Infokasten 2: „Studienglossar“

Studien mit Patienten mit akutem Myokardinfarkt:

- **ASTAMI:** Autologous cell transplantation in acute myocardial infarction
- **BONAMI:** Bone marrow in acute myocardial infarction
- **BOOST:** Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration trial
- **FINCELL:** Finnish stem cell study
- **HEBE:** Multicentre, randomised trial of intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells or peripheral mononuclear blood cells after primary PCI
- **MYSTAR:** Myocardial stem cell administration after acute myocardial infarction
- **REGENT:** Myocardial regeneration by intracoronary infusion of selected population of stem cells in acute myocardial infarction study
- **REPAIR-AMI:** Reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction

Studien mit Patienten mit refraktärer Angina pectoris:

- **PROTECT-CAD:** Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in coronary artery diseases

Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz:

- **CADUCEUS:** Cardiosphere-derived autologous stem cells to reverse ventricular dysfunction trial
- **MAGIC:** Myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy
- **SCIPIO:** Stem cell infusion in patients with ischemic cardiomyopathy study
- **TOPCARE-CHD:** Transplantation of progenitor cells and recovery of LV function in patients with chronic ischemic heart disease

nach akutem Infarkt intravenös appliziert und erwiesen sich grundsätzlich als gut verträglich [30]. Bezüglich der Effektivität fand sich eine Reduktion von ventrikulären Arrhythmien nach sechs Monaten. Inwiefern jedoch eine intravenöse Applikation von mesenchymalen Stammzellen tatsächlich positive Effekte hat – nachdem die Erfahrungen mit intravenöser Gabe von mononukleären Zellen aus dem Knochenmark negativ sind – bleibt abzuwarten.

Chronisch-refraktäre Angina pectoris

Die Mehrheit der Patienten mit chronisch-ischämischer Herzerkrankung kann durch medikamentöse und interventionelle Therapie eine Besserung ihrer Beschwerden erfahren. Durch Fortschritte der interventionellen Therapieoptionen hat sich auch die Lebenserwartung dieser Patienten wesentlich verbessert. Es gibt aber auch eine Gruppe von Patienten, die trotz Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen durch rezidivierende Angina-pectoris-Attacken in ihrem Alltag schwer beeinträchtigt sind. Diese sogenannte refraktäre Angina pectoris ist definiert als das chronische Vorhandensein von Angina pectoris über mehr als drei Monate aufgrund einer koronaren Ischämie, die durch Kombination von medikamentösen Maßnahmen, Angioplastie und/oder Bypass-Operation nicht zu beheben ist [46].

Bisher etablierte Methoden zur Behandlung von Patienten mit refraktärer Angina pectoris sind die transkutane

Tab. 2: Randomisierte Studien bei Patienten mit refraktärer Angina pectoris

Studie ¹ [Quelle]	Studientyp	Anzahl Patienten	Zelltyp (autolog falls nicht anders dargestellt)	Qualitäts- kontrollen der Zellen	Applikationsart	Primärer Endpunkt	Effekte
PROTECT-CAD [47]	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert	28	BM-MNC vs. Plazebo-Medium	FACS	Intramyokardial; Selektion durch NOGA & SPECT	Verbesserung der Belastungsdauer nach 6 Monaten (Ergometrie)	(+) Belastungsdauer, (+) NYHA-Klasse, (+) LVEF, ((+)) Perfusion
Losordo et al. [28]	Randomisiert, kontrolliert	24	G-CSF-mobilisierte CD34 ⁺ Zellen vs. Standard-Therapie	FACS, Sterilität, Viabilität	Intramyokardial (NOGA)	Sicherheit und Effektivität (u. a. Belastungsdauer/Ergometrie)	(+) Sicherheit, ((+)) Belastungsdauer nach 6 Monaten, ((+)) Angina-pectoris-Frequenz
van Ramshorst et al. [48]	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert	50	BM-MNC vs. Plazebo-Medium	FACS	Intramyokardial; Selektion durch NOGA & SPECT	Summierter Stress-Score nach 3 Monaten (→ Perfusion) (SPECT)	(+) Perfusion, (+) LVEF, (+) Angina pectoris (CSS-Klassifikation)

¹ Studienglossar siehe Infokasten 2; BM-MNC: Knochenmark-mononukleäre Zellen; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; FACS: Fluorescence-activated cell sorting; NOGA: siehe Infokasten 1; SPECT: Single photon emission computed tomography; NYHA: New York Heart Association; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CSS: Canadian Cardiovascular Society; (+): signifikanter Effekt; ((+)): positiver Trend

elektrische Stimulation (TENS) und die Rückenmarkstimulation (SCS, Spinal cord stimulation), wodurch positive Effekte auf die Kontrolle der Angina-pectoris-Episoden ohne schwere Nebenwirkungen erzielt werden können. Invasive Maßnahme wie die Blockade des Ganglion stellatum, die endoskopische thorakale Sympathektomie oder die transmyokardiale Laserrevaskularisation haben hingegen sehr heterogene Ergebnisse erbracht. Da ein wesentlicher Wirkungsmechanismus der Zelltherapie die Verbesserung der Neovaskularisation ist, könnte eine zellinduzierte Angiogenese in diesem Patientenkollektiv eine alternative und gering invasive Behandlungsoption darstellen. Allerdings ist der Zugangsweg zum ischämischen Myokard bei diesen Patienten oft eine Herausforderung, weil die Koronargefäße, entsprechend der Natur der Erkrankung, häufig verschlossen sind. Daher bietet sich für diese Patienten eine direkte intramyokardiale Applikation der Stammzellen in ischämisches Gewebe an.

Eine intramyokardiale Applikation von Stammzellen bei Patienten mit refraktärer Angina pectoris wurde bisher in drei randomisierten Studien (jeweils Einschluss > 20 Patienten) untersucht (Tab. 2). Aus dem Blut oder aus dem Knochenmark isolierte Stammzellen wurden intramyokardial in Regionen injiziert, die mittels NOGA (→ Messung der elektrischen Aktivität als Vitalitätsparameter) und SPECT (→ Messung der Perfusion) identifiziert wurden [28, 47, 48]. In der PROTECT-CAD-Studie [47] und in der Studie von Losordo et al. [28] wurden positive Trends im Hinblick auf eine Verbesserung der Myokardperfusion nach sechs Monaten gefunden, parallel zu einer Linderung der Beschwerden der Patienten. Eine Verbesserung der linksventrikulären Kontraktilität konnte nur in PROTECT-CAD gezeigt werden. In der bisher größten randomisierten und doppelblinden Studie bei Patienten mit refraktärer Angina pectoris von van Ramshorst et al. [48] fanden sich drei Monate nach intramyokardialer Applikation von autologen BM-MNC im Vergleich zur Plazebo-Gruppe neben einer signifikanten Verbesserung der Perfusion auch eine signifikante Verbesserung der Kontraktilität des Herzens sowie eine stärkere Symptomreduktion. Diese Studie zeigt somit erstmalig ein paralleles Ansprechen von linksventrikulärer Perfusion, linksventrikulärer Funktion und Symptomatik bei Patienten

mit refraktärer Angina pectoris, was nun in größeren randomisierten Studien belegt werden muss.

Chronische Postinfarkt-Herzinsuffizienz

Eine völlig andere Herausforderung stellt die Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit chronischer Postinfarkt-Herzinsuffizienz dar. Im Gegensatz zum akuten Myokardinfarkt weisen Patienten mit Postinfarkt-Herzinsuffizienz nicht nur eine abgeheilte Infarktnarbe auf, sondern es handelt sich meist um chronisch kranke und oft auch ältere Patienten mit zahlreichen Begleiterkrankungen. Zudem ist die chronische Herzinsuffizienz per se auch mit einer funktionellen Beeinträchtigung der mononukleären Zellen im Knochenmark assoziiert [49]. Problematisch ist auch, dass die applizierten Zellen im abgeheilten Infarkt keine oder nur sehr wenige Homing-Signale antreffen. So konnte in einer Pilotstudie gezeigt werden, dass nach intrakoronarer Gabe von radioaktiv markierten Vorläuferzellen nur etwa 1% der applizierten Zellen nach 24 Stunden im Herzen verbleibt, zudem fand sich eine inverse Korrelation mit dem Alter des vorangegangenen Infarkts [15]. Gegenwärtig liegen daher nur wenige randomisierte Studien mit mehr als 20 Patienten vor, in denen zudem unterschiedliche Applikationsarten untersucht wurden (Tab. 3). Es wurde entweder eine intrakoronare Infusion mittels Stop-Flow-Technik gewählt oder die direkte intramyokardiale Injektion der Zellen entweder während einer Bypass-Operation oder interventionell mit Hilfe des NOGA-Systems. Während die intrakoronare Injektion von mononukleären Zellen aus dem Knochenmark, nicht aber von zirkulierenden Progenitorzellen, eine moderate, jedoch signifikante Verbesserung (+2,9%) der linksventrikulären Funktion nach drei Monaten gezeigt hatte (TOPCARE-CHD) [50], ergab die intramyokardiale Injektion von autologen Skelettmyoblasten während einer Bypass-Operation keine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfunktion, jedoch einen positiven Einfluss auf die linksventrikulären Volumina (MAGIC) [20]. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Ang et al., bei der die autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark während einer Bypass-Operation entweder direkt in das Narbengewebe injiziert oder unter anhaltender Kardioplegie in den die Narbe versorgenden

Tab. 3: Randomisierte Studien bei Patienten mit Postinfarkt-Herzinsuffizienz

Studie ¹ [Quelle]	Studientyp	Anzahl Pati- en- ten	Zelltyp (autolog falls nicht anders dargestellt)	Qualitäts- kontrollen der Zellen	Applikationsart	Primärer Endpunkt	Effekte
TOPCARE-CHD [50]	Randomisiert, kontrolliert	75	BM-MNC vs. CPC vs. Standard-Therapie	Viabilität, Steri- lilität, CFU, FACS, Migration	Intrakoronar	Veränderung der LVEF nach 3 Monaten (QLVA)	LVEF: (+) BM-MNC, (-) CPC
MAGIC [20]	Randomisiert, Plazebo- kontrolliert	24	SkelettmYOblasten vs. Plazebo	FACS, Sterilität, Viabilität	Intramyokardial wäh- rend Bypass-OP	Veränderung der LVEF nach 6 Monaten (Echo)	(-) LVEF, (+) LV Volumen
Ang et al. [51]	Randomisiert, kontrolliert	63	BM-MNC i.c. vs. BM- MNC i.m. vs. Bypass- OP	Viabilität	Intrakoronar/intramy- kardial (in Narbe; wäh- rend Bypass-OP)	Kontraktionszunahme Narbe nach 6 Monaten (Stress-Echo)	(-) LVEF, (-) LV Volumen, (-) Kontraktilität
Pokushalov et al. [52]	Randomisiert, kontrolliert	109	BM-MNC vs. Standard- Therapie	Viabilität	Intramyokardial (NOGA)	Perfusion nach 12 Mo- naten (SPECT)	(+) Perfusion, (+) LVEF, (+) LV Volumen

¹ Studienglossar siehe **Infokasten 2**; BM-MNC: Knochenmark-mononukleäre Zellen; CPC: zirkulierende Progenitorzellen; i.c.: intrakoronar; i.m.: intramyokardial; CFU: Kolonie-bildende Einheiten; FACS: Fluorescence-activated cell sorting; NOGA: siehe **Infokasten 1**; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; QLVA: quantitative linksventrikuläre Angiographie; Echo: Echokardiographie; SPECT: Single photon emission computed tomography; (+): signifikanter Effekt; (-): kein Effekt

Bypass infundiert wurden [51]. Hier fand sich weder eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Bypass-OP), noch ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Applikationsarten. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass das Narbengewebe nicht in der Lage ist, die Zellen am Ort zu halten (fehlende Retention und Homing), oder dass während der Kardioplegie die zum Überleben der applizierten Zellen notwendigen Nährstoffe fehlen. Im Gegensatz zu den bisher genannten Resultaten zeigten *Pokushalov et al.* in einer Gruppe von 109 randomisierten Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium nicht nur eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der Perfusion, sondern auch ein besseres Überleben bis zu 12 Monate nach der Zelltherapie [52]. Auch konnte durch serielles elektromechanisches Mapping ein Anstieg der myokardialen elektrischen Spannung in den mit autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark behandelten Segmenten nachgewiesen werden. Inwiefern sich diese Ergebnisse auch in einer doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie bestätigen lassen, bleibt abzuwarten. Diese bisher publizierten Daten zeigen, wie schwierig es ist, mit den gegenwärtigen Methoden der Zelltherapie die Postinfarkt-Herzinsuffizienz günstig zu beeinflussen. Es ist jedoch unstrittig, dass Maßnahmen der Zell- und/oder Gewebepreparation gefunden werden müssen, die Homing und Überleben der Zellen im Zielgebiet verbessern.

Zellfunktionstests

In den meisten klinischen Studien wurden zur Überprüfung der Zellqualität die Viabilität der Zellen und die Sterilität des Zellpräparates untersucht (vgl. Tab. 1–3). Zusätzlich wurde eine FACS-Analyse zur Quantifizierung der enthaltenden CD34⁺- und CD133⁺-Subpopulationen durchgeführt. Funktionelle Tests wie die Untersuchung der Proliferationsfähigkeit mittels „CFU-Test“ (→ Untersuchung der Kolonie-bildenden Einheiten als klassisches Merkmal der Stammzellfunktion) oder der Migrationsfähigkeit wurden selten durchgeführt. Im Tiermodell konnte jedoch gezeigt werden, dass die Migration der Zellen hin zu

SDF-1 (Stromal cell derived factor 1), einem klassischen Homing-Faktor für Stammzellen, der in ischämischem Gewebe vermehrt exprimiert wird, mit der Neovaskularisation korreliert [53]. In einer Pilotstudie bei Patienten mit Myokardinfarkt fand sich eine stärkere Abnahme der Infarktgröße bei den Patienten, die Zellen mit einer besseren Migrationsfähigkeit erhalten hatten [54]. Weiterhin konnte in einer Post-hoc-Analyse der REPAIR-AMI-Studie gezeigt werden, dass eine hohe Anzahl an kontaminierenden Erythrozyten in der finalen Zellpräparation die Funktionsfähigkeit der Zellen *in vitro* reduziert und dass dies mit einem schlechteren klinischen Resultat der Zelltherapie assoziiert ist [55]. Auch unterschiedliche Isolationsprotokolle können die Zellfunktion beeinflussen, wie ein Vergleich der Isolationsprozeduren der ASTAMI- und der REPAIR-AMI-Studie gezeigt hat [42]. Aktuell existiert jedoch leider kein Parameter, der eine Abschätzung der *In-vivo*-Funktionalität der Zellen und damit eine Aussage über die mögliche Effektivität der Zelltherapie zum Zeitpunkt der Zellapplikation erlaubt, so dass hier weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

Gegenwärtig offene Fragen

Wie die oben zusammengefassten Studienergebnisse zeigen, sind die Effekte der Zelltherapie bei Patienten mit akuten und chronischen ischämischen Herzerkrankungen sehr heterogen. Auch wenn die Verwendung unterschiedlicher Applikationsverfahren, Zellisolationmethoden und Zelltypen bei verschiedenen Indikationen sicher zur beobachteten unterschiedlichen Effektivität beiträgt, so bleibt doch Unsicherheit bezüglich folgender Fragen:

- Bewirkt die regenerative Therapie mit Zellen tatsächlich eine Verbesserung der kardialen Funktion? Sind die bisher verwendeten Endpunkte der klinischen Studien die richtigen Endpunkte, um eine Zellwirkung festzustellen?
- Sind die verwendeten Zellpopulationen ideal oder bedarf es einer Selektion? Ist möglicherweise eine Vorbehandlung der Zellen oder des Zielgewebes erforderlich,

um Zellretention und Homing zu verbessern? Was ist die optimale Zelldosis? Wie kann die Funktionalität der verwendeten Zellen optimal erhalten werden?

- Welche Applikationsform ist geeignet, um die verwendeten Zellen effizient im Zielgebiet zu applizieren? Ist eine einmalige Therapie ausreichend oder muss wiederholt behandelt werden? Was ist der optimale Zeitpunkt für die Zellapplikation nach akutem Infarkt?
- Welche Patienten mit welcher Indikation sind überhaupt geeignet, um eine Verbesserung ihrer kardialen Funktion durch die Zelltherapie zu erfahren?

Aus diesen Fragen, die sich teilweise erst aus den bisher durchgeführten klinischen Studien ergeben haben, leiten sich auch die in Zukunft zu bewältigenden Aufgaben ab. Auch wenn eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion grundsätzlich einfach zu messen ist, so ist sie möglicherweise doch nur indirekt mit der Zelltherapie assoziiert. Zahlreiche biologische Wirkungen wie die Neoangiogenese, die Apoptoserate von Kardiomyozyten und die Inflammation nach Myokardinfarkt, um nur einige Faktoren zu nennen, werden durch die Zellgabe in ischämisches Gewebe beeinflusst. Es ist jedoch unklar, wie diese Veränderungen bei Patienten direkt nachgewiesen werden können. Daher ist die Entwicklung neuer molekularer bildgebender Verfahren wesentlich, um die Mechanismen der Zelltherapie weiter aufzuklären. Unabhängig vom Wirkungsmechanismus besteht das Ziel für die Patienten darin, durch die Gabe von Zellen eine Reduktion der klinischen Endpunkte wie der Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu erreichen.

Perspektiven

Diverse Strategien wurden bereits untersucht, um das Überleben und Homing der Stammzellen im feindlichen Milieu des ischämischen Gewebes, das durch das Vorhandensein von oxidativem Stress, azidotischer Stoffwechsellage und Inflammation charakterisiert ist, zu verbessern. Abgesehen von der Verbesserung von Zellretention, Homing und Vitalität erscheint es absehbar, dass für einen echten Gewebeersatz von geschädigtem Myokard mehr erforderlich ist, als eine einmalige Applikation von Stammzellen.

Grundsätzliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der therapeutischen Effektivität der Zellen an sich sind alle Schritte zwischen Zellapplikation und eigentlichem Gewebeersatz im Zielgebiet. Hierzu gehören bei der intrakoronaren Applikation die Adhäsion und Transmigration der Zellen durch die Gefäßwand sowie allgemein das Migrieren zum und „Homen“ im Zielgebiet, das Anwachsen und Integrieren in den vorhandenen Zellverbund sowie auch die Differenzierung in die entsprechenden Zelltypen (Endothelzellen, Fibroblasten, Kardiomyozyten). Gegenwärtig werden einige vielversprechende Ansätze aus dem experimentellen Bereich in klinischen Studien geprüft. Dazu gehören die Vorbehandlung mesenchymaler Stammzellen (MSC) mit Wachstumsfaktoren zur Verbesserung der Differenzierung in kardiale Zellen [56] bei Patienten mit Herzinsuffizienz (*C-Cure-Studie*) oder die Gabe von eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) überexprimierenden endothelialen Progenitorzellen (*ENACT-AMI-Studie*, [57]) nach akutem

Myokardinfarkt. Auch eine Vorbehandlung des Zielareals mit extrakorporalen Schockwellen zur Verbesserung des Homings hat experimentell vielversprechende Resultate bei abgeheiltem Myokardinfarkt erbracht [58], so dass dieser Ansatz gegenwärtig in einer klinischen randomisierten Studie bei Postinfarkt-Herzinsuffizienz untersucht wird (*CELLWAVE Studie*).

Eine andere Strategie zielt darauf ab, den Zellen das entsprechende avitale Gewebegerüst vorzugeben, in das sie dann hineinwachsen können, da nach Infarkt die komplexe dreidimensionale Gewebestruktur aus Gefäßen, Bindegewebe und Kardiomyozyten weitgehend verloren ist [59]. Diese artifizielle extrazelluläre Matrix könnte dann noch mit entsprechenden Zytokinen imprägniert werden, um die Zellfunktion zusätzlich zur strukturellen Unterstützung weiter zu modulieren [60].

Die Weiterentwicklung dieses Konzepts wäre dann die Züchtung von vollständigem Herzmuskelgewebe in vitro („Tissue Engineering“). Während dies bei proliferierenden und Hypoxie-resistenten Zellen (z. B. Knorpelgewebe) schon seit längerem ein etabliertes Verfahren ist, gestaltet sich die Anzucht von nicht oder nur gering proliferierendem Gewebe (z. B. Herzmuskelzellen) als sehr schwierig, ganz abgesehen davon, dass auch eine entsprechende Vaskularisierung mit Anschlussmöglichkeiten an die Gefäße des Empfängerorganismus gewährleistet sein muss. Die Verwendung und Kombination unterschiedlicher Stammzellen ist ein vielversprechender Ansatz, um im Bereich des „Tissue Engineering“ wesentliche Fortschritte zu erzielen [61].

Zusammenfassung

Auf der Basis der derzeit zur Applikation von Stammzellen zur kardiovaskulären Regeneration vorliegenden Kenntnisse sind eindeutige Antworten schwer zu finden. Nach den ersten positiven klinischen Studien befinden wir uns gegenwärtig in einer Phase heterogener Ergebnisse. Grundsätzlich wird das regenerative Potenzial der Stammzellen zusätzlich zur etablierten Therapie durchaus allgemein anerkannt, gegenwärtig sind aber noch zu viele Fragen offen, um eine breite therapeutische Anwendung zu ermöglichen. Es ist zu fordern, dass Sicherheit und Effektivität für jeden einzelnen verwendeten Zelltyp und für jede Indikation gezeigt werden. Schließlich sind randomisierte klinische Endpunktstudien mit größeren Fallzahlen erforderlich, um zu belegen, dass durch die Zelltherapie tatsächlich auch die Prognose der Patienten günstig beeinflusst wird, wie es auch von der European Society of Cardiology (ESC) gefordert wird [62]. Bis dieser Punkt jedoch erreicht ist, sollte eine Applikation von Stammzellen nur im Rahmen von randomisierten und kontrollierten klinischen Studienprotokollen erfolgen.

Regenerative therapies in ischemic heart disease

Cell-based regenerative strategies may offer a novel therapeutic approach for the treatment of cardiovascular diseases including acute myocardial infarction, refractory angina and chronic ischemic heart failure. Since experimental studies have demonstrated that autologous bone marrow- and blood-derived progenitor cells improve the functional recovery after ischemia, clinical pilot trials were initiated to test this promising option in patients. Most clinical studies so far used bone marrow-derived mono-

nuclear cells, and demonstrated the safety and feasibility of the intracoronary or intramyocardial route of cell administration. Overall, cell therapy demonstrated modest beneficial effects on functional recovery and infarct size reduction. However, the results and magnitude of improvements varied between the studies. The present review aims to summarize the results of randomized, controlled clinical trials, and to discuss the heterogeneities of their results and cell quality assessment. In addition, we debate open questions and perspectives of clinical stem cell therapy.

Key words: Cell therapy, myocardial infarction, stem cells, refractory angina, heart failure

Referenzen

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
2. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948-54.
4. Wilson A, Oser GM, Jaworski M, Blanco-Bose WE, et al. Dormant and self-renewing hematopoietic stem cells and their niches. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1106:64-75.
5. Iten LB. Forelimb regeneration from different levels of amputation in the newt *N. viridescens*. Length, rate and stages. *Wilhelm Roux Arch Dev Biol* 1973;173:263-82.
6. Reddien PW, Bermange AL, Murfitt KJ, Jennings JR, et al. Identification of genes needed for regeneration, stem cell function, and tissue homeostasis by systematic gene perturbation in planaria. *Dev Cell* 2005;8:635-49.
7. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002;346:5-15.
8. Müller P, Pfeiffer P, Koglin J, Schäfers HJ, et al. Cardiomyocytes of non-cardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 2002;106:31-5.
9. Deb A, Wang S, Skelding KA, Miller D, et al. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003;107:1247-9.
10. Martin-Puig S, Wang Z, Chien KR. Lives of a heart cell: tracing the origins of cardiac progenitors. *Cell Stem Cell* 2008;2:320-31.
11. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98-102.
12. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008;103:1204-19.
13. Hosoda T, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Mechanisms of myocardial regeneration. *Circ J* 2010;74:13-7.
14. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
15. Schächinger V, Aicher A, Dobert N, Rover R, et al. Pilot trial on determinants of progenitor cell recruitment to the infarcted human myocardium. *Circulation* 2008;118:1425-32.
16. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 2003;108:863-8.
17. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M, Badorff C, et al. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation* 2003;107:2134-9.
18. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.
19. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
20. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, et al. The Myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008;117:1189-200.
21. Reinecke H, Minami E, Poppa V, Murry CE. Evidence for fusion between cardiac and skeletal muscle cells. *Circ Res* 2004;94:e56-60.
22. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:241-9.
23. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J* 2009;30:2978-84.
24. Chang SA, Kang HJ, Lee HY, Kim KH, et al. Peripheral blood stem cell mobilisation by granulocyte-colony stimulating factor in patients with acute and old myocardial infarction for intracoronary cell infusion. *Heart* 2009;95:1326-30.
25. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005;112(Suppl 9):I178-83.
26. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
27. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W, Chojnowska L, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34⁺ CXCR4⁺ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre myocardial regeneration by intracoronary infusion of selected population of stem cells in acute myocardial infarction (REGENT) trial. *Eur Heart J* 2009;30:1313-21.
28. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34⁺ stem cells for intractable angina: A phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007;115:3165-72.
29. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004;95:9-20.
30. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2277-86.
31. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-5.
32. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-76.
33. Johnston PV, Sasano T, Mills K, Evers R, et al. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiosphere-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;120:1075-83, 1077 p following 1083.
34. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2007;115:896-908.
35. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
36. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
37. Schächinger V, Assmus B, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:973-9.
38. Roncalli J, Mouquet F, Piot C, Trochu J, et al. Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J* 2010 Dec 2: E-pub ahead of print.
39. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, Tijssen JG, et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. *Eur Heart J* 2010: doi:10.1093/eurheartj/ehq449.
40. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
41. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-209.
42. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, et al. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:766-72.
43. Gyöngyösi M, Lang I, Dettke M, Beran G, et al. Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:70-81.

44. Seeger FH, Rasper T, Koyanagi M, Fox H, et al. CXCR4 expression determines functional activity of bone marrow-derived mononuclear cells for therapeutic neovascularization in acute ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1802–9.
45. Huikuri HV, Kervinen K, Niemela M, Ylitalo K, et al. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29:2723–32.
46. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC joint study group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J* 2002;23:355–70.
47. Tse H-F, Thambar S, Kwong Y-L, Rowlings P, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007;28:2998–3005.
48. van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1997–2004.
49. Kissel CK, Lehmann R, Assmus B, Aicher A, et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2341–9.
50. Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten MB, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1222–32.
51. Ang KL, Chin D, Leyva F, Foley P, et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:663–70.
52. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J Cardiovasc Transl Res* 2009;3:160–8.
53. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, Assmus B, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:1615–22.
54. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;108:2212–8.
55. Assmus B, Tonn T, Seeger FH, Yoon CH, et al. Red blood cell contamination of the final cell product impairs the efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1385–94.
56. Hahn JY, Cho HJ, Kang HJ, Kim TS, et al. Pre-treatment of mesenchymal stem cells with a combination of growth factors enhances gap junction formation, cytoprotective effect on cardiomyocytes, and therapeutic efficacy for myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:933–43.
57. Taljaard M, Ward MR, Kutryk MJ, Courtman DW, et al. Rationale and design of enhanced angiogenic cell therapy in acute myocardial infarction (ENACT-AMI): the first randomized placebo-controlled trial of enhanced progenitor cell therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;159:354–60.
58. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006;114:2823–30.
59. Mooney DJ, Vandenburgh H. Cell delivery mechanisms for tissue repair. *Cell Stem Cell* 2008;2:205–13.
60. Tongers J, Webber MJ, Losordo DW. Bioengineering to enhance progenitor cell therapeutics. *Tex Heart Inst J* 2009;36:140–4.
61. Melero-Martin JM, De Obaldia ME, Kang SY, Khan ZA, et al. Engineering robust and functional vascular networks in vivo with human adult and cord blood-derived progenitor cells. *Circ Res* 2008;103:194–202.
62. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, Fernandez-Aviles F, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J* 2006;27:1338–40.

Regenerative Therapien bei ischämischen Herzerkrankungen

Fragen zum Thema

1. Myokardiale Regeneration – was ist falsch?

- A Sie beträgt bei 25-Jährigen etwa 1% pro Jahr
- B Man ging lange davon aus, dass das Herz keine regenerative Kapazität besitzt
- C Bei 75-Jährigen regenerieren sich pro Jahr ca. 0,75% der Kardiomyozyten
- D Es werden <50% der Kardiomyozyten im Laufe des Lebens erneuert

2. Welche Aussage zur klinischen Stammzelltherapie ist nicht richtig?

- A Wesentliche Voraussetzung für die intrakoronare (i. c.) Zellapplikation ist ein offenes Gefäß zur Zielregion
- B Bei der i. c. Applikation nach abgeheiltem Infarkt verbleiben ohne weiteren Stimulus nur wenige Zellen im Zielgebiet
- C Ein Vorteil der intramyokardialen (i. m.) Stammzellapplikation ist die homogene Verteilung der Zellen
- D Bei der i. m. Injektion von Stammzellen in Narbenareale können die Zellen durch Sauerstoffmangel zugrunde gehen

3. Welche Aussage zur Anwendung von Skelettmyoblasten zur regenerativen Therapie ist richtig?

- A Sie wurden in Studien meist intrakoronar injiziert
- B Sie transdifferenzieren sich nicht in Kardiomyozyten
- C Sie bilden einen elektromechanischen Verbund mit dem Myokard
- D Sie wirken nachgewiesenermaßen nicht proarrhythmisch

4. Welche Aussage zu autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark (BM-MNC) ist falsch?

- A Sie können in großer Zahl durch Knochenmarkaspiration und anschließende Dichtezentrifugation gewonnen werden
- B Anhand ihrer Oberflächenmarker können die verwendeten Subpopulationen klassifiziert werden
- C CD133⁺-Zellen sind reifer als CD34⁺-Zellen
- D Die bisher publizierten Daten sprechen für eine sichere Anwendbarkeit der CD34⁺-Zellen

5. Mesenchymale Stammzellen (MSC) – welche Aussage ist nicht korrekt?

- A Sie können u. a. aus dem Fettgewebe gewonnen werden
- B Sie bilden zahlreiche, antiinflammatorisch und antiapoptotisch wirksame parakrine Faktoren
- C Die i. v. Applikation bei Patienten nach akutem Herzinfarkt hatte einen positiven Effekt auf die Symptomatik
- D Aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften dürfen MSC nicht allogenen eingesetzt werden

6. Welche Aussage zu kardialen Stammzellen ist falsch?

- A Ihre Anzahl im postnatalen Herzen ist sehr gering
- B Es konnte experimentell gezeigt werden, dass sie nicht zur Neovaskularisation beitragen

- C Im Herzen finden sich verschiedene kardiale Stamm- und Progenitorzellen
- D Vor Anwendung zur regenerativen Therapie müssen sie ex vivo expandiert werden

7. Studien bei akutem Myokardinfarkt – was ist falsch?

- A In den meisten größeren, randomisierten Studien wurden BM-MNC intrakoronar appliziert
- B Primärer Endpunkt war in den meisten Studien die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)
- C Die Studien lieferten heterogene Ergebnisse
- D Eine Reduktion der Infarktgröße konnte in keiner Studie nachgewiesen werden

8. Studien bei refraktärer Angina pectoris – welche Aussage ist nicht richtig?

- A Hier bietet sich die i. c. Applikation von Stammzellen an
- B Dazu gibt es nur wenige Daten aus randomisierten Studien
- C Ischämische Areale wurden z. B. mittels NOGA identifiziert
- D In einer Studie ergab sich eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Perfusion sowie der Symptomatik

9. Studien bei chronischer Postinfarkt-Herzinsuffizienz – welche Aussage ist korrekt?

- A In allen randomisierten Studien mit >20 Patienten erfolgte die Stammzellapplikation intrakoronar
- B In der MAGIC-Studie konnte durch Applikation von Skelettmyoblasten eine Verbesserung der LVEF erreicht werden
- C Problematisch ist, dass die applizierten Zellen im abgeheilten Gewebe kaum auf Homing-Signale treffen
- D In der TOPCARE-CHD-Studie wurde mit zirkulierenden Progenitorzellen eine Verbesserung der LVEF erzielt

10. Zellfunktionstests – welche Aussage ist falsch?

- A In den meisten klinischen Studien wurde die Qualität anhand von Zellviabilität und Sterilität des Präparats beurteilt
- B In fast allen Studien wurde die Proliferationsfähigkeit der Zellen untersucht („CFU-Test“)
- C Eine hohe Zahl an Erythrozyten im finalen Zellpräparat reduzierte in vitro die Funktionsfähigkeit der Zellen
- D Bislang gibt es noch keinen Parameter, der eine Abschätzung der In-vivo-Funktionalität der Zellen erlaubt

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

Lösungen aus Heft 2/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Regenerative Therapien bei ischämischen Herzerkrankungen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 2760809002554680013; 1.4.-15.5.2011) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–

15.1.2012) für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. April 2011 bis
15. Mai 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2011 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pleiotrope Osteoporosebehandlung

Synergistische Effekte auf Knochen, Muskeln, Schmerz, Sturz- und Frakturrisiko durch neue Kombinationstherapie

Johann D. Ringe, Leverkusen

An der Entstehung der meisten osteoporotischen Frakturen ist eine inadäquate Krafteinwirkung bzw. ein Sturztrauma beteiligt. Die therapeutische Strategie zur Senkung des Frakturrisikos sollte daher nicht nur auf eine Verbesserung der Knochenfestigkeit hinzielen, sondern auch positive Effekte auf Muskelkraft, Balance und Sturzrisiko haben. Da Immobilität durch Schmerz oder Angst vor neuen Stürzen Muskelabbau und Osteopenie verstärkt, müssen auch diese beiden wichtigen Komponenten im Therapiekonzept berücksichtigt werden. Eine moderne Osteoporosebehandlung mit dem Ziel, künftige Frakturen zu vermeiden, muss also pleiotrop auf Knochen, Muskeln und Sturz ausgerichtet sein und gleichzeitig Schmerz und Sturzangst bekämpfen.

Die Kombinationstherapie mit dem antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat Alendronsäure und dem pleiotrop wirksamen Vitamin-D-Hormon-Prodrug Alfacalcidol wird diesen Anforderungen an eine optimierte Osteoporosetherapie gerecht. Die Überlegenheit dieser Kombinationstherapie im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien wird durch mehrere Studien belegt. Die Wirkstoffkombination (Tevabone®) ist in Deutschland seit Juni 2008 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Arzneimitteltherapie 2011;29:119-24.

Ein intaktes muskuloskelettales System und Mobilität sind im höheren Lebensalter die besten Garanten, um Unabhängigkeit, Selbstbestimmung und eine gute Lebensqualität zu erhalten. Ein Verlust an Mobilität, Gangunsicherheit und Stürze werden als sehr bedrohlich empfunden. Stürze führen häufig zu Frakturen und damit zu Schmerzen und Angst vor neuerlichen Stürzen. Direkte Folgen sind progressive Immobilität, Pflegebedürftigkeit und definitiver Verlust der Eigenständigkeit im täglichen Leben.

Die beiden wichtigsten Determinanten, eine „osteoporotische Fraktur“ zu erleiden, sind Knochenbrüchigkeit und Sturzrisiko [1–3]. Fast alle nichtvertebralen und Hüftfrakturen sind mit einem Sturzereignis assoziiert [4]. Altersbezogener Verlust an Muskelleistung und Balance in Kombination mit nachlassender zerebraler Leistung und Multimorbidität sind die Hauptgründe für die zunehmende Sturzhäufigkeit. Oft entwickelt sich ein Circulus vitiosus aus Sturz, Fraktur, Schmerz, Angst und Immobilität, der über weiteren Abbau von Knochen und Muskelschwund das Sturz-/Frakturrisiko verstärkt.

Eine optimale Osteoporosetherapie kann sich daher nicht darauf beschränken, ein Medikament zu verordnen, das den gesteigerten Knochenumbau bremst. Eine Behandlung mit dem Ziel, künftige Frakturen zu vermeiden, muss pleiotrop auf Knochen, Muskel und Sturz ausgerichtet sein und gleichzeitig den wichtigen Komponenten Schmerz und Sturzangst Rechnung tragen.

Präklinische Untersuchungen, Pilotstudien und inzwischen auch größere randomisiert-kontrollierte Studien haben ge-

zeigt, dass eine Kombinationstherapie von D-Hormon (Calcitriol) oder dem Prodrug Alfacalcidol mit einem validiert stark antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat den entsprechenden Monotherapien durch kombinierte Effekte auf Knochenmasse, Knochenfestigkeit, Muskelkraft und -funktion sowie weitere pleiotrope Effekte des von Alter und Nierenfunktion unabhängig wirksamen D-Hormons signifikant überlegen ist [7–13].

Die theoretischen Grundlagen für die Entwicklung und die inzwischen akkumulierten Studiendaten zur Effektivität des seit Juni 2008 in Deutschland zugelassenen Kombinationspräparats Tevabone® zur integralen Osteoporosetherapie sollen in dieser Übersicht dargestellt werden.

Vitamin-D-Metabolismus

Im Rahmen der Erforschung der Rachitis wurden in den ersten Dekaden des 20. Jahrhunderts Colecalciferol (D₃) und Ergocalciferol (D₂) entdeckt und fälschlich als Vitamine eingestuft und benannt. Erst in den 70er-Jahren wurde gezeigt, dass das natürliche oder native Vitamin D biologisch nicht aktiv ist. Es wird durch zwei Hydroxylierungen, zunächst in der Leber an Position 25 zu 25-Hydroxycoleciferol (25-OH-D₃) und dann in den Nieren an Position 1α zu 1α,25-Dihydroxycoleciferol (1α,25-(OH)₂-D₃), aktiviert [14]. Letzteres ist Calcitriol, das aktive D-Hormon.

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Westdeutsches Osteoporose Zentrum (WOZ) und Med. Klinik 4, Klinikum Leverkusen, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

Im Gegensatz zur 25-Hydroxylierung in der Leber ist die 1 α -Hydroxylierung in der Niere streng reguliert, unter anderem durch Calcium und das Substrat selbst. Das heißt, wenn ausreichend Calcitriol vorhanden ist, wird es nicht mehr produziert. Das erscheint auch sinnvoll, denn würde alles Vitamin D₃ nach einem Sonnenbad unkontrolliert aktiviert, würden zu hohe endogene Calcitriolspiegel eine Hyperkalzämie verursachen [15]. Passagere Überschüsse an Vitamin D werden gespeichert (für die Wintermonate mit zu geringer UVB-Strahlung) oder 25-Hydroxycoleciferol wird zu 24,25-(OH)₂-D₃ metabolisiert und ausgeschieden.

Diese Steuerung der Vitamin-D-Aktivierung bedeutet praktisch, dass eine Substitution von nativem Vitamin D bei noch ausreichenden D-Hormonspiegeln keinen unmittelbaren therapeutischen Effekt hervorruft. Da die 25-OH-D₃-Serumspiegel etwa 1 000-fach höher sind als die Spiegel des 1 α ,25-(OH)₂-D₃ (ng versus pg), kann auch bei sehr niedrigen 25-OH-D₃-Werten die Konzentration des 1 α ,25-(OH)₂-D₃ immer noch im Normbereich liegen. Die Effektivität einer Behandlung mit nativem Vitamin D wird durch die genannte Substrathemmung, aber auch durch das häufige Phänomen einer eingeschränkten Nierenfunktion im höheren Lebensalter und zusätzlich durch die nachlassende Expression des Vitamin-D-Hormonrezeptors in den Zielorganen limitiert. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bereits bei einer Creatinin-Clearance von <65 ml/min die Aktivierung von 25-Hydroxycoleciferol eingeschränkt ist [16]. Aktives Vitamin D entfaltet unabhängig von Vitamin-D-Status, Alter, Nierenfunktion und Rezeptorstatus diverse positive Effekte auf Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, Skelett und Muskulatur [17–21].

Alfacalcidol

Abbildung 1 zeigt die molekularen Strukturen von nativem Colecalciferol und dem synthetischen, bereits an der 1 α -Position hydroxylierten Metaboliten Alfacalcidol. Letzteres kann in der Leber quantitativ an Position 25 hydroxyliert werden und wird so unter Umgehung der Nieren direkt zu 1 α ,25-Dihydroxycoleciferol, dem aktiven Vitamin D (D-Hormon), und damit systemisch wirksam. Alfacalcidol wird daher als D-Hormon-Prodrug oder -Vorstufe bezeichnet [15, 20]. Da die 25-Hydroxylase auch von verschiedenen anderen Geweben exprimiert wird (z. B. von Osteoblasten), kann Alfacalcidol auch lokal aktiviert und damit auto- oder parakrin wirksam werden. Die sehr unterschiedlichen Wirkungsprofile von nativem Vitamin D und Alfacalcidol sind in **Tabelle 1** gegenübergestellt.

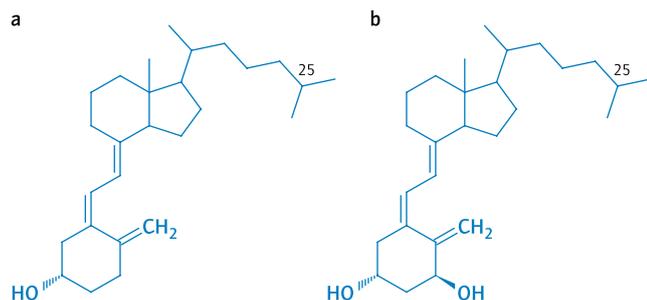


Abb. 1. Molekülstrukturen von a) Colecalciferol (= natives Vitamin D) und b) Alfacalcidol (= Prodrug von Vitamin-D-Hormon)

Tab. 1. Gegenüberstellung von nativem Vitamin D und dem Vitamin-D-Hormon-Prodrug Alfacalcidol

Natives Vitamin D	Alfacalcidol
Anwendung:	
Nahrungssupplementation	Pharmakologische Therapie
Pharmakokinetik:	
Größere Mengen werden im Fettgewebe gespeichert (→ sehr lange HWZ, Intoxikation möglich)	Prodrug von D-Hormon (Calcitriol), wird komplett aktiviert in der Leber und lokalisiert u. a. im Knochen
Pharmakodynamik:	
Wirksam bezüglich Knochenstoffwechsel nur bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel (25-OH-D ₃ < 30 µg/ml bzw. < 75 mmol/l)	Wirksam bei Vitamin-D-Mangel, aber auch bei normalen Vitamin-D-Spiegeln
Bei normalen D-Hormon-Spiegeln ist aufgrund der körpereigenen Regulation in der Niere kein Anstieg des Calcitriolspiegels möglich	Resultierender Anstieg von D-Hormon normalisiert erhöhten PTH-Spiegel, reduziert die Knochenresorption bei gleichzeitiger Förderung des Knochenaufbaus und erhöht die Muskelleistung
Patienten mit D-Hormon-Defizit (Hemmung der 1 α -Hydroxylase) und/oder D-Hormonrezeptor(VDR)-Mangel in Quantität und Qualität sind resistent gegenüber genuinem Vitamin D	D-Hormon-Mangel kann behandelt werden durch die Umgehung der körpereigenen Regulation in der Niere; die Vitamin-D-Resistenz kann effektiv behandelt werden durch erhöhtes Substratangebot und durch Induktion der Anzahl und Aktivität von VDR in verschiedenen Zielorganen

HWZ: Halbwertszeit; PTH: Parathormon

Pleiotrope Effekte von Vitamin D bzw. des D-Hormons

Nach der Entdeckung, dass Colecalciferol kein Vitamin im herkömmlichen Sinn, sondern ein „Prohormon“ ist, war die zweite Überraschung, dass sich das Wirkungsspektrum des D-Hormons keineswegs – wie ursprünglich angenommen – auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel und das Skelett beschränkt. Spezifische Rezeptoren für das D-Hormon wurden in fast allen Organen und Geweben des menschlichen Körpers nachgewiesen. Die semantisch falsche Abkürzung VDR (Vitamin-D-Rezeptor) hat sich leider eingebürgert und verleitet immer wieder dazu, gedanklich das native Vitamin D daran zu binden. Alle biologischen und pharmakologischen Effekte des „Vitamin D“ basieren jedoch auf einer Bindung des D-Hormons an den D-Hormonrezeptor. Spätestens der Nachweis von D-Hormon und D-Hormonrezeptoren auch bei niederen Tieren ohne Skelett bewies, dass die skelettalen Effekte nur eine Facette dieses vielseitigen Hormons darstellen.

Die positiven Effekte bezüglich Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose sind bereits pleiotrop. Es addieren sich anti-resorptive plus anabole Wirkung auf den Knochenumbau mit gleichzeitiger Stimulation der Mineralisation der Knochenmatrix, Verbesserung der intestinalen Calciumresorption, Hemmung der Sekretion von Parathormon sowie muskuläre Effekte. Diese bedeutsamen Effekte von Vitamin D bzw. des daraus entstehenden D-Hormons bei der Behandlung von Osteopathien werden erst seit wenigen Jahren zunehmend wahrgenommen und anerkannt [17, 18, 20]. Sehr

bald wurden als weitere extraskelettale, biologische Effekte antiproliferative, antikanzerogene, immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen beschrieben [22, 23]. Diese extraskelettalen pleiotropen Effekte werden derzeit weltweit intensiv beforscht. Eine ständig wachsende Anzahl von überwiegend epidemiologischen Erhebungen weist darauf hin, dass bei optimaler Vitamin-D-Versorgung häufige Volkskrankheiten wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Infektionen und bestimmte Krebsarten signifikant seltener auftreten als bei Personen mit Unterversorgung [24–27]. Erschreckend sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer repräsentativen Querschnittsstudie, die ergab, dass die deutsche Bevölkerung nach den Wintermonaten im Mittel einen 25-Hydroxycoleciferol-Spiegel von 16 ng/ml aufweist bei einer unteren Normgrenze von 30 ng/ml [28]. Eine bessere Versorgung könnte die Gesamtmorbidität und -mortalität womöglich signifikant senken [29, 30]. Es ist unklar, inwieweit lokalisiert in den einzelnen Geweben aktiviertes Vitamin D zu den einzelnen pleiotropen Effekten beiträgt. Das würde bedeuten, dass ein ausreichender Blutspiegel an 25-Hydroxycoleciferol auch wichtig wäre. In **Tabelle 2** sind die wichtigsten der in der sehr umfangreichen „Vitamin-D-Literatur“ beschriebenen Effekte auf Skelett und Calcium-Stoffwechsel sowie auch eine Auswahl extraossärer Wirkungen aufgeführt. Im Rahmen der Behandlungsstrategie der Osteoporosen verdienen die Effekte auf die Muskulatur und das zentrale Nervensystem (ZNS) mehr Beachtung, da über eine signifikante Minderung des Sturzrisikos auch die Frakturinzidenz reduziert wird. Bei sekundären Osteoporosen, insbesondere der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (GIOP) und bei Post-Transplantations-Osteoporosen, sind die antiinflammatorisch-immunsuppressiven Effekte von zusätzlichem Interesse [31].

Rationale für eine Kombinationstherapie der Osteoporose

Die meisten großen wichtigen Volkskrankheiten werden mit Kombinationen von verschiedenen Medikamenten behandelt. Hauptziel ist es, durch mehrere Einzelsubstanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus die erwünschten Therapieeffekte zu verstärken und eventuell zusätzlich durch kleinere Einzeldosierungen das Risiko von Nebenwirkungen zu reduzieren. Da Osteoporosestudien

Tab. 2. Pleiotrope Effekte des D-Hormons

Skelett und Calcium-Phosphat-Stoffwechsel:
- Dualer, osteoanaboler und antiresorptiver Effekt auf Umbau
- Mineralisation der Knochenmatrix
- Verbesserung der intestinalen Calciumresorption
- Hemmung einer gesteigerten Sekretion von Parathormon
Sturzrisiko:
- Muskel (Masse und Kraft)
- Zentrales Nervensystem (Koordination, Balance)
Weitere extraskelettale Effekte:
- Antiinflammatorisch-immunsuppressive Effekte (Risiko für Infektionen ↓)
- Antiproliferative Effekte, Zelldifferenzierung (Psoriasis)
- Risikominderung Karzinomerkrankungen
- Risikominderung Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Mortalität u. a.

mit dem Endpunkt Frakturen in der Regel drei Jahre dauern und sehr teuer sind, wurden sequenzielle oder parallele Medikamentenkombinationen bei Osteoporose bislang fast nur in Pilotstudien untersucht.

Stark antiresorptiv wirkende Amino-Bisphosphonate spielen seit Jahren eine wichtige Rolle bei der Osteoporosetherapie; Alendronsäure 70 mg einmal pro Woche gilt als eine Leitsubstanz. Eine Kombination mit dem stark osteoanabol wirkenden Parathormon erwies sich als ungeeignet. Der anabole Effekt wurde bei paralleler Anwendung durch die hochgradige Osteoklasten-Hemmung durch Alendronsäure ausgebremst [37, 38].

Alfacalcidol, das Prodrug von Calcitriol, ist aufgrund des pleiotropen, von Alendronsäure völlig differenten Wirkungsprofils ein interessanter Kombinationspartner. Zur reinen antiresorptiven Potenz des Bisphosphonats kommen ein dualer (antiresorptiver plus anaboler) Effekt auf den Knochenumbau, eine verbesserte enterale Calciumresorption und Knochenmatrix-Mineralisation, die Hemmung der erhöhten Parathormonsekretion durch direkte Wirkung auf die Nebenschilddrüsen und schließlich ein wichtiger additiver Effekt, die Senkung des Sturzrisikos durch Effekte auf Muskulatur und ZNS (vgl. **Tab. 2**) [1].

Eine japanische Studie am Osteoporosemodell der ovariectomierten Ratte mit Messung der Bruchfestigkeit der Rattenfemora konnte eine eindeutige Überlegenheit dieser Kombination gegenüber den jeweiligen Monotherapien zeigen [9]. Dieser eindeutig additive Effekt der Kombinationstherapie wurde durch weitere präklinische Studie bestätigt [10, 32].

Zwei Pilotstudien, in denen Patienten mit Alendronsäure plus Calcitriol bzw. plus Alfacalcidol behandelt wurden, ergaben bezüglich der Knochendichtewerte signifikant höhere Raten unter der jeweiligen Kombinationstherapie im Vergleich zur Behandlung mit den Einzelsubstanzen [7, 33].

Studien zur kombinierten Osteoporosetherapie mit Alendronsäure/Alfacalcidol

Eine Studie aus Ungarn belegte mit einem anderen Therapieansatz die therapeutische Potenz der kombinierten Behandlung. Patienten mit unbefriedigendem Therapieerfolg unter Behandlung mit Alendronsäure und nativem Vitamin D bekamen im zweiten Therapiejahr das Bisphosphonat plus 0,5 µg Alfacalcidol pro Tag und zeigten nach einem Jahr einen geringen, aber signifikanten Anstieg der Knochendichtewerte im Bereich des Unterarms und der Lendenwirbelsäule (LWS) ($p < 0,001$) [34].

Vor der Zulassung und Einführung der Kombinationstherapie der Osteoporose mit Alendronsäure plus Alfacalcidol wurden zwei wichtige Studien durchgeführt. In der **AAC-Studie** (Alfacalcidol-alendronate-combined) wurden 90 Patienten mit klinisch manifester Osteoporose (57 Frauen, 33 Männer) nach alternierender Zuordnung in drei Behandlungsgruppen über zwei Jahre therapiert [11]:

- Gruppe A: 1 µg Alfacalcidol plus 500 mg Calcium täglich
- Gruppe B: 70 mg Alendronsäure 1-mal/Woche plus 1 000 I. U. Vitamin D + 1 000 mg Calcium täglich
- Gruppe C: 70 mg Alendronsäure 1-mal/Woche plus 1 µg Alfacalcidol + 500 mg Calcium täglich

Primärer Studienendpunkt war die Änderung der Knochendichtewerte im Bereich der LWS und des proximalen Femurs.

Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Der initiale DXA-T-Score (siehe **Kasten**) an der LWS betrug $-3,6$, im Mittel waren 3,1 prävalente vertebrale und 1,9 nichtvertebrale Frakturen pro Patient registriert worden.

Die mittlere Änderung der Knochendichtewerte an der LWS betrug nach 24 Monaten in Gruppe A 3,0%, in Gruppe B 5,4% und in Gruppe C 9,6%. Der Anstieg der Knochendichte gegenüber den Baseline-Werten war für jede Gruppe signifikant, wobei die Kombination Alendronsäure/Alfacalcidol der Monotherapie mit Alfacalcidol und der Gabe von Alendronsäure/Vitamin D hochsignifikant überlegen war. Die Änderungen der Knochendichte am proximalen Femur betragen 1,5, 2,4 und 3,8% und wiesen entsprechende Signifikanzbefunde auf (**Abb. 2**).

Im Verlauf der zwei Jahre traten in Gruppe A bei fünf, in Gruppe B bei vier und in Gruppe C bei einem Patienten neue Wirbelkörperfrakturen auf. Als Trend lässt sich ein Vorteil für die Kombination von Alendronsäure und Alfacalcidol erkennen. Der gleiche Trend fand sich für nichtvertebrale Frakturen mit vier, sechs bzw. einer Fraktur für die Gruppen A, B und C. Bei zusammengefasster Auswertung beider Frakturtypen ergaben sich 10 Frakturen für die Therapie mit Alendronsäure und Vitamin D gegenüber zwei Frakturen bei der Kombination Alendronsäure plus Alfacalcidol ($p < 0,02$). Zwischen den Gruppen A und B bestand kein signifikanter Unterschied in der Frakturhäufigkeit, Alfacalcidol allein war Alendronsäure/Vitamin D also nicht unterlegen. Weiterhin wurden signifikant weniger Stürze unter Alendronsäure/Alfacalcidol im Vergleich zu Alendronsäure/Vitamin D, aber nicht im Vergleich zu Alfacalcidol allein registriert. Darüber hinaus wurde bei den mit Alendronsäure/Alfacalcidol behandelten Patienten eine raschere Reduktion der Rückenschmerzen festgestellt als in den beiden anderen Gruppen, und der Anteil der schmerzfreien Patienten nach 2 Jahren war in Gruppe C mit 80% deutlich höher als in Gruppe B mit 30% ($p < 0,004$) [11, 12].

Die AAC-Studie belegte erstmals im direkten Vergleich zu Alendronsäure mit nativem Vitamin D die eindeutigen Vorteile der Kombinationstherapie mit Alfacalcidol im Hinblick auf Knochendichte, Stürze, Frakturen und Rückenschmerzen.

DXA-(Dual-energy-x-ray)-Absorptiometrie

Bei der DXA-Absorptiometrie handelt es sich um das etablierteste Verfahren zur Messung der Knochendichte. Es ist durch eine hohe Messpräzision, eine niedrige Strahlenbelastung und kurze Scanzeiten gekennzeichnet und wurde in der Mehrzahl der prospektiven Studien/Therapiestudien zum Thema Osteoporose/Knochenstoffwechsel verwendet. Die gemessene Knochendichte wird als T-Wert angegeben, das heißt als Abweichung vom Normalwert in Vielfachen einer Standardabweichung. Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose bei einem T-Wert $< -2,5$ vor, also wenn der gemessene Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von gesunden 30-jährigen Personen des gleichen Geschlechts (sog. peak bone mass) liegt.

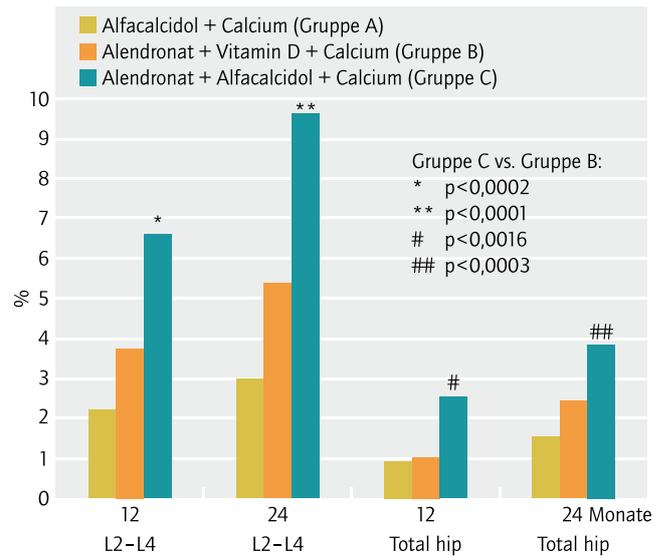


Abb. 2. Mittlere Änderungen der Knochendichtewerte an der LWS (L2-L4) und am proximalen Femur (Total hip) nach 12 und 24 Monaten Behandlung (nach [11])

In die randomisierte, Plazebo-kontrollierte, doppelblinde, prospektive ALFA-Studie [13] wurden 279 postmenopausale Patientinnen mit einer durch DXA-Absorptiometrie nachgewiesenen Osteoporose oder Osteopenie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Alter von 65 Jahren sowie ein erhöhtes Sturzrisiko, das u. a. dokumentiert wurde durch einen Chair-rising-Test (fünfmaliges freies Aufstehen und Hinsetzen innerhalb von 6–20 Sekunden) ≥ 10 Sekunden und/oder Tandem-Gang (Füße beim Gehen hinter- statt nebeneinander aufstellen) < 8 Schritte und wenigstens einen Sturz während der letzten fünf Jahre. Die Patientinnen wurden zwei Therapiearmen zugeordnet und über einen Zeitraum von 36 Monaten behandelt:

- A: Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich + Alfacalcidol 1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ + Calcium 500 mg/Tag
- B: Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich + Plazebo + Calcium 500 mg/Tag

Nach einem Jahr war die Knochendichte an der LWS in Gruppe A um 69% stärker gestiegen als in Gruppe B ($p = 0,004$); nach drei Jahren hatte in beiden Gruppen die Knochendichte noch zugenommen und lag in Gruppe A um rund 57% höher als in Gruppe B (+6,65% vs. +4,17%; $p = 0,026$) [13].

Die neue Kombinationstherapie in der praktischen Anwendung

Im Juni 2008 wurde die Kombination aus Alendronsäure und Alfacalcidol in Deutschland zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Berücksichtigt man, dass die parallele Anwendung mit der als Nahrungsupplementierung eingestuft Grundversorgung mit Calcium, nativem Vitamin D oder beiden zugleich international nicht als „Kombinationstherapie“ zweier spezifischer Medikamente gewertet wird, handelt es sich dabei um die erste zugelassene Kombinationstherapie.

Die Tabletten sind in Wochenblister abgepackt. Der Blister enthält links oben eine Tablette Alendronsäure 70 mg, die am ersten Tag direkt nach dem Aufstehen entsprechend

der bekannten „Bisphosphonat-Prozedur“ eingenommen werden soll, und auf der unteren Hälfte 7 Kapseln à 1 µg Alfacalcidol, die am gleichen Tag beginnend jeweils abends einzunehmen sind. Nach unserer Erfahrung wird dieses Einnahmeschema gut verstanden und korrekt und mit guter Compliance durchgeführt.

Um die Wirksamkeit der neuen Therapiestrategie auch unter den Bedingungen der täglichen Praxis zu testen, wurde eine umfangreiche Anwendungsbeobachtung (AWB) gemäß § 67 Arzneimittelgesetz durchgeführt. In die offene, multizentrische, prospektive Studie wurden ältere Patienten mit erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko eingeschlossen. Studienziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie von Alendronsäure und Alfacalcidol im Praxisalltag in Deutschland zu untersuchen [35]. 818 niedergelassene Ärzte rekrutierten insgesamt 2579 Patienten (92% Frauen [9/10 mit postmenopausaler Osteoporose], 8% Männer) mit einem mittleren Alter von 74 Jahren und einem mittleren BMI (Body-Mass-Index) von 26,4 kg/m². 55,4% hatten mindestens einen Sturz in der Vorgeschichte. Vorbestehende vertebrale und nichtvertebrale Frakturen waren bei 63 bzw. 61% der Patienten dokumentiert und die Creatinin-Clearance lag bei 66% unter 65 ml/min. Studienendpunkte waren Muskelkraft, Muskelfunktion und Balance, die mit dem Chair-rising-Test (CRT) und dem Timed-up-and-go-Test (TUG; Zeit, die benötigt wird, um aus dem Sitzen aufzustehen, 3 Meter hin und her zu gehen und sich wieder zu setzen) evaluiert wurden [1], sowie Rückenschmerz und Sicherheit der Medikation.

Der Prozentsatz der Patienten, die den Chair-rising-Test in bis zu 10 Sekunden schafften, stieg von 26,3% zu Beginn auf 42,9% nach drei Monaten (Zunahme um 63%, $p < 0,0001$), die erfolgreiche Durchführung des Timed-up-and-go-Tests innerhalb von 10 Sekunden stieg um 54% von initial 30,6% auf 47,1% nach drei Monaten ($p < 0,0001$). Anders ausgedrückt wurde für das Gesamtkollektiv der Patienten beim Chair-rising-Test eine Verbesserung um 2,3 Sekunden erreicht ($p < 0,0001$), beim Timed-up-and-go-Test um 2,4 Sekunden ($p < 0,0001$) (Abb. 3).

In einer internationalen Langzeitstudie wurde kürzlich gezeigt, dass eine mittlere Verlängerung der für den Timed-up-and-go-Test benötigten Zeit um 2,6 Sekunden mit einem um 24% erhöhten Risiko für nichtvertebrale Frakturen einhergeht [36]. Das heißt, die benötigte Zeit für den Timed-up-and-go-Test kann als Surrogatparameter für Sturz- und

Frakturrisiko herangezogen werden. Für die vorliegende Anwendungsbeobachtung ergibt sich daraus, dass bereits nach drei Monaten das Risiko für nichtvertebrale Frakturen um im Mittel 20% gesenkt wurde.

Rückenschmerzen wurde mit einer visuellen Analog-Skala (VAS; Bereich 0 bis 10) erfasst. Die Mittelwerte fielen signifikant von 5,9 auf 3,5, also um 41% ($p < 0,0001$).

Insgesamt wurden 178 unerwünschte Ereignisse bei 85 der 2579 Patienten erfasst (Inzidenz 3,3%). Nur drei Patienten berichteten über ernste unerwünschte Ereignisse, zwei davon ohne kausalen Bezug zu der neuen Kombinationstherapie.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Patienten, die mit dem neuen kombinierten Therapieregime aus Alendronsäure plus Alfacalcidol behandelt wurden, bereits nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung bei der Durchführung des Timed-up-and-go- und des Chair-rising-Tests erreichten und die Rückenschmerzen sich bei einem sehr guten Sicherheitsprofil und guter Compliance besserten [35]. Diese Kurzzeitergebnisse dürften zu dem in der Langzeitstudie AAC [11] demonstrierten signifikant senkenden Effekt auf Sturz- und Frakturrisiko beitragen.

Erwähnenswert für die tägliche Praxis erscheint die Information, dass die dargestellte Kombinationstherapie zum Generikapreis verordnet werden kann, also nicht mehr kostet als die alleinige Alendronsäure-Verordnung.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Unterstützung für wissenschaftliche Vorträge von Teva International erhalten.

Pleiotropic treatment of osteoporosis: Synergistic effects on bones, muscles, pain and risk of falls and fractures by a new combination therapy

In the great majority of osteoporotic fractures not only osteopenia but also mechanical impacts and falls play an important pathogenetic role. Accordingly therapeutic strategies to reduce the risk of fractures should not only aim at an improvement of bone strength but also on muscle strength, balance and risk of falls. Since immobility due to pain or fear of falls will further augment muscle wasting and the degree of osteopenia also these two components have to be taken into consideration within an integral therapeutic strategy. As a consequence a modern concept of osteoporosis therapy should comprise a pleiotropic concept with effects on bones, muscles, pain, risk of falls and fear of further falls.

The new combination therapy with the antiresorptive drug alendronate and the pleiotropically acting prodrug of active D-hormone alfacalcidol meets these needs of an integral concept to fight osteoporosis. The superiority of this combination therapy to the respective mono-therapies was proved by different prospective controlled trials. The new combination (Tevabone®) is approved in Germany since June 2008 for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, fractures, muscle, risk of falls, treatment, alfacalcidol, alendronate

Literatur

1. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:127–34.
2. Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Low BMD is less predictive than reported falls for limb fractures in women across Europe: results from the European prospective osteoporosis study. *Bone* 2005;36:387–97.
3. Järvinen TLN, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008;336:124–6.
4. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am Orthop* 1999;28:190–4.
5. Birge SJ. Osteoporotic fractures: A brain or bone disease? *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:57–61.

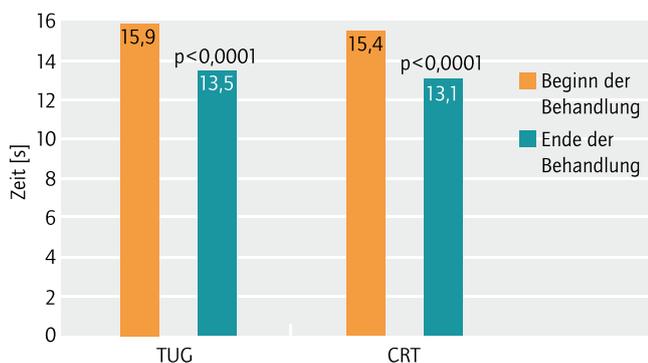


Abb. 3. Mittlere Zeit in Sekunden, die für die Durchführung des Timed-up-and-go-Tests (TUG) und des Chair-rising-Tests (CRT) zu Beginn und am Ende der Behandlung benötigt wurde [35]

6. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, et al. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34S:5278–86.
7. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis two years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 1998;15:235–44.
8. Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, Weber K, et al. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1 α -25 dihydroxyvitamin D₃. *Bone Miner Res* 2002;17:1498–511.
9. Ito M, Azuma Y, Takagi H, Komoriya K, et al. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1 α -hydroxyvitamin D₃ on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;89:255–66.
10. Shiraishi A, Ito M, Hayakawa N, Kubota N, et al. Combination therapy with alfacalcidol and risedronate at their sub-therapeutic doses can additively improve bone dynamics in ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):180.
11. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozeznal A. Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-trial). *Rheumatol Int* 2007;27:425–34.
12. Ringe JD, Schacht E. Improving the outcome of established therapies for osteoporosis by adding the active D-hormone analog alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2007;28:103–11.
13. Felsenberg D, Bock O, Boerst H, Armbrecht G, et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011;11:34–45.
14. DeLuca H. Vitamin D metabolism and function. *Arch Intern Med* 1978;138:836–47.
15. Ringe JD. Alfacalcidol in prevention and treatment of all major forms of osteoporosis and renal osteopathy. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.
16. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Staehelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005;16:198–203.
17. Kanis JA. Vitamin D analogs: from renal bone disease to osteoporosis. *Kidney Int* 1999;73(Suppl):S77–81.
18. Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int* 1999;65:317–27.
19. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. *Curr Opin Invest Drugs* 2004;5:320–6.
20. Ringe JD, Schacht E. Natives Vitamin D oder Alfacalcidol? Prävention und Therapie von Osteoporosen. *Arzneimitteltherapie* 2005;23:45–53.
21. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J Rheumatol* 2005;32:26–32.
22. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D. Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15:2579–85.
23. Inanir A, Ozoran K, Tutkak H, Mermerci B. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *J Int Med Res* 2004;32:570–82.
24. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552–72.
25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
26. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–9.
27. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629–37.
28. Kipshoven C, Farahmand P, Ringe JD. Zur Epidemiologie der Vitamin-D-Versorgung in Deutschland: Querschnittsuntersuchung an 1343 nicht selektierten Probanden (DeVID-Studie). *Osteologie* 2008;1:A55.
29. Zittermann A, von Helden R, Grant WB, Kipshoven C, et al. An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult German population. *Dermato-Endocrinol* 2009;1:issue 6.
30. Ringe JD, Kipshoven C, Rovati LC, Zittermann A. Health-economic aspects of vitamin D supply in Germany. *Osteoporos Int* 2010;21(Suppl 1):S271.
31. Henderson-Briffa K, Keogh A, Sambrook PN, Eisman JA. Reduction by calcitriol of immunosuppressive therapy requirements in heart transplantation. *Transplantation* 2003;75:2133–4.
32. Azuma Y, Takagi H, Ohta T, Kawaguchi H. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1 α -hydroxyvitamin D on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;89:255–66.
33. Ones K, Schacht E, Dukas L, Caglar N. Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: A two-years, randomized, multiarm, controlled trial. *Internet J Epidemiol* 2007;Volume 4, Number 1.
34. Gaal J, Bender T, Varga J, Horvath I, et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol. Results of a 1 year open follow-up study. *Rheumatol Int* 2009; DOI 10.1007/s00296-009-0892-9.
35. Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate. *Drug Research* 2011;61:40–54.
36. Zhu K, Devine A, Prince R. Neuromuscular function and bone density as independent predictors of fracture in older women: A 10-year longitudinal study. *Bone* 2008;43:S26–37.
37. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–15.
38. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216–26.

Klinische Studien

Kopf-Hals-Tumoren

Langzeitergebnisse der TAX324-Studie

Eine Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Fluorouracil (TPF) verbessert im Vergleich zur Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Fluorouracil (PF) das Gesamtüberleben bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren signifikant.

Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich machen 8% aller pro Jahr weltweit diagnostizierten Tumoren aus. Die meisten Patienten werden mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung diagnostiziert. Mit verschiedenen Strategien wurde versucht, die Therapieergebnisse zu verbessern. Mit der Untersucher-initiierten und von Sanofi-Aventis unterstützten TAX324-Studie wurde die Induktionschemotherapie mit TPF gefolgt von einer Carboplatin-basierten Chemoradiotherapie als eine Therapieoption bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen etabliert. Nun wurden neue Daten der Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren nach Gabe der beiden Induktionschemotherapie-Regime TPF und PF gefolgt von einer Carboplatin-basierten Chemoradiotherapie vorgestellt.

Design

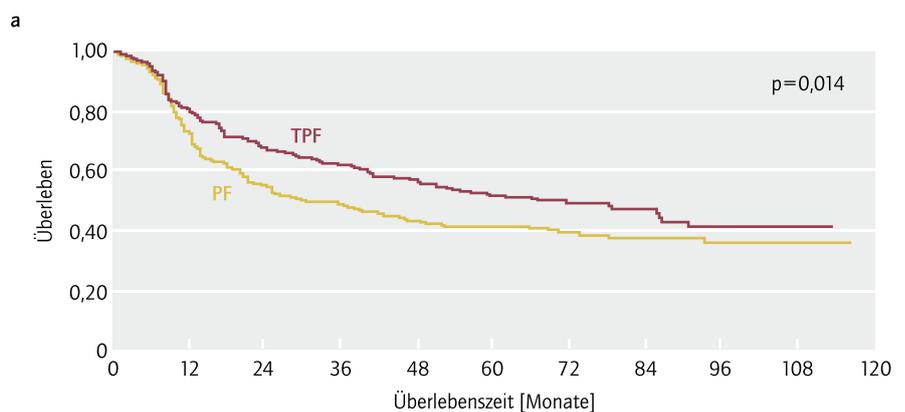
In der randomisierten offenen Phase-III-Studie TAX324 waren 255 Patienten mit einer Induktionschemotherapie aus TPF, 246 Patienten mit PF über jeweils drei Zyklen behandelt worden. Danach erhielten alle Patienten eine Chemoradiotherapie mit wöchentlichem Carboplatin. Für die Langzeitanalyse wurden die Daten retrospektiv gesammelt. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.

Ergebnisse

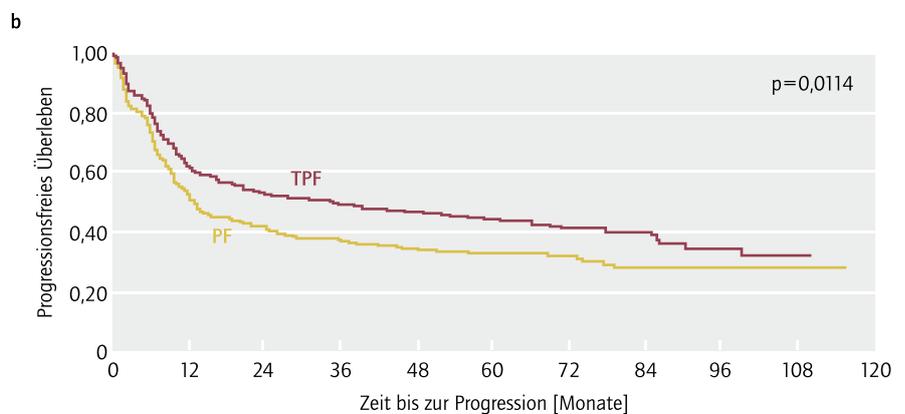
Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (72,2 Monaten) blieb der Überlebensvorteil der Induktionstherapie mit TPF erhalten (Abb. 1). Das mediane Gesamtüberle-

ben betrug im TPF-Arm 70,6 Monate, im PF-Arm 34,8 Monate (Hazard-Ratio 0,74; $p=0,014$). Das geschätzte 5-Jahres-Überleben betrug in der TPF-Gruppe 52% und in der PF-Gruppe 42%.

Auch das progressionsfreie Überleben war in der TPF-Gruppe mit 38,1 Monaten signifikant länger als in der PF-Gruppe mit 13,2 Monaten (HR 0,75; $p=0,011$). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die günstige Wirkung von TPF bei Patienten mit *Hypopharynx- und Larynxkarzinom* auch über fünf Jahre anhielt. Das progressionsfreie Überleben lag mit TPF im Median bei 20,9 Monaten, mit PF bei 10,1 Monaten. In der initialen Auswertung war bei Patienten mit *Oropharynxkarzinom* kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen gesehen worden, in der aktuellen Auswertung ergab sich in der TPF-Gruppe



Patienten unter Risiko		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
TPF	255	200	166	141	116	96	64	36	20	6		
PF	246	173	134	112	88	76	52	28	17	4		



Patienten unter Risiko		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
TPF	255	153	127	109	96	87	55	32	18	5		
PF	246	130	103	87	71	59	38	21	13	3		

Abb. 1. Langzeitergebnisse der TAX324-Studie nach 6 Jahren Nachbeobachtungszeit: Wirkungen einer Initialtherapie mit Docetaxel, Cisplatin und Fluorouracil (TPF) oder Cisplatin und Fluorouracil (PF) auf das Gesamtüberleben (oben) und das progressionsfreie Überleben (unten) [nach Lorch JH, et al.]

ein Überlebensvorteil ($p=0,045$). Die Langzeitverträglichkeit der beiden Therapieschemata unterschied sich nicht.

Fazit

Eine Induktionschemotherapie mit TPF verbessert bei Patienten

mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu PF das Langzeitüberleben. Die Toxizität der beiden Regime ist vergleichbar. Deshalb sollten entsprechend geeignete Patienten als Induktionschemotherapie TPF erhalten.

Quelle

Lorch JH, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:153-9.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Hochrisiko-Melanom

Adjuvante Therapie mit Interferon alfa-2b verbessert Überleben nicht

Eine adjuvante Therapie mit Interferon alfa-2b (Intron A) in mittlerer Dosierung über ein oder zwei Jahre verbessert bei Patienten mit Melanom im Stadium IIB, IIC oder III die Überlebenszeit nicht. Das rückfallfreie Überleben wurde nach einem Jahr Therapie durch die Interferon-Behandlung signifikant verlängert, nach zwei Jahren konnte jedoch kein Effekt mehr gesehen werden. Dies ergab die Nordic-IFN-Studie, eine randomisierte offene Phase-III-Studie.

Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IIB bis IIC (Tumordicke ≥ 4 mm ohne Lymphknotenmetastasen) oder Stadium III (mit regionalen Lymphknotenmetastasen) haben eine relativ schlechte Prognose, das Fünf-Jahres-Überleben liegt zwischen 24 und 67%. Interferon alfa-2b ist die bislang am häufigsten untersuchte medikamentöse Therapie bei Patienten mit Hochrisiko-Melanom. Die Studienergebnisse zur Wirkung von hoch dosiertem Interferon alfa-2b auf das Gesamtüberleben waren jedoch uneinheitlich. Zudem gehen die hohen Dosen mit toxischen Wirkungen einher. In der Nordic-IFN-Studie wurden deshalb Wirksamkeit und Verträglichkeit einer mittleren Dosis über ein oder zwei Jahre untersucht.

Design

Patienten der Gruppe A ($n=284$) wurden nur beobachtet, Patienten der Gruppe B ($n=285$) bzw. C ($n=286$) erhielten initial 10 Mio. I.E. Interferon alfa-2b subkutan an fünf Tagen pro Woche über vier Wochen, dann an drei Tagen pro Woche über 12 bzw. 24 Monate. Nach dem ersten Rückfall wurde die Interferon-Therapie abgesetzt, das Überleben der Patienten wurde jedoch weiter erfasst. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben in den zwei Interferon-Grup-

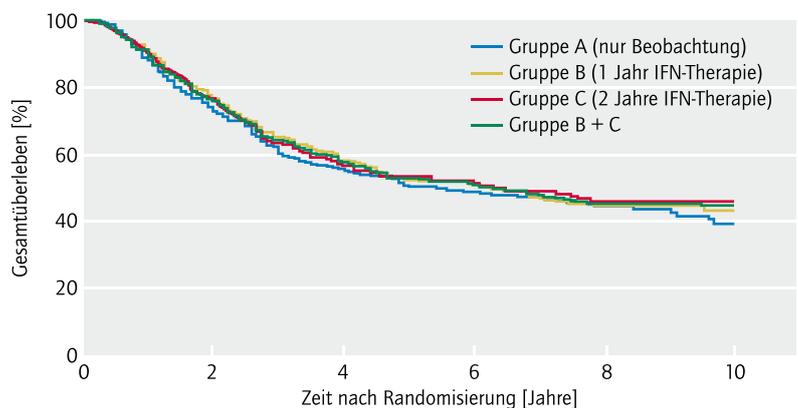
pen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das rückfallfreie Überleben (definiert durch den ersten Rückfall unabhängig von der Lokalisation) und therapiebezogene unerwünschte Wirkungen. Außerdem wurde analysiert, ob sich Unterschiede zwischen der ein- und zweijährigen Behandlung ergaben. Die Patienten wurden im Median 72,4 Monate nachbeobachtet. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug 52 Jahre, 61,5% waren Männer. 19,4%

der Patienten waren in Stadium IIB oder C, 80,6% in Stadium III, die mittlere Tumordicke betrug 3,65 mm.

Ergebnisse

Insgesamt starben 433 Patienten (50,6%), und zwar 148 in Gruppe A, 145 in Gruppe B und 140 in Gruppe C. Für die kombinierten IFN-Gruppen ergab sich im Vergleich mit der Beobachtungsgruppe ein Hazard-Ratio von 0,91 (95%-Konfidenzintervall 0,74–1,10; $p=0,642$). Obwohl das mediane Gesamtüberleben in den drei Gruppen mit 56,1, 72,1 und 64,3 Monaten verschieden lang war, waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p=0,6$) (Abb. 1).

Das rückfallfreie Überleben betrug im Median in Gruppe A 23,2 Monate, in Gruppe B 37,8 und in Gruppe C 28,6 Monate. Der Unterschied zwischen Beobachtung und einjähriger IFN-Therapie war signifikant ($p=0,034$), nicht jedoch bei zweijähriger Behandlung ($p=0,178$).



Patienten	284	197	137	93	57	29
Gruppe A	284	197	137	93	57	29
Gruppe B	285	210	148	107	51	22
Gruppe C	286	210	140	99	59	26
Gruppe B + C	571	420	288	206	110	48

Abb. 1. Nordic-IFN-Studie: Gesamtüberleben der Patienten mit Hochrisiko-Melanom bei alleiniger Beobachtung (Gruppe A) oder adjuvanter Therapie mit Interferon alfa-2b über ein (Gruppe B) oder zwei Jahre (Gruppe C) [nach Hansson et al.]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die häufigsten Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen waren Fatigue, Myalgie und Thrombozytopenie.

Fazit

Die Daten dieser Studie zeigen, dass eine adjuvante Therapie mit Interferon alfa-2b in mittlerer Dosierung bei Patienten mit Hochrisiko-Me-

lanom das Gesamtüberleben nicht verlängert, bei einjähriger Therapie aber das rückfallfreie Überleben günstig beeinflusst. Eine zweijährige Erhaltungstherapie ist nach den Ergebnissen dieser Studie nicht mehr gerechtfertigt. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es spezielle Patientengruppen gibt,

für die eine Interferon-Therapie besonders geeignet ist.

Quelle

Hansson J. et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 144–52.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

— Bücherforum —

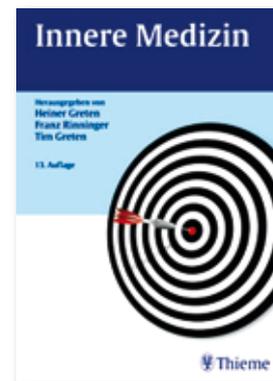
Innere Medizin

Von Heiner Grottel, Franz Rinninger und Tim Grottel (Hrsg.). 13., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010. XXVI, 1 241 Seiten, 780 Abbildungen, 395 Tabellen/Übersichten. Gebunden. 59,95 Euro.

Uns Medizinstudenten wird in den späteren Semestern immer wieder vorgehalten, wie wichtig die innere Medizin sei. Im späteren Berufsleben könne kein Arzt auf sie verzichten, ohne tiefes Wissen und ohne eine gute Vorstellung von der internistischen Problematik eines Patienten sei es in kaum einem medizinischen Fach möglich, sich ein angemessenes Bild zu machen. Das stimmt wohl auch, und jeder Student weiß das. Dieser Einsicht steht jedoch der ungeheure Umfang der inneren Medizin entgegen, eine unübersichtliche Masse an Informationen, die manch einen dazu bringt, entmutigt aufzugeben und sich in aller Eile das eben prüfungsrelevante Wissen einzuverleiben, um es anschließend ebenso schnell wieder zu vergessen. Erkenntnis und Sinn für die Zusammenhänge bleiben dann unweigerlich auf der Strecke. In solchen Momenten wünscht man sich ein gutes Lehrbuch. Dieses sollte den Spagat schaffen zwischen Les- und Lernbarkeit. Es muss alle absolut relevanten Fakten so klar vermitteln, dass diese in Prüfung und (wichtiger!) in der späteren Praxis nutzbar bleiben. Andererseits sollte aber auch Wert darauf gelegt werden, den Lernenden gerade durch Verständnis an internistische Themen und Zusammenhänge heranzuführen und so vielleicht sogar Begeisterung bei ihm zu wecken. Das vorliegende Buch „Innere Medizin“ aus dem Thieme-Verlag behan-

delt in 15 Teilen und 55 Kapiteln alle großen Gebiete der inneren Medizin – mal ausführlicher (z. B. Kardiologie), mal weniger ausführlich (z. B. Rheumatologie). Soweit ich das beurteilen kann, geben aber alle Kapitel einen recht vollständigen Einblick in die jeweilige Thematik. Mit seinen 1 241 Seiten ist es wesentlich kürzer als etwa ein Standardwerk wie der Harrison, andererseits erkennbar auch kein Kurzlehrbuch. Mit günstigen 60 Euro befindet es sich aber erfreulicherweise preislich in dieser Kategorie.

Die einzelnen Kapitel stammen von insgesamt ebenfalls über 50 Experten auf ihrem Gebiet, zumeist Professoren aus dem deutschsprachigen Raum. Das merkt man den Texten an: Sie sind verfasst von Leuten, die wissen, wovon sie schreiben und damit oft von hoher Qualität. Die Information verteilt sich dabei auf den eigentlichen, in knappem Stil gehaltenen Text und die vielen, wirklich schön gestalteten Abbildungen und Tabellen. Auf der einen Seite verhindert diese Aufteilung Monotonie und führt zu mehr Abwechslung beim Lesen; bisweilen ist der Leser aber sehr damit beschäftigt, sich das eigentlich Relevante aus den vielen bunten Einzelteilen zusammensuchen. Es kann sogar geschehen, dass man Wichtiges, das sich im Untertext zu einer Abbildung befindet und im Haupttext gar nicht erwähnt wurde, einfach nicht mitbekommt. Überhaupt wurde bei diesem Buch ganz augenscheinlich sehr viel Wert auf das tatsächlich sehr gelungene Layout gelegt. Ob man so viele Abbildungen und farbig hinterlegte Merkkästchen aber wirklich braucht, sei dahingestellt – mir jedenfalls bringen sie hier, wie auch



in anderen, vergleichbar „schön“ aufgemachten Büchern für den Lern- und Verständnisprozess nichts. Auch der Mehrwert der netten Idee, den Teilkapiteln, in denen die verschiedenen Krankheitsbilder besprochen werden, die englische Bezeichnung des jeweiligen Krankheitsbildes voranzustellen, bleibt fraglich.

Im Ganzen halte ich die „Innere Medizin“ für ein gutes Lehrbuch, das offensichtlich mit großer Mühe und Sorgfalt erstellt wurde. Den oben skizzierten Anforderungen, sowohl ein „Spaß“-Lesebuch als auch für eine effektive Prüfungs- und Berufsvorbereitung praktisch nutzbar zu sein, wird es dabei aber nicht voll gerecht. So war es mir als Student im Praktischen Jahr zur Vorbereitung auf die Stationsarbeit oft nur bedingt von Nutzen, und ich musste auf andere Bücher ausweichen. Wahrscheinlich ist eine „Alles-in-einem“-Lösung aber auch gar nicht möglich, und man benötigt als Student wohl mindestens zwei Bücher für die innere Medizin: eines zum Schmökern und eines, das im konkreten Fall schnell und verlässlich notwendige Informationen liefert.

Christian Antoni,
Tübingen

Therapiehinweise

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

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

Olanzapin-Toxizität nach Raucherentwöhnung

Fallbericht: Eine 73-jährige weiße Frau mit der aktuellen Diagnose eines Morbus Parkinson und einer Anamnese von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Hyperlipidämie, chronischer Arthrose und Hypothyreose wird wegen Bewusstseinstörung, Schwäche und Gehstörungen ins Krankenhaus eingeliefert. Die Diagnose des Morbus Parkinson erfolgte vor vier Monaten, unter einer Carbidopa-Levodopa-Therapie besserte sich die Symptomatik jedoch nicht, sondern verschlechterte sich weiter. Die Patientin erhielt zur Behandlung ihrer bipolaren Störung seit längerem 30 mg Olanzapin (Zyprexa®) täglich, sie war langjährige starke Raucherin und hatte vor vier Monaten mit dem Rauchen aufgehört.

Die Ergebnisse einer neurologischen Untersuchung verneinten das Vorliegen eines Morbus Parkinson, vielmehr wurde eine Olanzapin-Toxizität als Folge der Raucherentwöhnung vermutet. Die Parkinson-Therapie wurde abgesetzt und Olanzapin wurde durch 20 mg/Tag Aripiprazol (Abilify®) ersetzt. Im Laufe der Therapie verbesserten sich Grad der Wachheit und die Bradykinesie. Die extrapyramidalen Symptome besserten sich schrittweise, zwei Tage vor der Entlassung konnten keine Zeichen eines Parkinsonismus mehr festgestellt werden.

Im vorliegenden Fall ist eine erhöhte Olanzapin-Toxizität nach dem Wegfall des enzyminduzierenden Effekts von Tabakrauch hochwahrscheinlich. Tabakrauch induziert Cytochrom P450-1A2 (CYP1A2), das am Metabolismus von Olanzapin entscheidend beteiligt ist. Nach Wegfall des induzierenden Tabakrauchs kam es zu einer erhöhten Toxizität von Olanzapin.

Erstaunlich ist, dass nicht schon bei der anfänglichen Diagnose eines Morbus Parkinson an die Möglichkeit eines Parkinsonismus als Nebenwirkung der Olanzapin-Behandlung gedacht wurde. Dass die Patientin etwa zum Zeitpunkt (und möglicherweise wegen) der Parkinson-Diagnose das Rauchen einstellte, führte letztlich zur Verschlimmerung ihres Zustands.

Quelle

Arnoldi J, Repking N. Olanzapine-induced parkinsonism associated with smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:399–401.

Interaktion zwischen Zolpidem und Ciprofloxacin

Ziel der vorliegenden pharmakokinetischen Studie war es, eine mögliche Interaktion zwischen Zolpidem (z.B. Stilnox®) und Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®) bei gesunden Probanden zu untersuchen. Zur Bestimmung des Referenzwerts erhielt jeder Freiwillige eine einzelne Dosis von 5 mg Zolpidem. Dann nahmen die Probanden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich 500 mg Ciprofloxacin als Einzeltagesdosis ein. Am darauffolgenden Testtag erhielten sie wiederum eine einzelne Dosis von 5 mg Zolpidem und 500 mg Ciprofloxacin. Die Plasmakonzentrationen von Zolpidem wurden während eines 12-Stunden-Zeitraums nach Verabreichung der Arzneistoffe

bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter von Zolpidem in jeder Behandlungsphase wurden unter Verwendung einer nichtkompartimentellen Analyse berechnet.

Die Ergebnisse (Tab. 1) zeigen, dass Ciprofloxacin mit Zolpidem interagiert und bei gesunden Probanden dessen Bioverfügbarkeit um etwa 46% erhöht. Das Ausmaß der Wechselwirkung ist wahrscheinlich klinisch signifikant. Grund dieser Wechselwirkung ist vermutlich die Hemmung von CYP1A2 und eventuell CYP3A4 durch Ciprofloxacin.

Quelle

Vlase L, et al. Pharmacokinetic interaction between zolpidem and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2011;35:83–7.

Klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Theophyllin und Ciprofloxacin

Ciprofloxacin vermag den über CYP-1A2 vermittelten Metabolismus von Theophyllin zu hemmen, aber die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist nicht exakt beschrieben. In der vorliegenden populationsbasierten, kontrollierten Fallstudie wurde das Risiko einer Theophyllin-Toxizität bei einer Komedikation mit Ciprofloxacin untersucht. Hierzu wurden die Daten von ≥66-jährigen Patienten aus der Provinz Ontario ausgewertet, die zwischen dem 1. April 1992 und dem 31. März 2009 mit Theophyllin behandelt wurden. Aus dieser Gruppe wurden die Patienten identifiziert, die mit einer Theophyllin-Toxizität ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Jedem dieser Fälle wurden aus der gleichen

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Zolpidem nach Einmaleinnahme allein bzw. nach mehrtägiger Ciprofloxacin-Einnahme [Vlase et al.]

Parameter	Zolpidem allein	Zolpidem nach Ciprofloxacin-Einnahme
Mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]	75,73 ± 28,34	80,58 ± 22,40
Zeit bis C_{max} (t_{max}) [h]	0,91 ± 0,42	1,44 ± 0,61
Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty}$) [ng/h/ml]	300,2 ± 115,5	438,1 ± 142,6
Halbwertszeit ($t_{1/2}$) [h]	2,39 ± 0,53	3,34 ± 0,87

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kohorte 50 Kontrollpatienten zugeordnet. Ermittelt wurde das Odds-Ratio (OR) für die Assoziation zwischen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Toxizität von Theophyllin und der gleichzeitigen Therapie mit Ciprofloxacin in den 14 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt.

Von den 77 251 Patienten unter einer Therapie mit Theophyllin wurden 180 Patienten aufgrund einer Theophyllin-Toxizität stationär aufgenommen. Der Vergleich mit den Daten von 9000 Kontrollpersonen ergab nach Eli-

mination möglicher Variablen nahezu eine Verdoppelung des Risikos für eine Theophyllin-Toxizität nach der Gabe von Ciprofloxacin (adjustiertes OR 1,86; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,18–2,93). Im Gegensatz hierzu konnte bei Patienten, die andere Antibiotika erhielten (Levofloxacin, Co-trimoxazol oder Cefuroxim), kein erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität beobachtet werden (adjustiertes OR 0,78; 95%-KI 0,38–1,62).

Die Behandlung mit Ciprofloxacin war mit einem signifikanten Anstieg des

Risikos einer Toxizität von Theophyllin assoziiert. Wenn klinisch vertretbar, sollten daher bei Patienten unter einer Theophyllin-Therapie alternative Antibiotika eingesetzt werden.

Quelle

Antoniu T, et al. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;DOI 10.1007/s00228-010-0985-0.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

ANCA-assoziierte Vaskulitis

Kein Therapievorteil von Mycophenolatmofetil gegenüber Azathioprin

Bei Patienten mit Anti-Neutrophilen-zytoplasmatischer-Antikörper-(ANCA-) assoziierter Vaskulitis konnte die Krankheit mit Mycophenolatmofetil weniger erfolgreich in Remission gehalten werden als mit Azathioprin. Die Nebenwirkungsrate fiel in dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich aus.

Bei Patienten mit Wegener-Granulomatose und mikroskopischer Polyangiitis werden häufig Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische Antikörper (ANCA) gefunden. Beide Erkrankungen werden aufgrund ihrer ähnlichen klinischen

und histologischen Merkmale, Prognose und Behandlungsmöglichkeiten als ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) betrachtet. Als Standard-Induktionstherapie zur Einleitung der Remission für Patienten mit AAV werden Cyclophosphamid und Glucocorticoide eingesetzt, die anschließende Erhaltungstherapie wird mit Azathioprin (z. B. Azafalk®) oder Methotrexat (z. B. Lantarel®) und absteigenden Glucocorticoid-Dosen durchgeführt. Rückfälle treten innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnosestellung bei 50% der Patienten auf. Wünschenswert wären weitere wirksame und besser verträgliche Therapien, die die ANCA-assoziierte Vaskulitis in Remission halten können. Als mögliche Alternative ist Mycophenolatmofetil (z. B. CellCept®) in der Diskussion. Ein pathogenetischer Faktor bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis ist nämlich eine abnorme Lymphozytenfunktion. Mycophenolatmofetil gilt als relativ lymphozytenspezifisches Immunsuppressivum.

Studienziel und -design

In der Improve (International mycophenolate mofetil protocol to reduce out-

breaks of vasculitides)-Studie wurde untersucht, ob Mycophenolatmofetil bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis Rückfälle besser verhindern kann als Azathioprin. Die offene, randomisierte, kontrollierte Studie wurde zwischen April 2002 und Januar 2009 in 42 klinischen Zentren in 11 europäischen Ländern durchgeführt. Es nahmen 156 Patienten mit neu diagnostizierter Wegener-Granulomatose oder mikroskopischer Polyangiitis im Alter zwischen 18 und 75 Jahren teil. Sie wurden nach der drei- bis sechsmonatigen Induktionstherapie mit Cyclophosphamid und Prednisolon randomisiert folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Azathioprin (Anfangsdosis 2 mg/kg/Tag, nach 12 und 18 Monaten Dosisreduktion auf 1,5 und 1,0 mg/kg/Tag; Therapieende nach 42 Monaten; n=80)
- Mycophenolatmofetil (Anfangsdosis 2000 mg/Tag, nach 12 und 18 Monaten Dosisreduktion auf 1500 und 1000 mg/Tag; Therapieende nach 42 Monaten; n=76)

Begleitend erhielten alle Patienten zunächst weiterhin Prednison, während der ersten 12 Monate 15 mg/Tag, dann weitere 12 Monate 5 mg/Tag. Die geplante Beobachtung dauerte drei Monate über das Ende der Studientherapie hinaus. Primärer Studienendpunkt war das rückfallfreie Überleben.

Studienergebnis

Die Patienten wurden nach der Induktionstherapie im Mittel über 39 Monate beobachtet. Dabei traten unter Mycophenolatmofetil mehr Rückfälle auf als unter Azathioprin. Einen Rück-

Glossar

Wegener-Granulomatose: Nekrotisierende Entzündung der Gefäße, die mit einer Granulombildung einhergeht. Betroffen sind vor allem die Gefäße der oberen und unteren Atemwege sowie der Niere. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt, vermutet wird eine Auslösung durch Autoantikörper. Charakteristisch ist das Vorkommen von Anti-Neutrophilen-zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA), die vorwiegend gegen in neutrophilen Granulozyten lokalisierte Enzyme gerichtet sind. Die Erkrankung tritt sehr selten auf, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Mikroskopische Polyangiitis: Vaskulitis, die kleine Gefäße betrifft und sich im Vollbild vor allem an Lunge oder/und Niere manifestiert. Sie gehört zu den Autoimmunerkrankungen und ist – ähnlich wie die Wegener-Granulomatose – mit ANCA-Autoantikörpern assoziiert.

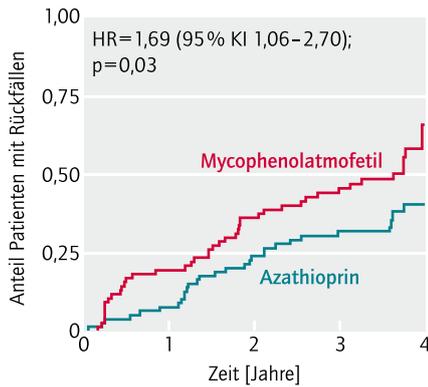


Abb. 1. Zeit bis zum ersten Rückfall unter der Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Mycophenolatmofetil [nach Hiemstra et al.]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

fall hatten 42 von 76 Patienten aus der Mycophenolatmofetil-Gruppe, aber nur 30 von 80 Patienten aus dem Azathioprin-Arm (Abb. 1). Das entspricht einem Hazard-Ratio (HR) für Mycophenolatmofetil von 1,69 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,06–2,70; $p=0,03$). Nach Berücksichtigung weiterer prädiktiver Faktoren wie Alter, diagnos-

tischer Subtyp und Creatinin-Serumkonzentration bei Studienbeginn ergab sich sogar ein Hazard-Ratio von 1,80 (95%-KI 1,10–2,93; $p=0,02$)

Bei den weiteren sekundären Studienendpunkten Vaskulitis-Schadensindex, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und Proteinurie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienmedikationen festgestellt. Schwere unerwünschte Wirkungen traten zwar unter Mycophenolatmofetil insgesamt weniger auf als unter Azathioprin; angesichts der relativ geringen Patientenzahl waren die Unterschiede aber nicht signifikant. So wurden bei 13 Patienten (16%) der Azathioprin-Gruppe 22 schwere Nebenwirkungen registriert, im Vergleich zu 8 schweren Ereignissen bei 8 Patienten (7,5%) aus der Mycophenolatmofetil-Gruppe (HR 0,53 [0,23–1,18]; $p=0,12$). Leukopenie trat bei 7 Patienten der Azathioprin-Gruppe (11 Ereignisse) und bei 4 Patienten der Mycophenolatmofetil-Gruppe (5 Ereignisse) auf (HR

0,57 [0,21–1,55]; $p=0,27$). Eine schwere Infektion hatten 8 bzw. 3 Patienten (HR 0,52 [0,11–2,36]; $p=0,40$).

Fazit

Bei Patienten mit Wegener-Granulomatose oder mikroskopischer Polyangiitis konnte keine Überlegenheit von Mycophenolatmofetil gegenüber Azathioprin nachgewiesen werden. Rückfälle traten unter Azathioprin sogar seltener auf, ohne dass häufiger schwere Nebenwirkungen registriert wurden. Mycophenolatmofetil wird deshalb nicht als First-Line-Erhaltungstherapie bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis empfohlen.

Quelle

Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. JAMA 2010;304:2381–8 (doi: 10.1001/jama.2010.1658).

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Gerinnungsfaktor VIIa

Erhöhtes Thromboembolierisiko im Off-Label-Einsatz bei Älteren

Der rekombinante aktivierte Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa; Eptacog alfa [aktiviert]) wird bei starken und lebensbedrohlichen Blutungen häufig auch bei Nicht-Hämophilie-Patienten eingesetzt, zugelassen ist diese Indikation allerdings nicht. In einer Analyse von 35 Studien, in denen der Gerinnungsfaktor off Label gegeben wurde, ergab sich ein erhöhtes Risiko für arterielle Thromboembolien. Betroffen von diesen Nebenwirkungen sind vor allem ältere Patienten, insbesondere die über 74-Jährigen.

Der rekombinante aktivierte Gerinnungsfaktor VII (Eptacog alfa [aktiviert]; NovoSeven®) ist zugelassen für die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die blockierende Antikörper gegen Faktor VIII oder IX gebildet haben. Weitere Indikationen sind die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen im Rahmen von Operationen oder invasiven Maßnahmen bei Patienten mit kongenitaler oder erworbener Hämophilie, Faktor-VII-Mangel oder Glanzmann-Thrombasthenie (Morbus Glanzmann-Nägeli). Aufgrund seines Wirkungsmechanismus wird Eptacog alfa (aktiviert) aber auch für die Behandlung und Präven-

tion von schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen in Betracht gezogen. In Fallberichten und Studien wird unter anderem über den Einsatz bei schweren Verletzungen, zur Blutungskontrolle bei Operationen und Transplantationen sowie bei der Behandlung von intrazerebralen Blutungen und von Blutungen im Rahmen einer Antikoagulationstherapie berichtet.

Allerdings besteht grundsätzlich ein Thromboembolierisiko: Zwar wirkt Eptacog alfa (aktiviert) primär lokal begrenzt an der Stelle der Gefäßwandschädigung, es kann aber auch eine

systemische Koagulation auslösen. Die Auswertung von 483 publizierten Studien, überwiegend mit nichtkontrolliertem oder retrospektivem Design, mit Blutungspatienten unterschiedlicher Grunderkrankungen ergab eine Inzidenzrate thromboembolischer Ereignisse von 1 bis 2%. Beim Einsatz in zugelassenen Indikationen ist das Thromboembolierisiko von Eptacog alfa (aktiviert) gering (1%). Problematisch war jedoch die Bewertung des Thromboembolierisikos bei Off-Label-Einsatz, da die spontanen Nebenwirkungsberichte häufig von stark vorbelasteten Patienten stammten. Deshalb wurden die Thromboembolieraten beim Einsatz in Off-Label-Indikationen systematisch anhand von 35 Placebo-kontrollierten Studien untersucht.

Methodik

Zur Abschätzung des Thromboembolierisikos von Eptacog alfa (aktiviert) im Off-Label-Einsatz wurden alle in diesem Setting publizierten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien einbezogen, davon waren 26 Studien mit Patienten und 9 Studien mit gesunden Freiwilligen durchgeführt worden. Die Auswertung erfolgte gepoolt unter Verwendung des Random-Effects-Mo-

dells zu Abschätzung der Odds-Ratios (OR) und der 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI).

Ergebnisse

Insgesamt hatten 4468 Personen an den 35 Studien teilgenommen, 1653 hatten Placebo und 2815 Eptacog alfa (aktiviert) erhalten. Die meisten Patienten hatten spontane ZNS-Blutungen (31,3%), fortgeschrittene Lebererkrankungen (27,8%) oder ein Trauma (18,7%). Rund 45% (2026) der Personen erhielten niedrige oder mittlere Dosen des Gerinnungsfaktors (<80 µg/kg oder 80 bis 120 µg/kg). Die gesunden Freiwilligen und die Patienten mit traumatisch bedingten Blutungen waren jünger als die Patienten mit anderen Blutungsursachen.

Bei den 4119 einbezogenen Patienten traten 398 thromboembolische Ereignisse auf (Tab. 1). Dabei war die Rate von arteriellen Thromboembolien bei den mit Eptacog alfa (aktiviert) behandelten Patienten höher als bei den mit Placebo behandelten (5,5% vs. 3,2%). Ausschlaggebend hierfür war vor allem der Unterschied bei Thromboembolien der Koronararterien (2,9% vs. 1,1%); bei zerebrovaskulären Ereignissen bestand – bei geringer Fallzahl – kein signifikanter Unterschied. Die Rate von venösen Thromboembolien war in beiden Gruppen vergleichbar (5,3% und 5,7%).

Tab. 1. Thromboembolische Ereignisse bei Patienten in Studien mit Eptacog alfa (aktiviert) [Levi et al.]

Ereignis [n]	Eptacog alfa (aktiviert) (N=2 583)	Placebo (N=1 536)	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Alle Thromboembolien	264 (10,2%)	134 (8,7%)	1,17 (0,94–1,47)	0,16
Arterielle Thromboembolien	141 (5,5%)	49 (3,2%)	1,68 (1,20–2,36)	0,003
– Koronargefäße	76 (2,9%)	17 (1,1%)	2,39 (1,39–4,09)	0,002
– Zerebralgefäße	45 (1,7%)	20 (1,3%)	1,27 (0,74–2,17)	0,39
Venöse Thromboembolien	137 (5,3%)	88 (5,7%)	0,93 (0,70–1,23)	0,61

KI: Konfidenzintervall

Am stärksten war die Thromboembolierate bei Behandlung mit Eptacog alfa (aktiviert) bei den über 64-jährigen Patienten erhöht (9,0% vs. 3,8% in der Placebo-Gruppe; p=0,003), und hier wiederum besonders deutlich bei den über 74-jährigen (10,8% vs. 4,1% mit Placebo; p=0,02).

In der gesondert ausgewerteten Gruppe der 349 freiwilligen Probanden wurden keine arteriellen thromboembolischen Ereignisse gemeldet, sondern lediglich drei (2 bzw. 1) Fälle einer venösen Thrombophlebitis.

Fazit

Beim Einsatz von Eptacog alfa (aktiviert) in einer Off-Label-Indikation muss mit einem im Vergleich zu Placebo erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien gerechnet werden. Die Rate

thromboembolischer Ereignisse in den Koronararterien ist auf das 2,6-Fache im Vergleich zu Placebo erhöht. Gefährdet sind vor allem ältere Patienten, insbesondere in einem Alter ab 75 Jahren. Bei diesen stark Thromboemboliegefährdeten Patienten muss daher dem Einsatz von Eptacog alfa (aktiviert) in einer Off-Label-Indikation eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen.

Quellen

- Levi M, et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791–800.
 Aledort LM. Off-label use of recombinant activated factor VII – safe or not safe? *N Engl J Med* 2010;363:1853–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Myokardinfarkt

Kardiovaskuläres Ereignis trotz ASS-Prophylaxe

Tritt trotz Acetylsalicylsäure-(ASS-)Prophylaxe ein kardiovaskuläres Ereignis auf, wurde vermutet, dass ASS seine erwartete Plättchenfunktionshemmung nicht entfaltet. Eine klinische Studie an 174 Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass dies nicht zutrifft. Bei Patienten mit klinischem Versagen der ASS-Therapie war der plättchenfunktionshemmende Effekt von ASS normal, die Patienten wiesen jedoch ein höheres persönliches Risikoprofil für kardiovaskuläre Ereignisse auf.

Das Risiko für tödliche und nichttödliche vaskuläre Ereignisse wird durch Acetylsalicylsäure (ASS; z.B. Aspirin®) um 15 bis 44% gesenkt. Das bedeutet andererseits, dass es bei einer beträchtlichen Zahl von Patienten trotz ASS-Prophylaxe zu einem kardiovas-

kulären Ereignis kommt. Bisher wurde angenommen, dass Acetylsalicylsäure in diesen Fällen ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung vermissen lässt.

Eine israelische Studie kommt zu einem anderen Ergebnis.

Studiendesign und -ziel

174 konsekutive Patienten, die innerhalb der zurückliegenden 12 Stunden einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, wurden in die prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie aufgenommen. Bei 56 Patienten, die vor dem Myokardinfarkt länger als eine Woche ASS erhalten hatten, wurde ein klinisches Versagen der ASS-Prophylaxe diagnostiziert („ASS-Versager“). Die übrigen Patienten wurden als ASS-naiv eingestuft. Alle Patienten erhielten nach dem Infarkt eine Anfangsdosis von 300 mg ASS plus 300 mg Clopidogrel (z.B. Plavix®) und in der Folgezeit täglich 100 mg ASS (+ 75 mg Clopidogrel).

In beiden Gruppen wurden Merkmale und Vorerkrankungen erfasst, die in Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen stehen.

Tab. 1. Individuelle Charakteristika und Vorerkrankungen

Variable	ASS-naiv (n=118)	„ASS-Versager“ (n=56)	p-Wert
Alter [Jahre]	58±11	63±11	0,003
Männliches Geschlecht	85 %	80 %	0,5
Raucher	45 %	32 %	0,1
Hyperlipidämie	34 %	68 %	<0,001
Diabetes mellitus	22 %	36 %	0,051
Hypertonie	41 %	71 %	<0,001
Creatinin-Spiegel [mg/dl]	1,02±0,18	1,04±0,3	0,62
Vorausgegangener Myokardinfarkt	6 %	34 %	<0,001
Vorausgegangener koronarer Bypass	1,7 %	11 %	0,007
Vorausgegangene perkutane Koronarintervention	4 %	23 %	<0,001
Einnahme von ACE-Hemmern	8 %	41 %	<0,001
Einnahme von Betablockern	7 %	32 %	<0,001
Einnahme von Statinen	9 %	63 %	<0,001

Tab. 2. Kardiovaskuläre Ereignisse in den ersten 6 Monaten nach dem Index-Myokardinfarkt

Variable	ASS-naiv	„ASS-Versager“	p-Wert
Rezidivierende Angina-pectoris-Anfälle	6 %	14 %	0,06
Rezidivierendes akutes Koronarsyndrom	2,5 %	9 %	0,057
Rezidivierender Myokardinfarkt	0,8 %	7 %	0,019
Herzinsuffizienz	2,5 %	1,8 %	0,8
Chirurgische Revaskularisation	3,4 %	8,8 %	0,12
Schlaganfall	0 %	0 %	0,9
Tod	0 %	1,8 %	0,15
Schwerwiegende Koronareignisse	2,5 %	14,3 %	<0,01

Um festzustellen, ob das Versagen der ASS-Prophylaxe auf einem unzureichenden Ansprechen der Thrombozyten beruht, wurde bei allen Patienten ≥ 72 Stunden nach Beginn der ASS-Therapie die Plättchenreaktivität auf Adenosindiphosphat und Arachidonsäure bestimmt.

Während des Krankenhausaufenthalts wurden die Häufigkeiten von Herzversagen, Reinfarkt, pektanginösen Beschwerden und Schlaganfall in beiden Gruppen erfasst. Sechs Monate später wurden die Inzidenzen von kardiovas-

kulären Ereignissen in beiden Gruppen anamnestisch bestimmt. Zu diesen Ereignissen zählten rezidivierende pektanginöse Beschwerden, akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz und Schlaganfall.

Studienergebnisse

Patienten mit klinischem Versagen der ASS-Therapie waren in der Regel älter und litten eher unter Bluthochdruck sowie Hyperlipidämie. Zudem war bei ihnen häufiger ein früheres kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten (Tab. 1).

Die Plättchenfunktionstests ergaben bei Patienten mit ASS-Vorbehandlung zwar eine schwächere Reaktion auf Arachidonsäure; nach Berücksichtigung prädiktiver Faktoren für die ASS-Einnahme zeigten sich aber keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede mehr.

Die kumulative Inzidenz von schwerwiegenden Koronareignissen (Tod, rezidivierendes akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall) war bei Patienten mit klinischem Versagen der ASS-Therapie deutlich höher (14,3% vs. 2,5%, p<0,01) (Tab. 2).

Diskussion

Dass Patienten mit klinischem Versagen der ASS-Therapie ein höheres persönliches Risikoprofil für kardiovaskuläre Ereignisse haben, ist bereits aus früheren Studien bekannt. Neu hingegen ist das Ergebnis, dass ASS bei diesen Patienten seinen plättchenfunktionshemmenden Effekt normal entfaltet. Dieses Resultat sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Fazit

Eine beträchtliche Anzahl von Patienten entwickelt trotz Behandlung mit ASS schwere Gefäßkomplikationen. Dies dürfte zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass der plättchenfunktionshemmende Effekt von ASS nicht ausreicht, um thromboembolische Prozesse auf Basis einer Atherosklerose zu verhindern.

Quelle

Beigel R, et al. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2011;107:339–42.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch, Zusmarshausen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

ACT-SURE-Studie

Tocilizumab unter Real-Life-Bedingungen

Die klinischen Wirkungen von Tocilizumab (RoActemra®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sind in Kombinations- und in Monotherapie auch unter Praxisbedingungen vergleichbar gut. Dies bestätigen die Ergebnisse der ACT-SURE-Studie, die zudem belegen, dass mit der Tocilizumab-Behandlung unmittelbar nach Beendigung einer Therapie mit einem TNF-alpha-Blocker begonnen werden kann.

ACT-SURE ist eine internationale, offene, einarmige Phase-III b-Studie über sechs Monate, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tocilizumab unter Praxisbedingungen untersucht wurden. Zudem wurde geprüft, ob ohne Auswaschphase direkt von einem TNF-alpha-Hemmer (TNFi) auf Tocilizumab gewechselt werden kann. In die Studie wurden in 25 Zentren weltweit (außer den USA) erwachsene Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis aufgenommen, die auf Krankheits-modifizierende Antirheumatika (DMARDs) und TNF-alpha-Hemmer nicht angesprochen hatten (DMARD-IR bzw. TNFi-IR [IR: inadequate response]). Sie erhielten über 24 Wochen alle vier Wochen eine Infusion mit 8 mg/kg Körpergewicht [KG] Tocilizumab allein oder in Kombination mit einer stabilen Basistherapie und/oder Glucocorticoiden bis maximal 10 mg/Tag Prednisolon-äquivalent.

Die 1681 Patienten wurden stratifiziert nach

- DMARD-IR, TNFi-naiv (n = 976; 58%)
- Frühere TNFi-Anwendung (n = 298; 18%)
- Aktuelle TNFi-Anwendung innerhalb der letzten 2 Monate (n = 407; 24%)

Keine neuen Sicherheitssignale

Insgesamt brachen 12,8% der Patienten die Studie ab, davon 4,8% aus Verträglichkeitsgründen. Nur 1,1% der Patienten beendeten die Studie wegen Infektionen vorzeitig (1,8/100 Patientenjahre). Die Nebenwirkungsrate (pro 100 Patientenjahre) war in der DMARD-IR-Gruppe etwas niedriger

als in den TNFi-IR-Gruppen. Schwere Infektionen waren mit 6,1/100 Patientenjahre in der Gruppe mit aktueller TNFi-Anwendung niedriger als in der Gruppe mit früherer TNFi-Anwendung mit 7,6/100 Patientenjahre, jedoch etwas höher als in der DMARD-IR-Gruppe mit 4,2/100 Patientenjahre. Beim Sicherheitsprofil gab es im Vergleich zu den aus klinischen Phase-III-Studien bekannten unerwünschten Ereignissen keine neuen Signale.

Rasche und anhaltende Wirkung

In Woche 24 erreichten 26,4% der Patienten ein ACR-70-Ansprechen. Dabei zeigten mit 31,8% mehr Patienten der DMARD-IR-Gruppe als Patienten der beiden TNF-alpha-Hemmer-Gruppen mit 17,8% bzw. 19,7% ein ACR-70-Ansprechen (ACR-Ansprechen: Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology). Bei Patienten, die vor kurzem und früher TNF-alpha-Hemmer erhalten hatten,

wirkte Tocilizumab vergleichbar gut. Es schien bei den Patienten eher besser zu wirken, die keine Therapiepause zwischen TNF-alpha-Hemmer und Interleukin-6-Rezeptorblocker hatten. Mit einer Tocilizumab-Monotherapie wurden 239 Patienten behandelt. Die ACR-Ansprechraten, die DAS28-Remission (DAS28: Disease activity score 28) und das EULAR-Ansprechen dieser Patienten waren vergleichbar gut wie in der Gesamtgruppe (Abb. 1).

Fazit

Die Ergebnisse der ACT-SURE-Studie bestätigten damit die Daten der ebenfalls unter Praxisbedingungen durchgeführten TAMARA-Studie, in der Tocilizumab bei DMARD-IR- und TNFi-IR-Patienten in Kombination mit DMARDs eingesetzt wurde. Zudem belegen die Ergebnisse der ACT-SURE-Studie, dass mit der Tocilizumab-Therapie unmittelbar nach dem Ende einer Behandlung mit einem TNF-alpha-Blocker begonnen werden kann, eine Auswaschphase ist also nicht erforderlich.

Quelle

Bykerk V, et al. Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or TNF Inhibitors: ACT-SURE preliminary results. ACR/ARHP Scientific Meeting, Atlanta, 7. bis 11. November 2010, Poster 1840.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

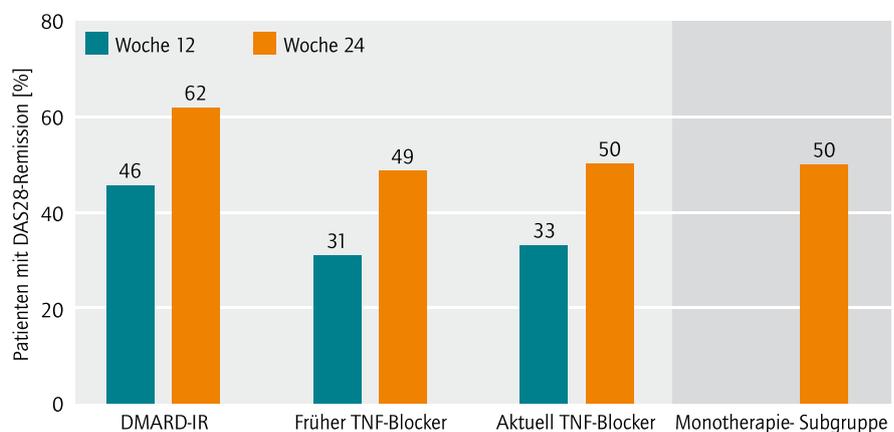


Abb. 1. ACT-SURE-Studie: DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) unter der Therapie mit Tocilizumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit einer stabilen Basistherapie und/oder Glucocorticoiden in verschiedenen Patientengruppen [nach Bykerk et al. 2010]; DAS28: Disease activity score 28

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Wirksame Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel

Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom gilt die Gabe von Docetaxel/Prednison als chemotherapeutische Behandlungsoption der Wahl. Bei Nicht-Ansprechen auf diese Erstlinientherapie waren bislang keine Arzneistoffe verfügbar, für deren Anwendung in randomisierten Untersuchungen ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. In einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde erstmalig dokumentiert, dass bei diesen Patienten durch Gabe von Cabazitaxel/Prednison ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer Behandlung mit Mitoxantron/Prednison erreicht werden kann. Diese Ergebnisse wurden in einer Fachpressekonferenz der Firma Sanofi-Aventis vorgestellt [1] und inzwischen auch in „Lancet“ publiziert [5] und führten bereits zur Zulassung in den USA und einer Zulassungsempfehlung in Europa.

Die Prostata gehört zu den häufigsten Lokalisationen bösartiger Neubildungen beim Mann. Nach aktuellen Schätzungen erkranken in Deutschland jährlich mehr als 50000 Männer an bösartigen Tumoren der Prostata [3]. Trotz der in den letzten Jahren stark verbesserten Diagnostik werden europaweit noch immer bei 10 bis 20% dieser Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen nachgewiesen [4, 12]. Ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom tritt bei etwa 15% aller Prostatakrebs-Patienten auf [2]. Solche Patienten sprechen auf die übliche Behandlung mit GnRH-Agonisten oder/und Antiandrogenen nicht (mehr) an. Sie haben unbehindert eine mediane Überlebenszeit von zehn bis zwölf Monaten und infolge von Schmerzen durch Knochenmetastasen eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität [9]. Für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom gilt in den meisten klinischen Leitlinien die Gabe von Docetaxel (z. B. Taxotere®; 75 mg/m² alle drei Wochen in sechs bis zehn Zyklen) und Prednison als Standard für die Erstlinienbehandlung. Die Einsetzbarkeit von Docetaxel und anderen klassischen Taxanen ist jedoch limitiert, da sie eine hohe Affinität zu den sogenannten „Multidrug“-Resistenzproteinen besitzen, die zu einer Taxan-Resistenz führen. So vermögen beispielsweise ATP-abhängige Effluxpumpen Taxane aus der Zielzelle hinauszuschleusen. Die Taxan-Resistenz ist eine wichtige Ursache dafür, dass es bei den meisten Patienten unter einer Docetaxel-Erstlinientherapie inner-

halb von 16 bis 18 Monaten zu einer weiteren Progression der Erkrankung kommt [8].

Bislang gab es weder in den USA noch der EU ein Arzneimittel mit einer Zulassung als Standardtherapie für die Zweitlinienbehandlung von Patienten, deren Tumorerkrankung während oder nach einer Behandlung mit Docetaxel fortschreitet. Spricht der Patient auf eine Docetaxel-Therapie nicht mehr an, ist es möglich, nach einer Behandlungspause mit weiteren Zyklen Docetaxel/Prednison zu therapieren („Re-Challenge“), die Ansprechraten nehmen jedoch mit jeder weiteren Exposition ab [1]. Immerhin kann durch die Anwendung von Mitoxantron eine moderate Schmerzkontrolle, nicht jedoch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden [11].

Cabazitaxel und die TROPIC-Studie

Um die Resistenz gegenüber klassischen Taxanen zu überwinden, wurden verschiedene neue Taxane, so auch das semisynthetische Taxan Cabazitaxel entwickelt. Cabazitaxel ist ein schlechtes Substrat für die Effluxpumpe P-Glykoprotein 1. Verschiedene In-vitro- und

In-vivo-Studien belegen, dass Cabazitaxel bei Docetaxel-sensitiven und -insensitiven Tumoren wirkt [1, 10]. Da sich Cabazitaxel in klinischen Studien der Phase I und Phase II bei Patienten mit Taxan-resistenten Karzinomen ebenfalls als wirksam und verträglich erwies [7, 10], wurde sein klinischer Nutzen in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie weiter untersucht [5].

In diese sogenannte TROPIC-Studie wurden 755 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgenommen, bei denen es nach einer Erstlinientherapie mit Docetaxel zu einer dokumentierten Krankheitsprogression gekommen war. Sie erhielten im experimentellen Arm alle drei Wochen Cabazitaxel (25 mg/m²) und im Kontrollarm alle drei Wochen Mitoxantron (12 mg/m²), jeweils ergänzt durch die tägliche orale Gabe von 10 mg Prednison [5]. Die Behandlung war auf maximal zehn Therapiezyklen limitiert. Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert, sekundäre Endpunkte waren die progressionsfreie Überlebenszeit, die objektive Ansprechraten und ein PSA-Abfall um mindestens 50%.

Mit einer medianen Überlebenszeit von 15,1 Monaten versus 12,7 Monaten im Kontrollarm wurde bei Gabe von Cabazitaxel das relative Sterberisiko des Patienten statistisch signifikant um 30% (Hazard-Ratio [HR] 0,70; p<0,0001) reduziert. Statistisch signifikante Vorteile zeigten sich auch in Bezug auf

- die progressionsfreie Überlebenszeit, die unter Cabazitaxel-Behandlung doppelt so lang war wie in der Kontrollgruppe (2,8 vs. 1,4 Monate; HR 0,74; p<0,0001),
- die objektive Ansprechraten (14,4% vs. 4,4%; p=0,0005) und
- das Ansprechen gemäß PSA-Abfall (39,2% vs. 17,8%; p=0,0002) [1, 5].

Tab. 1. Hämatologische Nebenwirkungen von Cabazitaxel in der TROPIC-Studie [5]

Unerwünschte Wirkung	Mitoxantron (n=371)		Cabazitaxel (n=371)	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Neutropenie	88%	58%	94%	82%
- Febrile Neutropenie	-	1%	-	8%
Leukopenie	92%	42%	96%	68%
Anämie	81%	5%	97%	11%
Thrombozytopenie	43%	2%	47%	4%

Bei den Nebenwirkungen standen hämatologische Erscheinungen im Vordergrund, insbesondere Neutropenien (Tab. 1). Die häufigste nichthämato-logische Nebenwirkung war Diarrhö, die bei 47% der mit Cabazitaxel behandelten Patienten auftrat (Mitoxantron: 11%). Alle Nebenwirkungen waren behandelbar.

Ausblick

Mit Cabazitaxel wurde erstmals in einer kontrollierten Studie ein Chemotherapeutikum gefunden, für das eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zu belegen war. Die Europäische Gesellschaft für Urologie hat es daraufhin bereits in der aktualisierten Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Versagen empfohlen

[6]. Im Juni 2010 wurde Cabazitaxel (Jevtana) in den USA zugelassen. Ende Januar 2011 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde EMA ebenfalls eine Zulassungsempfehlung.

Quellen

1. Prof. Dr. A. Heidenreich, Aachen, Fachpresse-Roundtable „Genitourinary ASCO 2010 – Zukunftsweisende Therapieoptionen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom“, Aachen, 17. März 2010, veranstaltet von Sanofi-Aventis.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society, 2009.
3. Berthold DR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
4. Breul J. Hormontherapie beim Prostatakarzinom. Schopfheim: ComMed Medizinischer Verlag, 2006.
5. de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
6. Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate cancer (update April 2010). <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf> (Zugriff am 04.02.2011).

7. Mita AC, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumours. *Clin Cancer Res* 2009;15:723–30.
8. Nelius T, et al. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* 2010;27:363–7.
9. Petrylak DP, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
10. Pivot X, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2008;19:1547–52.
11. Rosenberg JE, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007;110:556–63.
12. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.

Dr. Ingo Stock, Bonn

Tyrosinkinasehemmer

Sunitinib bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren wirksam

Der Tyrosinkinasehemmer Sunitinib (Sutent[®]) wurde Ende November 2010 von der EU-Kommission für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbaren und/oder metastasierten gut differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) mit Krankheitsprogression zugelassen. Aktuelle Daten zu Sunitinib wurden bei einer Pressekonferenz von Pfizer Oncology am 1. Februar 2011 in Berlin vorgestellt.

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET) sind eine Untergruppe der neuroendokrinen Tumoren, sie entwickeln sich aus neuroendokrinen Zellen des Pankreas und zeigen sich beispielsweise als Insulinome, Glukagonome und Gastrinome. Etwa 30 bis 40% der pNET sind funktionell aktiv, sie sezernieren Hormone und machen sich durch entsprechende klinische Symptome bemerkbar. 60 bis 70% sind klinisch nicht hormonaktiv. NET werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, weil sie lange keine Beschwerden hervorrufen.

Bislang wurden die Patienten operiert, symptomatisch zum Beispiel mit Octreotid oder antiproliferativ mit Radionuklidern oder Chemotherapeutika

behandelt. Mit Sunitinib steht nun ein zielgerichtet wirkender Tyrosinkinasehemmer zur pNET-Therapie zur Verfügung. Er hemmt wichtige Targets, wie den Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFR) und den Rezeptor für den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGFR), und verhindert dadurch die Bildung neuer Blutgefäße. Zusätzlich hemmt Sunitinib die Rezeptortyrosinkinasen c-KIT (Stammzellfaktor-Rezeptor), Flt3 (FMS-like Tyrosinkinase 3) und RET (Rearranged during transfection receptor) und damit Tumorwachstum und Metastasenbildung.

Eine Grundlage für die Zulassung von Sunitinib zur Behandlung von pNET waren die Ergebnisse einer

multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen, gut differenzierten pNET mit Krankheitsprogression. Die Patienten erhielten in der Doppelblindphase täglich 37,5 mg Sunitinib oral oder Placebo bis zur Progression. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Geplant war, in die Studie 340 Patienten einzuschließen. Sie wurde jedoch auf Empfehlung des Sicherheitskomitees vorzeitig im April 2009 beendet, weil sich in der Verum-Gruppe eine deutliche Überlegenheit gezeigt hatte. In die Analyse gingen die Daten von 171 Patienten ein (Sunitinib n=86, Placebo n=85), die mehrheitlich intensiv vorbehandelt waren.

Das progressionsfreie Überleben war in der Sunitinib-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (Abb. 1). Bei 27 Patienten (31,4%) unter Sunitinib und bei 48 Patienten (56,5%) unter Placebo schritt die Erkrankung fort. Nach sechs Monaten lebten 71,3% der Patienten der Sunitinib-Gruppe und 43,2% der Placebo-Gruppe ohne weitere Progression.

Das Gesamtüberleben war unter Sunitinib ebenfalls länger (Hazard-Ratio 0,409; p=0,0204). Die objektive An-

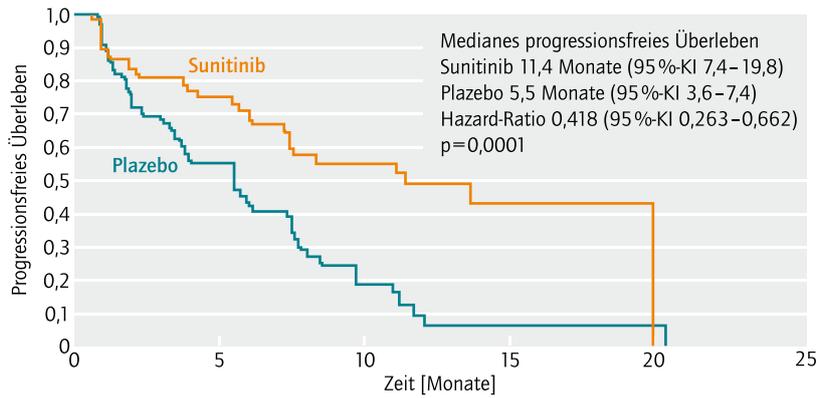


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit pNET, die mit Sunitinib oder Placebo behandelt wurden [nach Raymond et al.] KI: Konfidenzintervall

sprechrate betrug in der Sunitinib-Gruppe 9,3%, in der Placebo-Gruppe sprach kein Patient komplett oder partiell an ($p < 0,01$). Eine länger als sechs Monate dauernde stabile Erkrankung wurde bei 34,9% der Sunitinib-Patienten und bei 24,6% der Placebo-Patienten erreicht.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Diarrhö, Neutropenie, Hypertonie und Hand-Fuß-Syndrom. Ein Bluthochdruck kann durch rechtzeitige Gabe von Antihypertensiva

kontrolliert werden, das Hand-Fuß-Syndrom ist durch entsprechende Präventionsmaßnahmen wie sorgfältige Hautpflege zu vermeiden.

Neue Dosierung, neues Therapieschema

Zur Behandlung von pNET wird Sunitinib täglich in einer Dosierung von 37,5 mg eingenommen. Bei den beiden bisher schon zugelassenen Indikationen metastasiertes Nierenzellkarzinom und gastrointestinale Stroma-

tumoren (GIST) werden täglich oral 50 mg Sunitinib über vier Wochen gegeben, gefolgt von zwei Wochen Therapiepause.

Der Apothekenverkaufspreis für eine Monatstherapie mit 37,5 mg Sutent®/d beträgt 5 630,33 Euro.

Fazit

Mit Sunitinib steht eine neue Therapiemöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittenen pNET zur Verfügung, die das progressionsfreie Überleben der Patienten im Vergleich zu Placebo mehr als verdoppelt, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Quellen

- Univ.-Prof. Dr. Matthias M. Weber, Mainz, Dr. Viktor Grünwald, Hannover, Fach-Pressekonferenz „Ein Meilenstein in der Behandlung von fortgeschrittenen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET). Sutent® erhält EU-Zulassung zur Anwendung bei pNET“, veranstaltet von Pfizer Oncology, Berlin, 1. Februar 2011.
- Raymond E, et al. Sunitinib maleate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:501–13.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Morbus Fabry

Eine Ursache für Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter

Morbus Fabry, eine hereditäre lysosomale Speichererkrankung, kann ein breites Spektrum an kardialen, renalen und neurologischen Krankheitsbildern verursachen. Vor allem bei Schlaganfällen unbekannter Ätiologie, die vor dem 55. Lebensjahr auftreten, sollte an das Vorliegen eines Morbus Fabry gedacht werden. Die Diagnose ist relativ einfach und mit Hilfe einer Enzymersatztherapie ist eine kausale Behandlung möglich.

Morbus Fabry wird durch eine Mutation in dem X-chromosomal lokalisierten Gen verursacht, das für das Enzym Alpha-Galactosidase-A (GLA) kodiert. Infolge des Enzymmangels kommt es zu einer Akkumulation des Glycosphingolipids Globotriaosylceramid (Gb3) in nahezu allen Geweben und Körperflüssigkeiten [1]. Dies führt zu einer progredienten Organschädigung, insbesondere von Herz, Nieren und Gehirn (Tab. 1). Sehr viele Patienten entwickeln zudem das durch die Gb3-Ablagerungen bedingte Phänomen der

Cornea verticillata, radspeichenartige Hornhauttrübungen, die mittels Spaltlampenuntersuchung einfach zu erkennen sind.

Bei 50 bis 60% der Fabry-Patienten ist ein Schlaganfall die Erstmanifestation [2]. Eine prospektive Studie bei insgesamt 721 Patienten mit kryptogenem Insult hat ergeben, dass 4,9% der Männer und 2,4% der Frauen einen Morbus Fabry aufweisen [3]. Fabry-Patienten erleiden den ersten Schlaganfall rund zehn Jahre früher als Patienten ohne Morbus Fabry. Bei Fabry-Patienten fin-

Tab. 1. Symptome, bei denen ein Morbus Fabry abgeklärt werden sollte

Nervensystem	Schlaganfälle/TIA vor dem 55. Lebensjahr Ungeklärte neuropathische Schmerzen Atypische multiple Sklerose (insbesondere ohne Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor)
Herz	Linksventrikuläre Hypertrophie Arrhythmien Herzklappenveränderungen, Embolien
Nieren	Ungeklärte Proteinnurie Eingeschränkte Nierenfunktion Niereninsuffizienz unbekannter Genese
Ohren	Schwerhörigkeit (vor dem 50. Lebensjahr) Tinnitus Hörsturz

det sich oft eine dilatative Vaskulopathie, insbesondere im vertebrobasilaren Stromgebiet.

Obwohl allgemein bekannt ist, dass Morbus Fabry eine der häufigsten monogenetischen Ursachen für Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter ist, vergehen durchschnittlich rund zehn Jahre bis zur endgültigen Diagnose.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Daher sollte besonders bei Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall an das Vorliegen eines Morbus Fabry gedacht werden. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung relativ einfach diagnostiziert und kausal behandelt werden kann.

Diagnose und Therapie des Morbus Fabry

Obschon es sich um eine rezessive X-chromosomal vererbte Krankheit handelt, sind keineswegs nur Männer betroffen. Da bei Frauen jeweils eines der beiden X-Chromosomen randomisiert inaktiviert ist, können sie ebenfalls symptomatisch werden. Anders als bei Männern ist das Muster der Symptome bei ihnen aber gewebeabhängig. Trotz normaler Enzymaktivität in den Leukozyten kann deshalb bei Frauen eine pathologisch reduzierte Aktivität der GLA in einzelnen Organen nicht ausgeschlossen werden. Während bei Männern die Bestimmung der GLA-Aktivität in Leukozyten zur Diagnose führt, ist zur Diagnosestellung bei Frauen somit nur die molekulargenetische Analyse

mit Komplettssequenzierung des GLA-Gens verlässlich.

Eine möglichst frühzeitige Diagnose des Morbus Fabry hat für die Prognose der Patienten einen besonderen Stellenwert, da die Erkrankung kausal behandelt werden kann. Irreversible Organschäden können so vermieden oder wenigstens abgemildert werden. Durch die Enzymersatztherapie mit *Agalsidase alfa* (Replagal®) kann das fehlende Enzym, die Alpha-Galactosidase A, substituiert und die Organfunktion weitgehend normalisiert werden. Das Präparat wird alle 14 Tage in einer Dosierung von 0,2 mg/kg über 40 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht [4]. Studienergebnisse und Langzeitdaten aus dem europäischen Fabry Outcome Survey (FOS) belegen, dass eine Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa die typischen kardiologischen und nephrologischen Komplikationen des Fabry-Syndroms verbessert [5, 6].

Fazit

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen kann sich das volle Krankheitsbild eines Morbus Fabry

entwickeln. Zerebrovaskuläre Ereignisse gehen anderen Organmanifestationen häufig voraus. Eine Enzymersatztherapie kann die Komplikationen verhindern oder zumindest reduzieren. Voraussetzung dafür ist jedoch eine möglichst frühe Diagnosestellung.

Quellen

1. Prof. Dr. Arndt Rolfs, Rostock, Satellitensymposium „Jugendlicher Schlaganfall – Sind die Ursachen wirklich selten?“, veranstaltet von Shire im Rahmen der 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (ANIM), Leipzig, 13. Januar 2011.
2. Sims K, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009;40:788–94.
3. Rolfs A, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794–6.
4. Fachinformation Replagal®, Stand März 2010.
5. Hughes DA, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase-alfa. *Heart* 2008;94:153–8.
6. Schwarting A, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006;66:77–84.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg/Saar
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
 Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
 Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, Abbott) *empfohlen*: Adalimumab soll zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen von 4 bis 17 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis in Kombination mit Methotrexat oder bei Unverträglichkeit als Monotherapie eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass zuvor eine Therapie mit Basistherapeutika (DMARDs) nicht ausreichend wirksam war. Bisher war der Einsatz von Adalimumab auf erwachsene Patienten beschränkt.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo, Novartis): Die fixe Kombination des Renin-Inhibitors Aliskiren und des Calciumantagonisten Amlodipin soll bei Patienten mit essenzieller Hypertonie eingesetzt werden, deren Blutdruck mit Aliskiren bzw. Amlodipin alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für humanes normales Immunglobulin (Hizentra, CSL Behring GmbH): Das Immunglobulin ist vorgesehen zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immundefekten sowie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und häufigen Infektionen. Das Präparat enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum von Antikörpern, die in der Normalbevölkerung präsent sind. Die Gewinnung erfolgt aus dem Plasma von mehr als 1000 Spendern.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für Methylthioninchlorid (Methylthioniumchlorid Poveblue, Provepharm S.A.S.): Das Antidot Methylthioniumchlorid, auch als Methylenblau bekannt, beschleunigt die Umwandlung von Methämoglobin zu Hämoglobin. Eingesetzt werden soll die Substanz bei akuter symptomatischer Methämoglobinämie, die durch Arzneimittel oder Chemikalien hervorgerufen wurde.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Buflomedil: Das durchblutungsfördernde Mittel Buflomedil (z. B. Defluina) wird eingesetzt zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Das CHMP prüft alle vorliegenden Daten hinsichtlich der kardialen und neuronalen Toxizität, insbesondere nach einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Update zur Überprüfung des Narkolepsierisikos von Pandemrix (GSK): Auch nachdem das CHMP weitere Daten aus Finnland auf einen vermuteten Zusammenhang zwischen einer Impfung mit Pandemrix und Narkolepsie untersucht hat, bleibt die Feststellung, dass die Daten nicht ausreichen, um eine kausale Beziehung zwischen Pandemrix und Narkolepsie zu belegen.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Überprüfung des Anaphylaxie-Risikos von Pholcodin: In Ländern, in denen der Hustenblocker Pholcodin nicht mehr im Handel verfügbar ist, wurde ein Rückgang von anaphylaktischen Reaktionen auf Muskelrelaxanzien beobachtet. Dies ist der Anlass für die Überprüfung des Risikos einer anaphylaktischen Reaktion durch Pholcodin bei Patienten, die im Rahmen einer Narkose Muskelrelaxanzien erhalten. In Deutschland ist derzeit kein Präparat mit dem Wirkstoff Pholcodin im Handel.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Einschränkung für Stavudin (Zerit, Bristol-Myers Squibb): Der nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) Stavudin wird in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen zur Therapie von HIV eingesetzt. Nachdem in einem Review festgestellt wurde, dass die bekannte toxische Wirkung auf die Mitochondrien häufiger als bei anderen NRTI zu Lipoatrophie, Lactacidose oder peripherer Neuropathie führt und bei Langzeitgebrauch auftritt, empfiehlt das CHMP, die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich zu halten und Stavudin nur einzusetzen, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe)

Einschränkung für Tigecyclin (Tygacil, Wyeth): In der Produktinformation von Tigecyclin soll ein Hinweis auf die erhöhte Sterblichkeit in klinischen Studien aufgenommen werden. Damit soll sichergestellt werden, dass das Medikament nur angewendet wird, wenn es wirklich indiziert ist, nämlich bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen und komplizierten intraabdominalen Infektionen, wenn andere Antibiotika nicht angewendet werden können.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Neue Kontraindikation für Vernakalant (Brinavess, MSD): Nach der Gabe des Antiarrhythmikums darf innerhalb der nächsten vier Stunden kein weiteres Antiarrhythmikum (Klasse I und III) intravenös gegeben werden. Außerdem soll die Überwachung der Patienten während der Verabreichung und bis zu zwei Stunden danach intensiviert werden. In einer klinischen Studie kam es bei einem Patienten zu einer schweren Hypotension und kardiogenem Schock.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von **Azilsartan** (Edarbi, Takeda): Mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker wurde in klinischen Studien der 24-h-Blutdruck bei Erwachsenen mit Hypertonie effektiver gesenkt als mit Valsartan und Olmesartan.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 25.02.2011

Zulassung von **Faktor-VIII-Konzentrat** (Corifact, CLS Behring): Das Faktor-VIII-Konzentrat ist das erste Präparat zur Behandlung von Patienten mit hereditär bedingtem Faktor-VIII-Mangel zur Vermeidung von Blutungen. Die Erkrankung ist sehr selten. Corifact ist als Orphan Drug zugelassen.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 17.02.2011

Zulassung von **Hydroxyprogesteron-caproat** zur Injektion (Makena): Die Substanz wird eingesetzt zur Reduktion des Risikos einer Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche bei schwangeren Frauen, die bereits eine Frühgeburt hatten. Bei anderen Risikofaktoren für eine Frühgeburt, zum Beispiel bei einer Mehrlingsschwangerschaft, ist Hydroxyprogesteron-caproat nicht indiziert.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 04.02.2011

Zulassungserweiterung des **HPV (Humane Papillomaviren)-Impfstoffs** Gardasil: In den USA ist der gegen HPV 6, 11, 16 und 18 gerichtete Impfstoff neben der präventiven Behandlung des Zervixkarzinoms auch für den Einsatz zur Prävention des Analkarzinoms und präkanzeröser Läsionen für Männer und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 04.02.2011

Sicherheitshinweis zu Antipsychotika in der Schwangerschaft: Bei Einnahme von Antipsychotika in der Schwangerschaft ist das Risiko für ein extrapyramidales Syndrom oder Entzugerscheinungen bei den Neugeborenen erhöht. Auftreten können Agitiertheit, Störungen im Muskeltonus, Tremor, Schläfrigkeit, Atmungsprobleme sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme. Bei manchen Neugeborenen verschwinden diese Symptome innerhalb weniger Stunden oder Tage, ohne

dass eine Behandlung nötig ist, andere Neugeborene müssen länger im Krankenhaus beobachtet oder behandelt werden.

In den USA werden Fach- und Gebrauchsinformationen aller Antipsychotika entsprechend aktualisiert.

Quelle: Mitteilungen der FDA vom 22./23.02.2011

Sicherheitshinweis zu Rosiglitazon (Avandia, Avandamet, Avandaryl): Den Informationen für Ärzte und Patienten zu dem oralen Antidiabetikum Rosiglitazon wurde der Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (einschließlich Herzinfarkt) beigefügt. Außerdem wurden Fach- und Gebrauchsinformationen überarbeitet, nun heißt es darin, dass nur Patienten Rosiglitazon erhalten sollen, die bereits mit Rosiglitazon behandelt werden, oder Patienten, deren Blutzucker mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden kann und die nach Rücksprache mit ihrem Arzt keine Behandlung mit Pioglitazon wünschen.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 03.02.2011

Sicherheitshinweis zu Terbutalin als Injektionslösung (in Deutschland: Bricanyl): Wegen des erhöhten Risikos kardialer Komplikationen und Tod soll Terbutalin als Injektionslösung nicht bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der Schwangerschaft angewendet werden, was ohnehin eine Off-Label-Anwendung ist. Auch orale Formen sollen nicht in dieser Indikation angewendet werden. Möglicherweise soll ein hervorgehobener Warnhinweis in die entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen in den USA aufgenommen werden. Terbutalin zur Injektion ist zugelassen zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen (Status asthmaticus, schweren bronchospastischen Anfällen) infolge reversibler Verengung der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wenn die Gabe von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation nicht möglich ist. Allerdings war in der Vergangenheit der Off-Label-Einsatz in der Geburtshilfe bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder Überstimulation der Gebärmutter verbreitet.

Quelle: Mitteilungen der FDA vom 17.02.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens zu Bisphosphonat-haltigen Arzneimitteln (Alendronsäure, Clodronsäure, Etidronsäure, Ibandronsäure, Neridronsäure, Pamidronsäure, Risedronsäure, Tiludronsäure, Zoledronsäure): Gegenstand des Verfahrens ist die Frage, ob weitere regulatorische Maßnahmen für Bisphosphonat-haltige Arzneimittel in Bezug auf das Risiko für atypische Stressfrakturen nötig sind.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 04.02.2011

Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens zu Phenytoin-haltigen Arzneimitteln wegen des Risikos eines Stevens-Johnson-Syndroms: Das BfArM hält es für erforderlich, die Produktinformationen aller Phenytoin-haltigen Arzneimittel im Abschnitt Warnhinweise hinsichtlich des Risikos für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms bei bestimmten Bevölkerungsgruppen südostasiatischer Herkunft zu ändern. Es erfolgt eine schriftliche Anhörung nach dem Stufenplanverfahren, Stufe II.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 04.02.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rückruf von Alkoholtupfern der Triad Group, Inc.: Die US-amerikanische FDA hatte am 6. Januar über einen Rückruf aller Alkoholtupfer des Herstellers Triad Group, Inc. aufgrund einer möglichen Kontamination mit *Bacillus cereus* informiert. Inzwischen hat sich gezeigt, dass auch in Europa Tupfer dieses Herstellers, die von der Kontamination betroffen sein könnten, im Verkehr sind: Es wird empfohlen, die den folgenden Produkten beigelegten Tupfer (Alco-Prep) nicht mehr anzuwenden und zu entsorgen:

- Enantone, Enantone Gyn, Trenantone, Trenantone Gyn, Sixantone (Takeda Pharma GmbH)
- PegIntron, IntronA (Essex Pharma GmbH)
- Applikations Set 30 G und 45 30 G zur Anwendung von Extavia (Novartis Pharma GmbH)

Die Arzneimittel selbst sind von dem Rückruf nicht betroffen. Da bislang nicht bekannt ist, ob vom Rückruf be-

troffene Tupfer weiteren Produkten beigelegt sind, hat das BfArM die Verbände der pharmazeutischen Industrie informiert, um entsprechende Produkte zu identifizieren.

(Inzwischen haben die Hersteller von Arzneistoffen, denen Alco-Prep-Tupfer beiliegen, bei der betroffenen Lagerware die Tupfer ausgetauscht bzw. zusätzliche Tupfer beigelegt und die Verpackungen entsprechend gekennzeichnet oder Mitteilungen mit Kontaktdaten herausgegeben, unter denen man kostenlos neue Tupfer anfordern kann. *Red.*)

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 142 vom 04.02.2011

Rote-Hand-Brief zu Dolasetronmesilat 100 mg i. v. Injektionslösung (Anemet): Dolasetron ist ein selektiver Serotonin-(5-HT₃-)Rezeptorantagonist. Die intravenöse Formulierung war bislang zugelassen zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie einschließlich hochdosierten Cisplatin. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von kardialen Nebenwirkungen durch eine dosisabhängige Verlängerung des QT-, PR- und QRS-Intervalls. Das Risiko wird bei intravenöser Verabreichung als nicht vertretbar eingestuft. Der pharmazeutische Unternehmer verzichtet auf die Zulassung und zieht die intravenöse Formulierung von Dolasetronmesilat vom Markt zurück.

Die oralen Darreichungsformen sind von der negativen Nutzen-Risiko-Analyse nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers nicht betroffen.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 144 vom 10.02.2011

Rote-Hand-Brief zur Einschränkung der Anwendungsgebiete von Modafinil (Vigil): Modafinil ist ein zentral wirksames Sympathomimetikum, das über einen nicht exakt bekannten Wirkungsmechanismus die Wachheit fördert. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat aufgrund von schwerwiegenden Hautreaktionen, von psychiatrischen Erkrankungen (Suizidgedanken, Depressionen und psychotischen Reaktionen) und kardiovaskulären Reaktionen (Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen) im Zusammenhang mit Modafinil das Nutzen-Risiko-Profil in den verschiedenen zugelassenen Indikationen bewertet. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über die Ergebnisse des Bewertungsverfahrens. Modafinil ist nunmehr nur noch zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie einhergeht, zugelassen. Die Zulassung in den Indikationen obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und chronisches Schichtarbeitersyndrom (SWSD) wurde aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 143 vom 08.02.2011

Rote-Hand-Brief zu blockierten Injektionskanülen in einigen Ranibizumab-Arzneimittelpackungen (Lucentis): Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es ist zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von blockierten Injektionskanülen, die während der Injektionsvorbereitung beim Entlüften der Injektionskanülen erkannt wurden. In drei berichteten Fällen von Endophthalmitis kann ein Zusammenhang mit blockierten Injektionskanülen nicht ausgeschlossen werden. Injektionskanülen (gelbe Nadeln), die Lucentis-Packungen der betroffenen Chargen beiliegen, dürfen nicht mehr verwendet werden. Stattdessen sollen für die intravitreale Injektion andere vorhandene Nadeln mit 30 Gauge (0,3 x 13 mm) benutzt werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 145 vom 23.02.2011

Bettina Christine Martini,
Legau

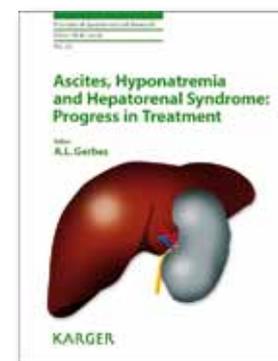
— Bücherforum —

Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment

Von A. L. Gerbes (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2011. *Frontiers of Gastrointestinal Research*, Vol. 28. VIII, 212 Seiten, 23 Abbildungen, 31 Tabellen. Gebunden. 135,- Euro.

Patienten mit Leberzirrhose entwickeln häufig Komplikationen. Darunter sind der Ascites und das hepatorenale Syndrom die Komplikationen, die häufig zum Tod des Patienten führen. Dieser Thematik hat sich A. L. Gerbes in seinem Buch „Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment“ gewidmet.

Durch Einzelbeiträge von Experten in diesem Feld ist es A. L. Gerbes gelungen, die verschiedenen Aspekte der Diagnostik und Therapie des Ascites und der verschiedenen Begleitkomplikationen, wie der Hyponatriämie oder des hepatorenalen Syndroms, umfassend darzustellen. In den einzelnen Kapiteln werden jeweils die „State of the Art 2011“-Einzelaspekte abgehandelt und die jeweiligen neuen Therapiestrategien kritisch beleuchtet. Somit stellt das Buch von A. L. Gerbes einen praxisorientierten, wertvollen Ratgeber bei der Diagnostik und The-



rapie des Ascites, der Hyponatriämie und des hepatorenalen Syndroms dar.
Prof. Dr. med. Hans Christian Spangenberg,
Freiburg