

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Agomelatin – eine Übersicht

**Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel in der
Prävention kardiovaskulärer Ereignisse**



**CSE-Hemmer: Entzündungshemmend und
leicht diabetogen**

**Chronische Hepatitis C: Höhere Chancen auf Heilung
mit dem HCV-Proteasehemmer Boceprevir**

**Idiopathische Lungenfibrose: Pirfenidon wirkt anti-
fibrotisch und antiinflammatorisch**

Notizen

7/8

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

29. Jahrgang · Heft 7/8

Juli/August 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

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 Suttorp, 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

Krisen erfordern eine professionelle Kommunikation

209

Übersichten

Gerd Laux, Wasserburg a. Inn/München

Agomelatin

211

Eine Übersicht

Kristina M. Dahlem, Esther Biesenbach, Natig Gassanov, Erland Erdmann und Fikret Er, Köln

Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

218

Zertifizierte Fortbildung



229

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

232

Intensivpatienten: Rivastigmin für die Therapie des Deliriums ungeeignet – Kardiovaskuläres Risiko: LDL-Cholesterol je niedriger desto besser – CSE-Hemmer: Entzündungshemmend und leicht diabetogen – Hypertonie: Initiale Kombinationstherapie mit Aliskiren und Amlodipin

Kongresse, Symposien, Konferenzen

236

Komplizierte Infektionen: Tigecyclin, ein Instrument der antibiotischen Vielfalt – Chronische Hepatitis C: Höhere Chancen auf Heilung mit dem HCV-Proteasehemmer Boceprevir – Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis: Erfolgreiche Prävention mit Fosaprepitant – Idiopathische Lungenfibrose: Pirfenidon wirkt antifibrotisch und antiinflammatorisch – Onkologie: Zielgerichtete Therapien bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

Notizen

246

Impressum

248

Krisen erfordern eine professionelle Kommunikation

Ärztliche Behandlungsfehler, Abrechnungsbetrug, hygienische Mängel – solche Klinikskandale finden immer ein großes mediales Interesse. Kurzum, wenn etwas schief läuft, verlangt die Öffentlichkeit entsprechende Informationen. In solchen Situationen ist eine professionelle Krisenkommunikation des betroffenen Klinikums erforderlich, damit aus dem Vorfall kein Super-GAU mit entsprechendem Imageschaden wird; eine falsche oder ungeschickte Kommunikation führt schnell zu einem Verlust der Glaubwürdigkeit nach innen und außen.

Die „Hebel“ der Medien

Bei der medialen Inszenierung eines Skandals bedienen sich die Medien unterschiedlicher Strategien. Dabei geht es Journalisten auch darum, das Problem für die Öffentlichkeit verständlich zu machen. Gleichzeitig sollen aber auch Emotionen geweckt werden. Gelegen kommt ihnen, wenn eine der involvierten Personen einen „Promi-Faktor“ genießt. Auch der Bekanntheitsgrad einer Klinik bzw. der beteiligten Ärzte dürfte für das mediale Interesse von Bedeutung sein. Aber auch der Goliath-Effekt des „Gegners“ kann den journalistischen Eifer durchaus provozieren.

Wichtig ist eine sorgfältige Vorbereitung

Im Allgemeinen erhalten Kliniken in solchen Krisensituationen die Chance, ihren Standpunkt zu vertreten, und zwar mit dem Ziel, auch Akzeptanz zu finden. Für ein professionelles Handeln im Krisenfall ist eine sorgfältige Vorbereitung entscheidend. Aufgrund ihrer Exponiertheit sollte sich jede Klinik bewusst sein, in welchen Bereichen ein mögliches Krisenpotenzial schlummert. Dazu gehören mögliche Altlasten, Personalprobleme und -veränderungen, Qualitäts- und Hygienemängel, technische Schwierigkeiten, mögliche wirtschaftliche Faktoren und dadurch bedingte Probleme oder ungenau definierte interne Abläufe. Da sich solche Angelegenheiten im Negativfall rasch zu einem Krisenthema für die Medien ausweiten können, ist es der erste wichtige Schritt zur erfolgreichen Bewältigung einer Krise, sich solche Risiken bewusst zu machen.

In einem zweiten Schritt sollte die Infrastruktur für eine professionelle Krisenkommunikation aufgebaut werden. Dazu müssen Aufgaben und Rollen im Krisenfall genau festgelegt und die Kommunikationsverantwortlichen trainiert werden. Es sollten Sprachregelungen für verschiedene Krisenszenarien erarbeitet und die Zusammenarbeit des Krisenteams getestet werden. Sehr sinnvoll ist es, Sprachregelungen, Ablaufpläne und Richtlinien schriftlich festzuhalten.

In der Krise professionell agieren

Bei einem gravierenden Vorfall in einer Klinik melden sich die Medien meist unverzüglich nach Bekanntwerden des Vorfalls. Da die ersten zwölf Stunden der Krisenkommunikation über den Verlauf der Berichterstattung entscheiden, bleibt wenig Zeit. Entsprechend hilfreich ist die professionelle Vorbereitung. Nun gilt der Grundsatz: Energisch, aber besonnen handeln! Man sollte grundsätzlich nicht lügen und nichts vertuschen. Auch das „scheibchenweise“ Offenlegen der Vorkommnisse ist nicht sinnvoll, sondern provoziert nur eine mediale Hatz.

Grundsätzlich gilt es, in Krisensituationen folgende Tipps zu beherzigen:

- Kommunizieren Sie regelmäßig nach innen und außen und berücksichtigen Sie dabei die relevanten Zielgruppen

- Handeln Sie rasch
- Kommunizieren Sie zentral und nutzen Sie definierte Strukturen
- Geben Sie keine internen Informationen weiter
- Kommunizieren Sie nur Fakten, spekulieren Sie nicht
- Seien Sie aufrichtig und informieren Sie vollständig
- Bewahren Sie Ruhe und zeigen Sie Anteilnahme
- Geben Sie Fehler zu und zeigen Sie Lösungen auf

Keinesfalls sollte man in einer Krise auf Tauchstation gehen, sondern regelmäßig, offen und aufrichtig kommunizieren. Ansonsten übernehmen Andere die Initiative und dies sind in der Regel die Medien. Folgende Informationen sind unverzichtbar:

- Was ist wann passiert?
- Warum ist es passiert?
- Wer/was ist dafür verantwortlich?
- Wer/was ist davon betroffen?
- Was wird nun getan, um die Krise zu beheben?
- Was wird künftig getan, damit es nicht wieder passiert?
- Wie wird von der Klinik Verantwortung übernommen?
- Wie wird weiter informiert?

Ein Beispiel für professionelles Krisenmanagement

Der Umgang mit den Ereignissen am Mainzer Uniklinikum vor einigen Monaten (drei Babys verstarben, nachdem ihnen eine verunreinigte Nährlösung infundiert worden war; die Keime konnten in die Lösung gelangen, weil die eigentlich als bruchsicher geltende Flasche vermutlich auf dem Transportweg zwischen Hersteller und Klinikapotheke beschädigt worden war) ist ein Beispiel für eine professionelle und somit auch gelungene Kommunikation. In den Medien war täglich die Bereitschaft der Klinikleitung erkennbar, den belastenden Vorfall zu kommunizieren, die aktuelle Situation zu beschreiben und die Aufklärung der Ursachen voranzutreiben. Dazu gehörte auch, eigenes Fehlverhalten solange nicht auszuschließen, bis nachgewiesen war, dass die Ursache außerhalb der Klinik lag. Am Ende ist es dem Mainzer Uniklinikum durch diese Kommunikationspolitik gelungen, glaubwürdig zu bleiben und sogar gestärkt aus der Krise hervorzugehen.

Zwar kann durch professionelle Kommunikation eine Krise nicht verhindert werden, jedoch kann ein Klinikum durch professionellen Umgang mit der Situation möglicherweise seinen guten Ruf wahren.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quelle

Alexander Fink, CEO K Comms GmbH, München; „Wenn Kliniken in die Schlagzeilen geraten – Krisenkommunikation für Kliniken“ veranstaltet von Linde AG im Rahmen der 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin, Hamburg, 14. Mai 2011.

Agomelatin

Eine Übersicht

Gerd Laux, Wasserburg a. Inn/München

Das Anfang 2009 zugelassene Antidepressivum Agomelatin weist als melatonenerger (MT_1 - und MT_2 -Rezeptor-) Agonist und gleichzeitiger Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist einen innovativen Wirkungsmechanismus auf. Experimentell ließen sich schlafregulierende Eigenschaften verifizieren. Kontrollierte klinische Studien versus Plazebo, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin und Venlafaxin belegen antidepressive Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit, auch eine jüngst abgeschlossene große Anwendungsbeobachtungsstudie zeigte günstige Resultate. Es konnten keine klinisch relevanten Veränderungen laborchemischer oder kardiovaskulärer Parameter und keine Gewichtsveränderung festgestellt werden. Sexuelle Funktionsstörungen waren unter Agomelatin-Therapie im Vergleich zu Venlafaxin deutlich seltener, Absetzsymptome traten im Vergleich zu Paroxetin nicht auf. Als Wirkprofil von Agomelatin scheinen sich depressionsassoziierte Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus herauszukristallisieren.

Arzneimitteltherapie 2011;29:211–7.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 12 bis 17% gehören Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen [1]. In Europa verursachen sie Gesundheitskosten in Höhe von etwa 118 Milliarden Euro pro Jahr [33].

Die aktuell verfügbaren Antidepressiva verstärken die Funktion der monoaminergen Systeme oder blockieren deren Abbau im Gehirn. Hierzu gehören vor allem trizyklische Antidepressiva (TZA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Die Wirkstoffe haben zum Teil praktisch relevante Nachteile, wie fehlende Wirkung auf Schlafstörungen, Absetzeffekte sowie Nebenwirkungen, die – wie zum Beispiel gastrointestinale Störungen, sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme – die Therapieadhärenz beeinträchtigen können. Somit besteht nach wie vor ein erheblicher Bedarf an pharmakologischen Alternativen, die ohne gravierende beeinträchtigende Nebenwirkungen neben Stimmung und Antrieb auch den Schlaf-Wach-Rhythmus normalisieren [4]. Patienten mit Depressionen weisen desynchronisierte zirkadiane Rhythmen für unterschiedlichste physiologische Parameter wie Körpertemperatur, Cortisolfreisetzung, Melatoninsekretion und Schlaf-Wach-Rhythmus auf. Auch die bei Depressiven häufigen Schlafstörungen sowie tageszeitliche Schwankungen von Affekt und Antrieb deuten auf eine zirkadiane Rhythmusstörung hin (Übersichten bei [16, 35]).

chiasmatic nucleus = SCN), der gerne als *innere Uhr* bezeichnet wird und hauptverantwortlich ist für die endogene Generierung der physiologischen zirkadianen Rhythmik, so auch der Schlaf-Wach-Rhythmik. Die innere Uhr wird über externe Zeitgeber (wie den Licht/Dunkelheit-Zyklus) mitreguliert, ebenso durch interne neuronale Inputs, vor allem serotonerge und melatoninerge Pfade.

Der menschliche SCN enthält spezifische hoch affine melatonerge MT_1 - und MT_2 -Rezeptoren. MT_1 -Rezeptoren vermitteln eine Hemmung des Wecksignals, während über MT_2 -Rezeptoren eine Phasenverschiebung bewirkt wird. Endogener Ligand ist das Hormon *Melatonin*, das von der Epiphyse gebildet wird und dessen Sekretion unter der Kontrolle des SCN steht. Ihm kommt eine zentrale Funktion bei der Aufrechterhaltung der zirkadianen Rhythmik und der Regulation des Schlaf-Wach-Wechsels zu. Untersuchungen haben gezeigt, dass der SCN auch eine hohe Dichte an 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweist. So könnten melatonerge MT_1 - und MT_2 -Rezeptoren gemeinsam mit 5-HT_{2C}-Rezeptoren an der Regulation zirkadianer Rhythmen beteiligt sein.

Biologische Funktionen, die üblicherweise einer geregelten 24-Stunden-Rhythmik folgen, sind bei Depressiven in ihrer Amplitude meist vermindert („Rhythmusverflachung“), die Lage des Maximums oder Minimums im 24-Stunden-Tag ist ebenso verschoben („Phasenverschiebung“) wie die Rhythmen biologischer Funktionen zueinander („Desynchronisa-

Schlaf und Depression

Die Regulation des Schlafs folgt homöostatischen und zirkadianen Prozessen. Im Zentrum des zirkadianen Systems des Menschen steht der Nucleus suprachiasmaticus (supra-

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Kliniken des Bezirks Oberbayern (kbo), Ärztlicher Direktor Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München, Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn, E-Mail: gerd.laux@kbo-isk.de

tion“). Etwa drei Viertel aller depressiven Patienten zeigen im Verlauf ihrer Erkrankung die Symptome einer Insomnie. Studien haben gezeigt, dass depressive Patienten vor allem Störungen der Schlafkontinuität, eine Minderung von Tiefschlaf und einen desinhibierten Rapid-Eye-Movement-(REM-)Schlaf aufweisen [5, 29]. Chronische Ein- und Durchschlafstörungen wurden wiederholt als signifikanter Risikofaktor für das Entstehen affektiver Störungen identifiziert. Vor allem Durchschlafstörungen sind negative Prädiktoren für die Besserung der Stimmung unter Therapie. Ebenso sind persistierende Schlafstörungen ein bedeutender Prädiktor für einen Rückfall depressiver Patienten. Die Kausalitätskette von Depression und Schlafstörung ist dabei nicht eindeutig wissenschaftlich geklärt. Insgesamt können Schlafstörungen als ein Kernsymptom der Depression verstanden werden [24]. Entsprechend nimmt eine angemessene Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen eine Schlüsselstellung ein, um das Auftreten und Wiederauftreten von affektiven Störungen zu verhindern.

Antidepressiva und Schlaf

Antidepressiva beeinflussen den zirkadianen Rhythmus depressiver Patienten, was mindestens zum Teil ihre Wirksamkeit erklären könnte. So zeigen beispielsweise trizyklische Antidepressiva und SSRI eine deutliche Wirkung auf die zirkadiane Amplitude der Körperkern-temperatur, die zirkadianen Schwankungen des Pinealishormons Melatonin und die Phasenlage der Schlafphase. Zudem beeinflussen sie in unterschiedlichster Weise die Schlafarchitektur und die Schlafqualität und damit den Schlaf-Wach-Rhythmus. Vor allem sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin, Doxepin, Trazodon, Trimipramin) werden erfolgreich als schlaffördernde und den Schlaf-Wach-Rhythmus stabilisierende Medikamente eingesetzt, off-Label sogar sehr wirksam bei Patienten, die Schlafstörungen ohne Depression aufweisen. Unerwünschte Sedierung, Beeinträchtigungen der Vigilanz und Tagesrestsymptome (Hang-over-Effekte, vgl. z.B. Fahrtauglichkeit) sind aber als Nachteile der bislang verfügbaren schlaffördernden Antidepressiva zu nennen [Übersicht: 7].

Pharmakologie von Agomelatin

Agomelatin (Valdoxan®) hat große strukturelle Ähnlichkeit mit Melatonin (Abb. 1), unterscheidet sich von diesem aber in seinen pharmakologischen Eigenschaften. Agomelatin wirkt als Agonist an melatonergen MT_1 - und MT_2 -Rezeptoren im zentralnervösen, zirkadianen System und als Antagonist an postsynaptischen, serotonergen $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren. Die Wirkung von Agomelatin an $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren verstärkt indirekt die noradrenerge Neurotransmission und die mesolimbische Dopamin-Übertragung und stimuliert die Freisetzung im frontalen Kortex [20]. Gleichzeitig verbessert der $5-HT_{2C}$ -Rezeptor-antagonistische Effekt das Durchschlafen und fördert den Tiefschlaf [Übersicht: 9]. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Agomelatin nicht nur zu einer Resynchronisierung gestörter zirkadia-

ner Rhythmen beiträgt, sondern auch aktivierende, als antidepressiv interpretierte Effekte besitzt, die der Wirkung etablierter Antidepressiva vergleichbar sind [26].

In etablierten Depressions-Tiermodellen wie dem Forced-Swim-Test, dem Learned-Helplessness-Test sowie in einem transgenen Maus-Modell zeigte Agomelatin antidepressive

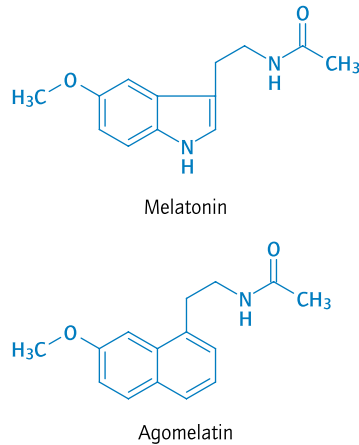


Abb. 1. Agomelatin und Melatonin

Normalisierung der depressiven Kernsymptome als auch der Regulation zirkadianer Rhythmen in Verbindung gebracht [25].

Melatonin zeigte in klinischen Studien zur Behandlung der primären Insomnie widersprüchliche Ergebnisse. Vor allem ältere schlafgestörte Patienten scheinen von Melatonin zu profitieren. Seit Kurzem ist in Deutschland retardiertes Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen bei über 55-jährigen zugelassen. Eine Eignung zur Behandlung der Depression konnte für Melatonin nicht nachgewiesen werden.

Der Einfluss von Agomelatin auf Funktionen der zirkadianen Rhythmik wurde sowohl im Tierversuch als auch bei Probanden und Patienten mit einer Depression untersucht.

Agomelatin und Schlaf

In einer offenen Studie mit 15 depressiven Patienten im Schlaflabor [29, 30] verbesserte die abendliche Gabe von 25 mg Agomelatin über 42 Tage die objektive Schlaffeffizienz (Schlafdauer bezogen auf die Bettliegezeit) und verminderte die Dauer des Wachseins nach dem Einschlafen. Die polysomnographische Analyse der Schlafstadien zeigte eine Verlängerung des Slow-Wave-Schlafs. Außerdem kam es zu einer Normalisierung der depressionstypischen, irregulären Organisation der Tiefschlafphasen.

Pharmakokinetik

Agomelatin wird nach oraler Einnahme gut resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wird nach ein bis zwei Stunden erreicht, die absolute orale Bioverfügbarkeit liegt allerdings unter 5%. Am umfangreichen Metabolismus ist als Hauptenzym das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 beteiligt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nur ein bis zwei Stunden, die Ausscheidung ist zu 80% renal. Die Pharmakokinetik wird durch Niereninsuffizienz oder im Alter nicht verändert, Dosisanpassungen sind also bei solchen Patienten nicht erforderlich [Übersicht: 9].

Klinische Studien

Es wurden sechs Placebo-kontrollierte Akutstudien zur Behandlung der Depression durchgeführt, davon vier dreiarbig mit aktiver Vergleichssubstanz. Drei dieser Studien zeigten keine Überlegenheit von Agomelatin versus Placebo, hiervon können zwei als „non conclusive studies“ charakterisiert werden: da auch die aktiven Kontrollsubstanzen (Paroxetin und Fluoxetin) Placebo nicht überlegen waren, ist von einer fehlerhaften Studienanlage auszugehen.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten internationalen Dosisfindungsstudie [19] wurde die klinische Wirksamkeit von Agomelatin bei der Behandlung von depressiven Patienten (n=711) untersucht. Der mittlere HAMD₁₇-Wert (Hamilton-Depressionsskala) betrug initial 27,4, es handelte sich also um mittelgradig bis schwer depressive Patienten; etwa ein Drittel der Patienten litt an einer schweren depressiven Episode, definiert durch einen HAMD₁₇-Wert ≥ 25 . Die achtwöchige Behandlung erfolgte mit 1 mg, 5 mg oder 25 mg Agomelatin in einer einmaligen Abenddosis, 20 mg Paroxetin morgens oder mit Placebo.

In der LOCF (Last observation carried forward)-Analyse zeigte sich im Vergleich der mittleren Skalenwerte zwischen der Gruppe aller mit Agomelatin behandelten Patienten und der Placebo-Gruppe eine signifikant bessere Wirksamkeit von Agomelatin. Im Einzelvergleich war Agomelatin 25 mg mit einem HAMD-Endwert von 12,77 signifikant wirksamer als Placebo (HAMD-Wert 15,34). Auch für die aktive Vergleichssubstanz Paroxetin konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Eine Remission (definiert durch einen HAMD₁₇-Wert < 7) lag nach 8 Wochen signifikant häufiger unter der Therapie mit Agomelatin 25 mg (30,4%) oder Paroxetin (25,7%) vor als bei Placebo-Behandlung (15,4%).

Eine Therapieresponse, definiert durch eine Abnahme des HAMD₁₇-Werts um mindestens 50%, zeigten bei Placebo-Behandlung 46,7% der Patienten, bei Behandlung mit Agomelatin 25 mg dagegen 61,5% der Patienten. Auf Paroxetin respondierten 56,3% der Patienten.

Im Gegensatz zu Paroxetin, das erst nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen einer Placebo-Behandlung überlegen war, wurde unter Agomelatin 25 mg bereits nach zwei Behandlungswochen ein signifikanter Unterschied zur Placebo-Behandlung erreicht.

Die überlegene Wirksamkeit von Agomelatin gegenüber einer Placebo-Behandlung konnte in zwei weiteren randomisierten, doppelblinden Studien bestätigt werden. Die Agomelatin-Dosis konnte in diesen Studien nach zwei Wochen von anfänglich 25 mg/Tag auf 50 mg/Tag erhöht werden. In der Studie von Kennedy et al. war im Vergleich zu Placebo der HAMD-Wert in der Agomelatin-Gruppe nach sechs Wochen signifikant niedriger ($14,1 \pm 7,7$ vs. $16,5 \pm 7,4$; $p=0,026$), die Responderrate war signifikant höher (49,1% vs. 34,3%; $p=0,03$) und die Zeit bis zum Ansprechen war signifikant kürzer ($p=0,032$) [14].

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie von Olié et al. [25] wurden 238 ambulante Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode über einen 6-wöchigen Zeitraum behandelt. Agomelatin war signifikant wirksamer als Placebo mit einer HAMD-

Differenz von 3,44 und einer signifikant höheren Response-rate (54,3% vs. 35,5%).

Wirkung auf depressionsassoziierte Schlafstörungen

Depressionsassoziierte Schlafstörungen besserten sich signifikant unter 25 mg Agomelatin pro Tag über acht Wochen [19]. In großen klinischen Zulassungsstudien mit mehreren hundert Patienten besserten sich die Schlaf-Items der verwendeten Depressionsskalen konsistent und deutlich unter der Behandlung mit 25 bis 50 mg Agomelatin pro Tag über bis zu sechs Wochen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Agomelatin-Behandlung bei depressiven Patienten zu einer Normalisierung des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus beiträgt und zu einer Verlängerung der Slow-Wave-Phasen sowie zu einer Normalisierung der Slow-Wave-Phasenverteilung im Nachtverlauf führt. Dabei wurde weder die REM-Latenz, die REM-Häufigkeit noch die REM-Dichte durch die Agomelatin-Behandlung verändert [29, 30]. Im Gegensatz dazu supprimieren die meisten bislang zur Verfügung stehenden schlaffördernden Antidepressiva die REM-Schlafphasen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie wurde gezielt der Schlaf von 332 Patienten mit Major-Depression untersucht. Über sechs Wochen Behandlung veränderten sich die subjektive Einschlafzeit, die Schlafqualität und die Anzahl der Aufwachvorgänge im Leeds-Schlaffragebogen unter der Therapie mit 25 bis 50 mg Agomelatin pro Tag signifikant besser als unter der Gabe von 75 bis 150 mg Venlafaxin [18].

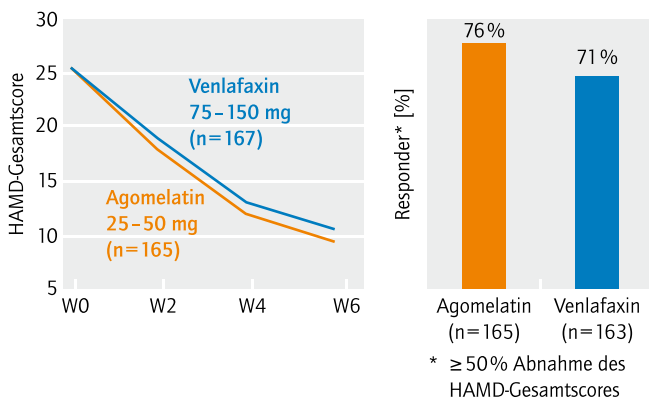
Vergleiche mit SSRI und SSNRI

In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurden insgesamt 313 depressive Patienten mit Agomelatin (25–50 mg/Tag) oder *Sertralin* (50–100 mg/Tag) behandelt. Bereits nach 2-wöchiger Behandlung zeigte sich in der Agomelatin-Gruppe eine signifikant höhere Responserate (20,0% vs. 10,9%). Gegen Ende der 6-wöchigen Behandlung waren die Responseraten in beiden Gruppen mit 70,0% unter Agomelatin und 61,5% unter Sertralin vergleichbar hoch, die mittlere Reduktion im HAMD-Wert war jedoch in der Agomelatin-Gruppe signifikant höher.

In einer randomisierten doppelblinden Multicenterstudie, die als primäres Ziel mögliche Absetzsymptome nach Therapie mit Agomelatin oder *Paroxetin* bei anhaltend remittierten depressiven Patienten hatte [22], wurden 335 ambulante Patienten mit der Diagnose einer „Major-Depression“ (nach DSM-IV) und einem mittleren Wert in der Montgomery-Åsberg-Depressionsbeurteilungsskala (MADRS) von 23 über einen Zeitraum von 12 Wochen mit 25 mg/Tag Agomelatin oder 20 mg/Tag Paroxetin behandelt. Insgesamt respondierten dabei 192 Patienten auf die Studienbehandlung (MADRS-Score ≤ 12). Die Remissionsraten waren in der Agomelatin-Gruppe (52,7%) und in der Paroxetin-Gruppe (61,9%) vergleichbar.

Auch im Vergleich mit *Venlafaxin* konnte für Agomelatin eine ähnliche antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen werden (Abb. 2). In einer Untersuchung [12], deren primäres Ziel darin bestand, sexuelle Funktionsstörungen unter Therapie mit Agomelatin und Venlafaxin retard zu vergleichen, wurde nicht nur eine vergleichbar gute antidepressi-

Lemoine et al. 2007



Kennedy et al. 2008

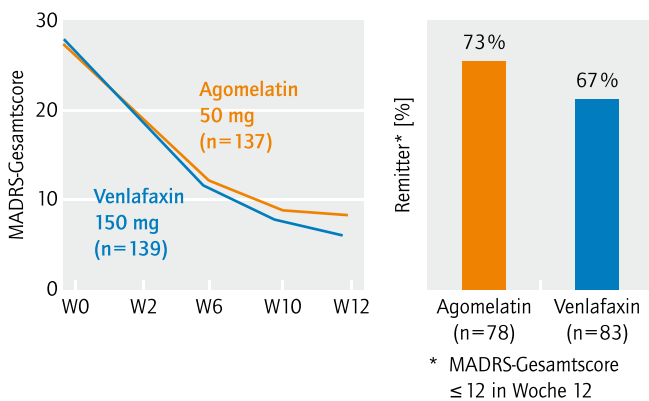


Abb. 2. Wirksamkeit von Agomelatin vs. Venlafaxin: HAMD- bzw. MADRS-Scores, Response- und Remissionsraten zweier doppelblinder Vergleichsstudien [12, 18] W: Woche; HAMD: Hamilton-Depressionsskala; MADRS: Montgomery-Åsberg-Depressionsbeurteilungsskala

ve Wirksamkeit beobachtet, sondern auch eine vergleichbar hohe Remissionsrate von 73% unter Agomelatin vs. 66,9% unter Venlafaxin (Abb. 2).

Eine randomisierte Doppelblindstudie mit 515 schwer depressiven ambulanten Patienten ($HAMD > 25$) ergab einen Wirksamkeitsvorteil von Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) gegenüber *Fluoxetin* (20 bis 40 mg/Tag) nach acht Wochen von 1,49 Punkten auf der $HAMD_{17}$ -Skala. Es fehlte allerdings eine Placebo-Kontrolle [8]. Eine noch nicht als Vollpublikation vorliegende Doppelblindstudie versus *Escitalopram* zeigte klinische Vorteile von Agomelatin bezüglich Schlafeffekten, Wirksamkeit (Responserate Agomelatin 65% vs. Escitalopram 59% nach 6 Wochen) und Verträglichkeit (Unruhe, Übelkeit) [31].

Zusammenfassend konnte die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin (25 bis 50 mg) in randomisierten, kontrollierten Studien mit nahezu 6000 Patienten gegenüber etablierten Antidepressiva wie Venlafaxin, Sertralin, Fluoxetin und Escitalopram nachgewiesen werden. Die Placebo-Verum-Differenz steigt – wie unter Antidepressiva üblich – mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik [21]. Die Wirkung setzte innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen ein. Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit gingen unter der Therapie deutlich zurück.

Im Vergleich zu Venlafaxin und Escitalopram verbesserte Agomelatin Schlafqualität, Einschlafbereitschaft, Tagesbefindlichkeit sowie Tagesaktivität schon nach einer bzw.

zwei Wochen signifikant, ohne jedoch durch sedierende Eigenschaften den normalen Schlaf-Wach-Rhythmus zu stören.

Anwendungsbeobachtungsstudie bei Fachärzten

Um die in klinischen Studien nachgewiesene Wirksamkeit von Agomelatin hinsichtlich der depressiven Symptomatik und der gestörten zirkadianen Rhythmik sowie die Verträglichkeit im Praxisalltag zu überprüfen, wurde die nichtinterventionelle VIVALDI (Valdoxan improves depressive symptoms and normalizes circadian rhythms)-Studie konzipiert. Anders als in klinischen Studien können Effektivität und Sicherheit von Arzneimitteln in nichtinterventionellen Studien unter Praxisbedingungen an großen und heterogenen Patientenpopulationen evaluiert werden, wie sie für die Routineversorgung typisch sind.

In der multizentrischen VIVALDI-Studie behandelten 665 Fachärzte insgesamt 3356 depressive Patienten im Alter über 18 Jahren mit Agomelatin [15]. Die Datenerhebung umfasste den Zeitraum von März 2009 bis Januar 2010. Der Beobachtungsplan sah vor, dass die Patienten etwa zwölf Wochen mit Agomelatin behandelt wurden. Die Beurteilung der Effektivität von Agomelatin auf die depressive Symptomatik, die gestörte zirkadiane Rhythmik und den Schlaf erfolgte mit verschiedenen psychometrischen Bewertungsskalen: Der Schweregrad der Depression wurde zu Beobachtungsbeginn und bei den Kontroll- und Abschlussuntersuchungen mit einer modifizierten Version der MADRS (svMADRS) bestimmt. Der Schweregrad der Depression wurde mit der Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) und die Zustandsänderung mit der Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI-I) bewertet. Mit Hilfe des Patientenfragebogens CircScreen wurde der Effekt der Therapie auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und die tageszeitlichen Schwankungen evaluiert. Am Ende des Beobachtungszeitraums erfolgte die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Arzt.

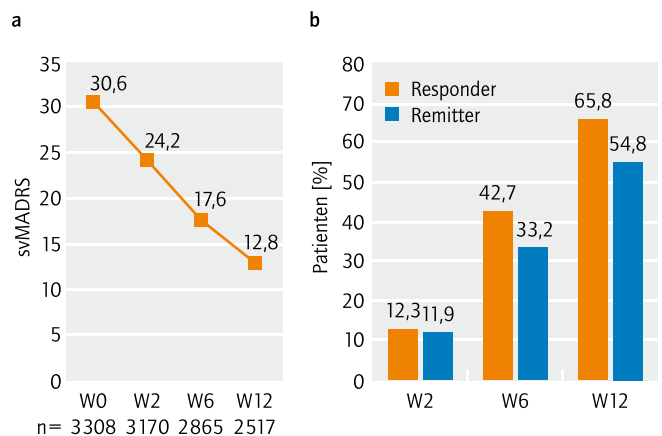


Abb. 3. Antidepressive Wirkung von Agomelatin in der nichtinterventionellen VIVALDI-Studie [15]

(a) Veränderung des svMADRS-Gesamtwerts im Verlauf der zwölfwöchigen Studie; (b) Response- und Remissionsraten (Response: Verbesserung des svMADRS-Werts um $\geq 50\%$; Remission: svMADRS-Gesamtwert ≤ 12)

Das mittlere Alter der Patienten (60% Frauen) betrug 50,0 Jahre. Der mittlere Schweregrad der depressiven Symptomatik verbesserte sich unter Agomelatin-Therapie von einem svMADRS-Summenscore von $30,6 \pm 8,7$ bei der Eingangsuntersuchung auf einen Gesamtwert von $12,8 \pm 9,7$ bei der Abschlussuntersuchung in Woche 12 (Abb. 3). Im Mittel sank der svMADRS-Gesamtwert um 18,3 Punkte (57,7%) gegenüber dem Ausgangswert. Zwölf Wochen nach Therapiebeginn mit Agomelatin erfüllten 65,8% der Patienten die Responsekriterien (Abb. 3).

Eine antidepressive Wirkung von Agomelatin trat bei einem Teil der Patienten schon bei der ersten Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen auf: Bei 12,3% besserte sich der svMADRS-Gesamtscore um mindestens 50%, so dass das Kriterium einer Response erfüllt wurde. Knapp die Hälfte der Patienten (48,4%) erreichte nach zwei Wochen eine Abnahme des svMADRS-Gesamtwerts um mindestens 20% und konnte somit als „early improvers“ klassifiziert werden.

Der mittlere CGI-S-Wert sank von $4,7 \pm 0,8$ zu Beginn der Therapie auf $3,2 \pm 1,3$ nach zwölfwöchiger Agomelatin-Therapie (5=Patient ist deutlich krank; 3=Patient ist nur leicht krank). Gemäß CGI-I-Skala zeigten 22,8% der Patienten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn mit Agomelatin eine Response (CGI-I ≤ 2); nach zwölf Wochen waren es 72,4%. Ein Drittel (30,4%) der Patienten erreichte in Bezug auf den klinischen Gesamteindruck eine Remission (CGI-S ≤ 2) (Abb. 4).

Nach zwei Wochen berichteten viele Patienten von einer Besserung der Schlafstörungen und der Tagesmüdigkeit (Abb. 5). Während 74,3% der Patienten bei der Aufnahmeuntersuchung in dem Selbstbeurteilungsfragebogen CircScreen häufige und sehr häufige Schwierigkeiten beim Einschlafen und 77,5% wiederholtes Aufwachen während der Nacht angaben, waren es bei der Abschlussuntersuchung jeweils nur noch 11,9% und 14,7%.

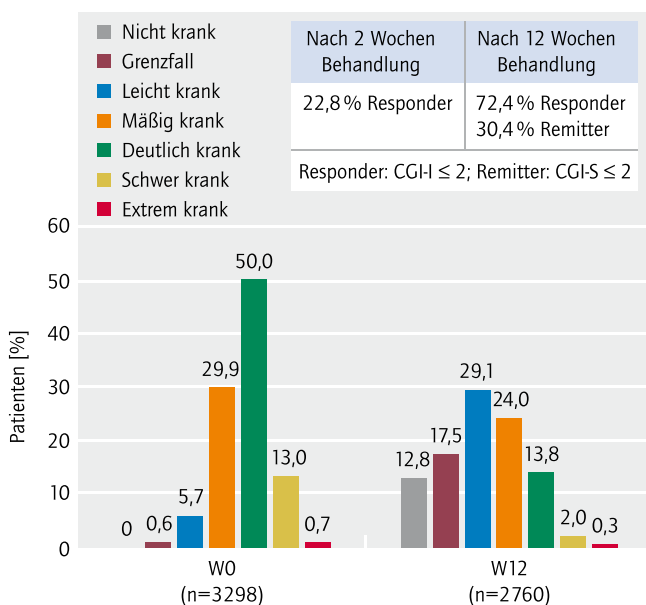


Abb. 4. Schweregrad der Erkrankung gemäß CGI-S (Clinical global impression - severity) bei der Eingangsuntersuchung (W0) und nach 12 Wochen Agomelatin-Behandlung (W12) [15]

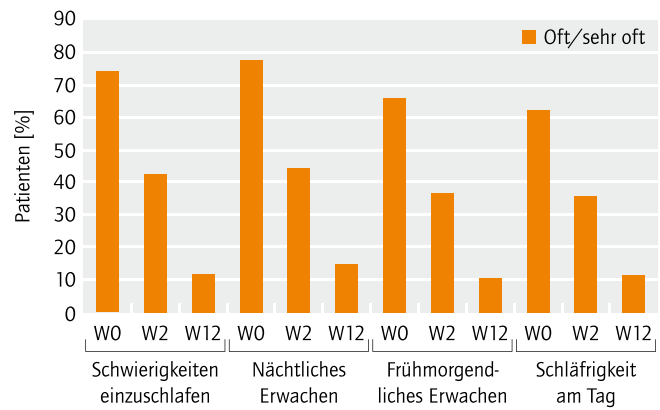


Abb. 5. Störungen des Schlafs und der tageszeitlichen Rhythmen (evaluiert mithilfe des Patientenfragebogens CircScreen) [15]

Weitere Ergebnisse

Rückfallprophylaxe

In einer *Langzeitstudie* wurden 492 ambulante depressive Patienten nach initialem Ansprechen auf eine Agomelatin-Behandlung mit Agomelatin oder Placebo weiterbehandelt. Während in der Placebo-Gruppe fast die Hälfte der Patienten (46,65%) einen Rückfall erlitt, erkrankten in der Agomelatin-Gruppe lediglich 21,7% der Patienten im 6-monatigen Untersuchungszeitraum. Agomelatin scheint demnach nicht nur zur Akutbehandlung, sondern auch zur Rezidivprophylaxe geeignet zu sein [6].

Wirkung auf Angstsymptome

In mehreren Studien wurden auch *anxiolytische* Effekte von Agomelatin registriert. In einer ersten Placebo-kontrollierten, randomisierten Untersuchung mit 121 Patienten konnte gezeigt werden, dass Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) bei der Behandlung einer generalisierten Angststörung signifikant wirksamer ist als Placebo [34].

Eine erste offene Untersuchung weist darauf hin, dass Agomelatin auch zur Behandlung von saisonal affektiven Störungen (SAD) geeignet sein könnte [27].

Verträglichkeit

In kontrollierten Studien konnten nach vier- bis achtwöchiger Therapie keine klinisch relevanten Veränderungen von kardiovaskulären und Vitalparametern (einschließlich EKG), von Laborparametern oder klinisch relevante Gewichtsveränderungen festgestellt werden [12, 13].

Als häufigste Nebenwirkungen traten Kopfschmerz, Nausea und Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schwitzen und Pruritus [17] hauptsächlich während der ersten zwei Behandlungswochen auf. In einer Placebo-kontrollierten Vergleichsstudie von 25 mg Agomelatin versus 20 mg Paroxetin pro Tag bei 423 Patienten über acht Behandlungswochen traten unter Paroxetin-Gabe signifikant häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf [19]. In der Vergleichsstudie mit Fluoxetin zeigten sich keine relevanten Verträglichkeitsunterschiede [8].

In einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie traten unter Agomelatin-Behandlung seltener gastrointes-

tinale und zentralnervöse Nebenwirkungen auf als unter Venlafaxin. Auch die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war unter Agomelatin geringer als unter dem SSNRI (4,2% versus 13,2%) [18].

Zu den relevanten Ursachen für die Patienten-Non-Compliance unter Antidepressiva zählen neben Gewichtszunahme und gastrointestinalen Störungen sexuelle Funktionsstörungen [32]. In einer hierfür konzipierten Untersuchung von Kennedy et al. [12] wurden anhand spezieller Rating-Skalen mit Agomelatin behandelte Patienten sowohl hinsichtlich Libido als auch hinsichtlich Orgasmusfähigkeit deutlich besser bewertet als Patienten in der Venlafaxin-Vergleichsgruppe.

In den kontrollierten Studien wurde ein Leberenzzymanstieg (> 3fach höher als der obere Normbereich) bei 1,1% der mit Agomelatin 25/50 mg behandelten Patienten registriert im Vergleich zu 0,7% in den Placebo-Gruppen [13]. Diese Transaminasenanstiege gingen nach Absetzen von Agomelatin gewöhnlich auf normale Werte zurück.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten internationalen Doppelblind-Studie wurden *Absetzsymptome* nach abrupter Beendigung der Therapie mit Agomelatin im Vergleich mit Paroxetin untersucht [22]. Remittierte Patienten wurden hierbei in einer zweiten Studienphase randomisiert entweder mit dem Studien-Antidepressivum oder mit Placebo weiterbehandelt. Eine Woche nach Absetzen zeigte sich in der Agomelatin-Absetzgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied, während in der Paroxetin-Absetzgruppe signifikant mehr Absetzsymptome (u. a. Schlafstörungen, Muskelschmerzen, Schwindel, Übelkeit) auftraten.

In der großen Anwendungsbeobachtungsstudie wurde die Verträglichkeit von nahezu allen Ärzten (93,2%) als sehr gut oder gut bewertet. Während der zwölfwöchigen Behandlung mit Agomelatin blieben das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten ($-0,1 \pm 2,7$ kg) und der Body-Mass-Index ($0,0 \pm 1,0$) stabil. Am häufigsten waren Kopfschmerzen (1,7%), Übelkeit (1,4%) und Schwindel (0,9%). Ein sicherer Zusammenhang zwischen Agomelatin und einer unerwünschten Arzneimittelwirkung wurde bei 31 Patienten angenommen (0,9%). Für weitere 4,0% (n=132) der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde ein Zusammenhang mit Agomelatin vom behandelnden Arzt als wahrscheinlich, für 2,7% (n=90) als möglich angesehen.

Bei 2295 Patienten wurde die Alanin-Aminotransferase (ALT=GPT) zu Beginn der Behandlung und bei 1906 Patienten nach sechs Wochen bestimmt. Bei 2235 Patienten wurde die Aspartat-Aminotransferase (AST=GOT) bei der Aufnahmeuntersuchung und bei 1873 Patienten nach sechs Wochen bestimmt. Bei lediglich 0,1% und 0,2% der Patienten mit anfangs normalen Transaminasenwerten stiegen die ALT- bzw. AST-Werte über das Dreifache der Norm zum letzten Untersuchungszeitpunkt. Nach 12 Wochen wurde bei 7 bzw. 3 Patienten ein pathologischer Anstieg des ALT- bzw. AST-Werts über das Dreifache der Norm gemessen.

856 Patienten (25,8%) beendeten die Therapie vorzeitig. Als häufigste Gründe für den Behandlungsabbruch wurden Patientenwunsch (13,5%), mangelnde Wirksamkeit (9,1%) und Unverträglichkeit (5,2%) angegeben. In 70,3% der Fälle gaben die behandelnden Ärzte an, nach Abschluss der nichtinterventionellen Studie eine Fortsetzung der Therapie mit Agomelatin zu planen.

Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen

Zu den Gegenanzeigen von Agomelatin zählen eingeschränkte Leberfunktion (Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) sowie die gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin).

Agomelatin soll bei Patienten unter 18 Jahren sowie bei Altersdepressiven mit Demenz nicht eingesetzt werden. Vor allem bei Patienten mit hohem Suizidrisiko ist – wie bei allen Antidepressiva – eine engmaschige Überwachung insbesondere zu Behandlungsbeginn erforderlich.

Monitoring

Bei allen Patienten sollten Leberfunktionstests zu Beginn der Behandlung sowie nach etwa 6, 12 und 24 Wochen durchgeführt, bei erhöhten Transaminasenwerten innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden. Bei einem Anstieg auf mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs sollte Agomelatin abgesetzt werden.

Pharmakoökonomische Aspekte

In einem derzeit im Umbruch befindlichen deutschen Markt lassen sich vor dem Hintergrund von ambulanten Rabattverträgen, Verträgen zur integrierten Versorgung (IV) und Klinikrabatten nur Anhaltspunkte zu Kostenaspekten geben: die Tagestherapiekosten für Paroxetin-Generika (definierte Tagesdosis [DDD] 20 mg/Tag) liegen bei rund 0,30 Euro, für Citalopram-Generika (DDD 20 mg/Tag) bei rund 0,40 Euro. Für Agomelatin 25 mg/Tag liegen die Tagestherapiekosten derzeit bei 2,07 Euro.

Synopsis

Agomelatin ist das erste Antidepressivum, das als MT₁/MT₂-Agonist und gleichzeitig als selektiver postsynaptischer 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonist wirkt. Dabei haben präklinische Untersuchungen gezeigt, dass beide Wirkungsmechanismen für die antidepressive Wirkung von Agomelatin verantwortlich sind.

Agomelatin ist einer Placebo-Behandlung signifikant überlegen und im Vergleich zu etablierten Antidepressiva wie selektiven Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI bzw. SSNRI) mindestens gleich wirksam. Die Differenz im HAMD-Score zu Placebo lag in den kontrollierten klinischen Studien zwischen 2,3 und 3,44 Punkten. In direkten Vergleichsstudien mit verschiedenen SSRI und Venlafaxin konnte die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin bestätigt werden. In diesen Studien zeigte sich eine Verbesserung depressionsassoziierter Schlafstörungen bei einem Verträglichkeitsprofil überwiegend auf Placebo-Niveau.

Die Inzidenz von Rückfällen wurde in einer 10-monatigen Studie unter Agomelatin-Gabe um 54% im Vergleich zu Placebo reduziert ($p < 0,0001$).

Die große nichtinterventionelle Beobachtungsstudie VI-VALDI lieferte Effektivitäts- und Sicherheitshinweise für Agomelatin in der ambulanten Behandlung von depressiven Patienten unter naturalistischen Bedingungen. Nach

sechs Wochen hatten sich 42,7% der Patienten um mindestens 50% im svMADRS-Gesamtwert verbessert und erfüllten damit die Responsekriterien. Jeder Dritte (33,2%) war zu diesem Zeitpunkt bereits remittiert (svMADRS-Gesamtwert ≤ 12). Bis zur Abschlussuntersuchung in Woche 12 stiegen die Response- und Remissionsraten noch weiter (65,8% bzw. 54,8%).

Im Sinne einer Zwischenbilanz nach gut 2-jähriger Marktpräsenz kann vor allem die Verbesserung depressionsassoziierter Schlafstörungen ohne begleitende antihistaminerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Sedierung, Gewichtszunahme) als Therapievorzug von Agomelatin im Vergleich zu bislang zur Verfügung stehenden Substanzen konstatiert werden. Inwieweit Agomelatin auch als Therapieoption in weiteren Indikationen, beispielsweise bei bipolaren Störungen oder Angsterkrankungen, geeignet ist, muss in weiterführenden kontrollierten Studien untersucht werden.

The new antidepressant agomelatine: a review

Preclinical studies suggested that agomelatine, a synthetic melatonergic MT₁ and MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} receptor antagonistic properties may represent a new approach in the treatment of depression. In clinical trials, including phase III studies, superior efficacy compared to placebo and at least equal efficacy compared to standard antidepressants was shown for agomelatine. The improvement of sleep-wake-rhythm, the tolerability in terms of sexual side effects, and the lack of withdrawal symptoms after abrupt discontinuation of treatment may represent important clinical benefits compared to established antidepressants. Controlled clinical studies have been undertaken in comparison with placebo, paroxetine, sertraline, escitalopram, and venlafaxine showing a favourable tolerability profile. No clinical significant alterations of cardiovascular (encl. ECG) and lab parameter could be registered. The most common reported adverse events have been headache, nausea, dizziness and fatigue with comparable rates to placebo. Agomelatine was associated with less sexual side effects and induced no discontinuation syndrome in comparison with paroxetine and venlafaxine. Efficacy and promising tolerability under "real world" routine treatment in practice have been confirmed by the extensive non-interventional study VIVALDI.

Key words: Agomelatine, antidepressants, melatonin, major depression

Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat für Vorträge, wissenschaftliche Tätigkeit und Versorgungsforschung Drittmittel von der Fa. Servier Deutschland GmbH erhalten.

Literatur

- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;420:21–7.
- Barden N, Shink E, Labbe M, Vacher R, et al. Antidepressant action of agomelatine (S20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:908–16.
- Bourin M, Mocaer E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:126–33.
- Eser D, Baghai TC, Möller HJ. Agomelatine bei der Akutbehandlung depressiver Störungen. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:51–7.
- Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 16):27–32.
- Goodwin G, Emsley R, Rembry S, Rouillon F, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder, without evidence of a discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1128–37.
- Hajak G. Schlaf und Agomelatine. *Psychopharmakotherapie* 2009;16(Suppl 19):8–10.
- Hale A, Corral R, Mencacci O, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305–14.
- Hiemke C. Pharmakologie von Agomelatine. *Psychopharmakotherapie* 2009;16(Suppl 19):2–5.

- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010;71:109–20.
- Kasper S, Lemoine P. Comparative efficacy of the antidepressants agomelatine, venlafaxine and sertraline. *Eur Neuropsychopharmacology* 2008;18:S331–2.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329–33.
- Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2010;24:479–99.
- Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93–100.
- Laux G, VIVALDI-Studiengruppe. Antidepressive Therapie mit Agomelatine in der Facharztpraxis. Ergebnisse der VIVALDI-Studie. *Psychopharmakotherapie* 2011;18:18–26.
- Laux G. Depressive Störungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Band 2. 4. Auflage. Heidelberg: Springer, 2011.
- Laux G. Verträglichkeitsprofil von Agomelatine. *Psychopharmakotherapie* 2009;16(Suppl 19):11–4.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723–32.
- Loo H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239–47.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:954–64.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:283–91.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:271–80.
- Moser J. Superior antidepressant efficacy of agomelatine vs. sertraline: A randomized, double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacology* 2008;P2c022.
- Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:329–36.
- Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:575–8.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:694–703.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, et al. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:575–9.
- Popoli M. Agomelatine. Innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009;23(Suppl 2):27–34.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:691–6.
- Quera-Salva MA, Vanier B, Chapotot F, et al. Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder (MDD). *Sleep Med* 2005;6(Suppl 2):S1–215.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Keuffer-Le Gall S, Nutt D. Efficacy and safety of agomelatine in patients with major depressive disorder compared to escitalopram: a randomized, double-blind study. *CINP Poster Session* 2010: P-03.
- Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 11):28–36.
- Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9:87–98.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:561–6.
- Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(Suppl 1):S11–5.

Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Kristina M. Dahlem[#], Esther Biesenbach[#], Natig Gassanov, Erland Erdmann und Fikret Er, Köln

[#]equally contributed

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den westlichen Industrieländern wesentlich für die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung verantwortlich. In der Pathogenese der Atherosklerose spielen oxidative Prozesse eine entscheidende Rolle. Durch Oxidation von Lipoproteinen kommt es zu einer massiven Fettüberladung der Makrophagen mit Schaumzellbildung und der Entstehung einer atherosklerotischen Plaque. Vitamine und andere Nährstoffe bieten theoretisch die Möglichkeit, über antioxidative oder weitere protektive Mechanismen frühzeitig in die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen einzugreifen. Beobachtungsstudien ergaben Hinweise auf eine inverse Korrelation zwischen der Einnahme von Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. In prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien konnte eine Supplementierung mit Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln jedoch weder im Rahmen der Primär- noch in der Sekundärprävention als sinnvoller therapeutischer Einsatz bestätigt werden.

Arzneimitteltherapie 2011;29:218–28.

Atherosklerose und oxidativer Stress

Kardiovaskuläre Erkrankungen, die auf dem Boden atherosklerotischen Umbaus des Gefäßsystems entstehen, stellen heute in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache dar [16].

Die Pathogenese der Atherosklerose ist ein vielschichtiger Prozess, an dem diverse Faktoren beteiligt sind, die den Ablauf eines chronischen Entzündungsprozesses anzeigen [41]. In der Entwicklung der atherosklerotischen Plaque scheinen insbesondere oxidative Prozesse eine wichtige Rolle zu spielen [29, 44]. Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive oxygen species, ROS) sind hochreaktive Moleküle, die im menschlichen Organismus infolge aerober Stoffwechselvorgänge entstehen [18]. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen der Entstehung dieser freien Radikale und ihrer Beseitigung durch endogene antioxidative Schutzmechanismen [14]. Durch eine verstärkte Bildung von Sauerstoffradikalen in frühen Stadien der Atherosklerose kommt es zu einer Oxidation von Low-density-Lipoprotein (LDL) und einer initialen Schädigung des Endothels [16, 18]. Oxidiertes LDL (oxLDL) besitzt eine vergleichsweise erhöhte Atherogenität, da es deutlich schneller von Makrophagen aufgenommen wird, eine chemotaktische Aktivität für Monozyten aufweist und zu einer Dysfunktion des Endothels führt [9, 29, 44]. Besonders anfällig für eine Oxidation sind „small dense LDL“ im Vergleich zu den weniger empfindlichen „large boyant

LDL“ [56]. Der Anteil an oxLDL verhält sich proportional zur Gesamtmenge des LDL und ist somit bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie erhöht [47].

Ein weiterer Faktor in der Pathogenese der Atherosklerose ist die verminderte Aktivität von Stickstoffmonoxid (NO), die ebenfalls zu einer endothelialen Dysfunktion führt [45]. Freie Radikale können die Aktivität der NADH/NADPH- und der Xanthinoxidase steigern und über diesen Mechanismus zu einer Inaktivierung von Stickstoffmonoxid führen. Die vasodilatierende Wirkung von Stickstoffmonoxid wird über zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) als „second messenger“ vermittelt und seine Synthese aus der Aminosäure L-Arginin durch die NO-Synthase gesteuert, die in gesunden Endothelzellen zu finden ist [45]. Ein erhöhter LDL-Spiegel führt zu einer Entkopplung der NO-Synthase und einer konsekutiv erhöhten Bildung von Peroxydnitrit anstelle von Stickstoffmonoxid [19, 23, 45].

Interindividuelle Unterschiede in der Bewältigung von oxidativem Stress entstehen insbesondere durch Variationen in der Inaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies durch endogene Enzyme wie die Glutathionperoxidase 1. So besteht ein inverser Zusammenhang zwischen der Aktivität des Enzyms und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse [5].

Kristina M. Dahlem, Esther Biesenbach, Priv.-Doz. Dr. med. Natig Gassanov, Prof. Dr. med. Erland Erdmann, Priv.-Doz. Dr. med. Fikret Er, Klinik III für Innere Medizin, Universität zu Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, E-Mail: fikret.er@uk-koeln.de

Vitamine und andere Nahrungsergänzungsmittel, die in dieses Zusammenspiel eingreifen, könnten so antiatherosklerotisch wirken.

Möglicher Einfluss von Antioxidanzien

Durch eine Therapie mit Antioxidanzien bietet sich pathophysiologisch begründet die Möglichkeit, in einer frühen Phase der Atheroskleroseentstehung einzugreifen. Die Vitamine A, C und E, Beta-Carotin (Vorstufe von Vitamin A, „Provitamin A“) und das vitaminähnliche Ubichinon (Coenzym Q10) besitzen antioxidative Eigenschaften und sind sowohl in der Nahrung als auch in synthetisch hergestellten Nahrungsergänzungsmitteln enthalten. Es besteht die Möglichkeit, dass diese Substanzen einen positiven Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Atherosklerose und ihrer klinischen Manifestationen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall nehmen [29].

Beobachtungsstudien sowie experimentelle und interventionelle Studien liefern dazu ein breites Spektrum an unterschiedlichen Ergebnissen. Allerdings können anhand von Beobachtungsstudien keine Kausalzusammenhänge nachgewiesen werden, da Ergebnisse aus reinen Beobachtungsstudien auch durch Unterschiede in anderen Bereichen von Gesundheit und Lebensstil beeinflusst sein können. Die gezeigten Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität können somit auch die Folge von diversen nicht erfassten Faktoren sein.

Vitamine in der Prävention chronisch degenerativer vaskulärer Erkrankungen

Kontrovers diskutiert wird heute insbesondere die Frage, ob eine optimale Versorgung mit Vitaminen und eine zusätzliche Einnahme von Vitaminsupplementen eine Rolle in der Primär- und Sekundärprävention chronisch-degenerativer kardiovaskulärer Erkrankungen spielen können. Obwohl in Deutschland 38% der Männer und 48% der Frauen Vitaminsupplemente zur Nahrungsergänzung nutzen und in jeweils 18% und 25% der Fälle eine regelmäßige Einnahme besteht, werden die empfohlenen Referenzwerte für einige Vitamine, insbesondere für Folsäure und Vitamin E, häufig nicht erreicht [4].

Es stellt sich die Frage, ob eine unterhalb der Referenzwerte liegende Vitaminversorgung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gewisser Erkrankungen erhöht und ob außerdem durch gezielte Substitution der einzelnen Vitamine ein positiver Effekt in der Prävention von Erkrankungen erzielt werden kann. Darüber hinaus gilt es zu beantworten, ob eine supraphysiologische Zufuhr von Vitaminen und anderen Ergänzungsmitteln einen schützenden Effekt besitzt.

Vitamine mit antioxidativen Eigenschaften

Vitamin A

Beta-Carotin ist die wichtigste Vorstufe dieses fettlöslichen Vitamins, die im menschlichen Körper zur aktiven Form (Abb. 1) umgewandelt wird. Zu der Frage, ob durch Vitamin A das kardiovaskuläre Risiko minimiert werden kann, gibt es zahlreiche Studien (Tab. 1):

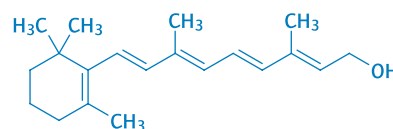


Abb. 1. Vitamin A

Hennekens et al. veröffentlichten 1996 die Resultate der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Physicians' Health Study in Bezug auf die Einnahme von Beta-Carotin.

In die Studie wurden 22 071 Männer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eingeschlossen, die alle zwei Tage entweder 50 mg Beta-Carotin oder Placebo erhielten. Nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 12 Jahren zeigte sich in beiden Gruppen weder ein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse noch der Gesamtmortalität [20].

Auch bei der Sekundärprophylaxe waren die Ergebnisse enttäuschend. So wurden im Rahmen der ATBC-Studie (Alpha-tocopherol beta carotene cancer prevention study) 1862 Raucher, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, prospektiv untersucht. Die Gabe von 20 mg Beta-Carotin täglich über einen medianen Zeitraum von 5,3 Jahren erbrachte keine Verbesserung hinsichtlich des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses im Vergleich zu Placebo. Anders als erwartet, war die Mortalität der aktiv therapierten Gruppe sogar signifikant höher als die des Kontrollarms. Von einer Supplementierung mit Vitamin A wird daher abgeraten [38].

In der Women's Health Study wurden fast 20 000 gesunde Frauen ≥ 45 Jahre untersucht. Die Verabreichung von 50 mg Beta-Carotin pro Tag über durchschnittlich 4,1 Jahre führte im Vergleich zu Placebo zu keinem signifikanten Unterschied in der Anzahl an Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder kardial bedingten Todesfällen [28].

In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse von acht Studien ausgewertet, an denen jeweils mindestens 1 000 Patienten teilgenommen hatten und in denen in einem Beobachtungszeitraum von 2,1 bis 12 Jahren viermal täglich 15 bis 50 mg Beta-Carotin verabreicht wurden. Kardiovaskulär bedingter Tod wurde in sechs der acht analysierten Studien mit einer Gesamtteilnehmerzahl von 131 551 Patienten als Endpunkt untersucht. Dieser Endpunkt trat bei 3,4% der Patienten in der Beta-Carotin-Gruppe im Vergleich zu 3,1% der Patienten in der Kontrollgruppe auf ($p=0,003$) [58].

» In kontrollierten Studien, in denen Vitamin A als antioxidatives Vitamin auf sein kardioprotektives Potenzial untersucht wurde, konnten keine günstigen Effekte nachgewiesen werden. Dies gilt gleichermaßen für die Primär- wie auch für die Sekundärprävention. Einige Untersuchungen ergaben sogar Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Vitamin-A-Substitution. Von einer Nahrungsergänzung mit Beta-Carotin wird aus kardiologischer Sicht abgeraten. «

Vitamin C

Das wasserlösliche Vitamin C (Abb. 2), auch Ascorbinsäure genannt, wirkt als potentes Reduktionsmittel bei einer Vielzahl physiologischer Mechanismen, beispielsweise bei

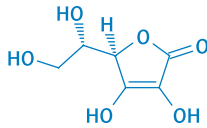


Abb. 2. Vitamin C

der Regeneration anderer Antioxidanzien [48]. Vitamin C weist zahlreiche positive Wirkungen auf das Immunsystem sowie in der Prävention von Krebserkrankungen auf. Jedoch konnte in Studien kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Ascorbinsäure-Serumspiegel und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko festgestellt werden [15, 33]. Eine sehr niedrige Vitamin-C-Konzentration ging zwar mit einer erhöhten Mortalität einher, diese war aber auf erhöhte Krebserkrankungsraten und nicht auf kardiovaskulär bedingte Todesursachen zurückzuführen [33].

In den meisten Interventionsstudien wurde Ascorbinsäure in Kombination mit anderen Vitaminen, vornehmlich Vitamin E, verabreicht (Tab. 1). Vitamin C gilt als wichtiger Faktor im Regenerationsprozess von lipidgebundenem Vitamin E [48].

Die WACS-Studie (Women's antioxidant cardiovascular study) war die erste interventionelle Studie zur Wirkung einer isolierten Gabe von 500 mg Vitamin C pro Tag bei weiblichen Risikopatienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte oder mindestens drei Risikofaktoren. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 9,4 Jahren zeigte sich kein Effekt in Bezug auf das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall, eine koronare Revaskularisierung oder kardiovaskulär bedingte Todesfälle [7].

In der Physicians' Health Study II wurde die Wirkung von Vitamin E (400 I. E. alle zwei Tage) und von Vitamin C (500 mg/Tag), jeweils einzeln und in Kombination eingenommen, über einen Zeitraum von durchschnittlich acht Jahren bei insgesamt 14641 Patienten im Vergleich mit Placebo untersucht. Weder Vitamin C allein noch die Kombination hatte einen positiven Einfluss auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: In Bezug auf die Gesamtmortalität sowie auf die Endpunkte nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall und kardiovaskulär bedingte Todesfälle zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Risikominimierung im Vergleich zu Placebo [46].

» Weder für die alleinige Verabreichung von Vitamin C noch für die Kombination mit Vitamin E (jeweils über einen längeren Zeitraum) konnte ein günstiger Effekt auf die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden. «

Vitamin E

Das fettlösliche Vitamin E gehört zur Gruppe der antioxidativen Vitamine und schützt mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Zellmembranen vor der Zerstörung durch Oxidation. Es ist in einer Fülle von Lebensmitteln enthalten, beispielsweise in pflanzlichen Ölen, Fleisch, Eiern und grünem Gemüse. Es sind insgesamt acht Verbindungen bekannt, die als Vitamin E bezeichnet werden. Diese schließen Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Tocopherol mit ein, wovon Alpha-Tocopherol (Abb. 3) die im menschlichen Körper aktivste Form darstellt [55]. Synthetisch hergestellte

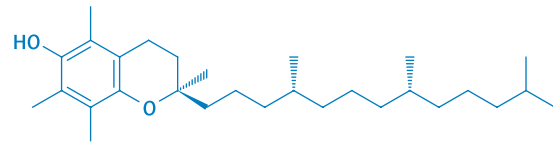


Abb. 3. Vitamin E (Alpha-Tocopherol)

Nahrungsergänzungsmittel besitzen nur ungefähr die Hälfte der Aktivität natürlicher Vitamin-E-Ressourcen.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Vitamin E die Oxidation von LDL deutlich einschränken kann [10, 13, 36]. Mögliche präventive Effekte von Vitamin E wurden in mehreren Beobachtungs- und Interventionsstudien überprüft (Tab. 1):

Zur Untersuchung der Wirkung von Vitamin E in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurden im Rahmen der 1993 veröffentlichten Nurses Health Study Fragebögen von 87245 Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ausgewertet, in denen unter anderem der Vitamin-E-Konsum erfragt wurde. Demnach ging die Einnahme von 100 I. E. Vitamin E pro Tag über einen Mindestzeitraum von zwei Jahren mit einer absoluten Risikoreduktion von 0,085 % auf 0,052 % für das Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nichttödlichem Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität einher [50]. Eine vergleichbare Studie mit 39910 Männern führte in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei konnte ab einer Dosierung von 100 I. E. pro Tag, eingenommen über mindestens zwei Jahre, eine relative Risikoreduktion für koronare Herzerkrankung um 37 % beobachtet werden [40]. Eine deutlich höhere Dosis als 100 I. E. pro Tag schien keinen zusätzlichen Vorteil zu bringen. Die Ergebnisse beider Studien waren rein deskriptiver Natur. Mit Ausnahme der CHAOS-Studie konnte der vermutete günstige Effekt von Vitamin E in prospektiven Interventionsstudien allerdings nicht bestätigt werden:

An der CHAOS-Studie (Cambridge heart antioxidant study) nahmen 2002 Patienten mit nachgewiesener koronarer Atherosklerose täglich 400 bis 800 I. E. Alpha-Tocopherol oder ein Placebo ein. Bei diesen Hochrisikopatienten zeigte sich während eines Zeitraums von durchschnittlich 510 Tagen eine absolute Risikoreduktion für den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Todesfällen und nichttödlichem Myokardinfarkt von 6,62 % in der Placebo-Gruppe auf 3,96 % in der Interventionsgruppe ($p=0,005$). In der Gesamtmortalität hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [51].

Im Gegensatz dazu ergab die im Jahr 2002 publizierte Heart Protection Study, bei der 20536 Risikopatienten über einen Zeitraum von 5 Jahren entweder 600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C und 20 mg Beta-Carotin oder Placebo eingenommen hatten, keinen Unterschied hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität [2]. Auch in der Physicians' Health Study II konnte keine Reduktion eines Erkrankungsrisikos festgestellt werden: Die Gabe von 400 I. E. Vitamin E jeden zweiten Tag über einen durchschnittlichen Zeitraum von acht Jahren führte bei 3659 Patienten, die überwiegend keine kardiovaskuläre

Vorgeschichte hatten, zu keiner Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse oder der Gesamtmortalität [46]. In der Verlängerung der HOPE-Studie (Heart outcomes prevention evaluation), der HOPE-TOO-Studie (HOPE – the ongoing outcomes), nahmen 3994 der ursprünglich 9541 Teilnehmer mit kardiovaskulärem Risikoprofil weiterhin 400 I. E. Vitamin E täglich ein. Die mediane Beobachtungsdauer betrug sieben Jahre. Im Vergleich zu Placebo konnte jedoch auch durch die Langzeiteinnahme von Vitamin E keine Verringerung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos sowie der kardiovaskulären Mortalität erreicht werden. Im Gegenteil, das Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken und deshalb stationär aufgenommen zu werden, war bei den mit Vitamin E behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe [31]. So ergaben sich für das Auftreten einer Herzinsuffizienz in der Vitamin-E-Gruppe ein absolutes Risiko von 14,7% gegenüber 12,6% in der Kontrollgruppe ($p=0,007$) und eine absolute Risiko-steigerung für eine dadurch bedingte Hospitalisierung von 4,2% auf 5,8% ($p=0,002$).

Die zur Wirkung von Vitamin E vorliegenden Daten erscheinen auf den ersten Blick kontrovers. Während Beobachtungsstudien vielversprechende Zusammenhänge ergaben, konnten Interventionsstudien dies weder für die Primär- noch für die Sekundärprävention bestätigen. Möglicherweise ist eine hoch dosierte Vitamin-E-Supplementierung sogar mit einer höheren Gesamtmortalität sowie einer erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienz und Hirnblutungen assoziiert [22, 43]. Die American Heart Association empfiehlt daher keine Nahrungsergänzung mit Vitamin E zur Senkung eines kardiovaskulären Risikos, fördert aber die bewusste Ernährung mit Vitamin-E-haltigen Lebensmitteln [43].

►► In prospektiven, Placebo-kontrollierten Untersuchungen konnte kein günstiger Effekt einer Vitamin-E-Supplementierung auf kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden. ◀◀

Vitamine ohne antioxidative Eigenschaften

Vitamin B₆, B₉ und B₁₂

Ein erhöhter Homocysteinspiegel ist ein wichtiger Risikofaktor in der Pathogenese kardiovaskulärer und thromboembolischer Erkrankungen. Homocystein selbst ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der essenziellen Aminosäure Methionin. Es wird mithilfe von Vitamin B₁₂ und Vitamin B₉ (Folsäure) (Abb. 4) zu Methionin remethyliert. Zudem kann Homocystein mithilfe von Vitamin B₆ (Abb. 4) zu Cystein und Glutathion abgebaut werden. Fehlen diese Vitamine, kommt es zu erhöhten Homocysteinspiegeln, die zu einer Schädigung des Endothels, einer Stimulation inflammatorischer Prozesse und einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen [27].

In der BUPA-Studie der British United Provident Association (Tab. 1) wurden die Homocysteinspiegel von 21520 Männern analysiert. Das Risiko, an einer ischämischen Herzerkrankung zu versterben, war bei Männern, deren Homocystein-Serumkonzentration im obersten Quartil lag, um ein 2,9-Faches erhöht, verglichen mit denen, deren Homocysteinspiegel im untersten Quartil lag [59].

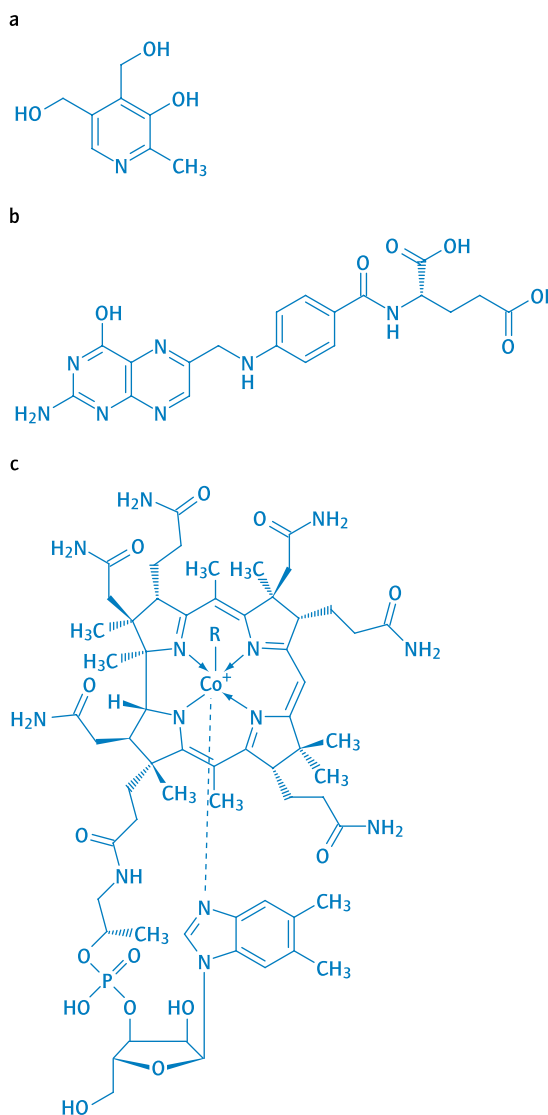


Abb. 4. B-Vitamine. a) Vitamin B₆; b) Vitamin B₉; c) Vitamin B₁₂

In einer Studie mit 3749 Patienten mit Myokardinfarkt in den sieben Tagen vor der Randomisierung konnte bei einer Einnahme von Vitamin B₁₂ und Folsäure nach zwei Monaten eine signifikante Senkung der Homocysteinspiegel beobachtet werden. Jedoch ergab sich in der medianen Follow-up-Zeit von 40 Monaten keine Risikoreduktion für den primären kombinierten Endpunkt aus erneutem Myokardinfarkt, Schlaganfall und plötzlichem Tod aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Ganz im Gegenteil zeigte sich bei Teilnehmern, die Vitamin B₁₂, Folsäure und Vitamin B₆ erhielten, eine nicht signifikante Steigerung des relativen Risikos für ein weiteres Ereignis um 22% ($p=0,05$) [6]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die HOPE-2-Studie, in der 5522 Teilnehmer mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung eine Kombination aus Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ oder ein Placebo über einen durchschnittlichen Zeitraum von fünf Jahren einnahmen. Während auch hier die Gabe von B-Vitaminen keinen sekundärprophylaktischen Effekt hatte, ergab sich eine höhere Hospitalisierungsrate wegen instabiler Angina pectoris bei Patienten der aktiv behandelten Gruppe [32, 53].

Auch in der im Jahre 2010 veröffentlichten randomisierten, doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten VITATOPS-Studie (Vitamins to prevent stroke) zeigte sich im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt aus nichttödlichem Schlaganfall, nichttödlichem Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität kein Vorteil bei der sekundärpräventiven Einnahme von B-Vitaminen. In die Studie eingeschlossen wurden 8 164 Patienten, die in den letzten sieben Monaten einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall oder eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten. Über einen medianen Zeitraum von 3,4 Jahren erhielten die Patienten eine Kombination aus 2 mg Folsäure, 25 mg Vitamin B₆ und 0,5 mg Vitamin B₁₂ oder Plazebo. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ergaben eine nichtsignifikante absolute Risikoreduktion ($p=0,05$) von 1,56% der Verum-Gruppe im Vergleich zu Plazebo [1, 2].

► Obwohl eine hohe Homocystein-Serumkonzentration einen Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt und durch exogen aufgenommene B-Vitamine gesenkt werden kann, führt die Supplementierung von Vitamin B nicht zu einer Reduktion des Erkrankungsrisikos. Eine präventive Substitution ist daher nicht sinnvoll. ◀◀

Vitamin D

Risikofaktoren wie ungenügende Sonneneinstrahlung, antikonvulsive Arzneimittel, renale Dialyse, Hypertonie, Diabetes mellitus, lange Winterzeiten sowie hohe Parathormonspiegel können bekanntermaßen zu einem Vitamin-D-Defizit führen. Die hohe Prävalenz dieser Unterversorgung wurde in einer Studie in den USA mit 290 hospitalisierten Patienten verdeutlicht: So zeigten insgesamt 57% der Patienten eine Hypovitaminose, davon 22% ein schweres und 34% ein moderates Vitamin-D-Defizit [54].

In der Prävention der Osteoporose ist Vitamin D (Abb. 5) längst als wichtiger Faktor etabliert, doch scheint die Wirkung von Vitamin D weit über die klassischen Effekte auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel hinauszugehen. Vitamin D zeigt eine hormonähnliche Wirkung und bindet an den Vitamin-D-Rezeptor, der in einer Vielzahl von Geweben, wie der glatten Muskulatur, dem Endothel, juxtaglomerulären Zellen und Kardiomyozyten, zu finden ist [3, 60]. Vitamin D steigert die myokardiale Kontraktilität und es konnte gezeigt werden, dass bei einem Vitamin-D-Mangel häufiger eine Herzinsuffizienz vorliegt [35].

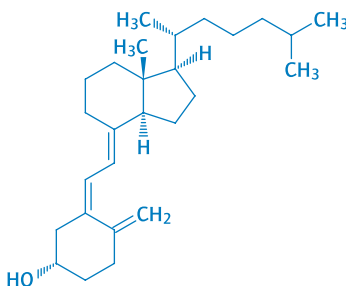


Abb. 5. Vitamin D

Daher wurde in mehreren Studien der Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Defizit und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse geprüft (Tab. 1):

In die Framingham-Offspring-Studie wurden 1 739 Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eingeschlossen. Während der mittleren Beobachtungszeit von 5,4 Jahren trat bei 120 der Patienten ein kardiovaskuläres Erstereignis auf, wobei Patienten mit einem initialen Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxycolecalfiferol [25-OH-D₃] < 15 ng/ml) ein um 62% höheres Risiko zeigten als Patienten mit initialen Normwerten. Dieser Effekt war jedoch nur bei Patienten mit arterieller Hypertonie erkennbar [60].

In der Health Professionals Follow-up Study wurden 18 225 männliche, initial kardiovaskulär gesunde Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht. Dabei ergab sich bei Vitamin-D-Mangel ein mehr als doppelt so hohes relatives Risiko für einen Herzinfarkt, selbst nach Adjustierung bezüglich weiterer bekannter Risikofaktoren wie Rauchen, erhöhtem Body-Mass-Index (BMI), geringer körperlicher Betätigung, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, familiärer Disposition und Dyslipoproteinämie [17]. Trotz dieser Korrelation erscheint die Frage wichtig, ob Vitamin D lediglich einen prognostischen Faktor im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens darstellt oder ob ein Vitamin-D-Mangel als unabhängiger Risikofaktor zu werten ist. Endpunktstudien, die eine aussagekräftige Risikoabschätzung unter Supplementierung von Vitamin D liefern könnten, fehlen bislang.

In eine randomisierte, doppelblinde Studie wurden 2 686 Patienten eingeschlossen, die entweder 100 000 I. E. orales Vitamin D₃ oder ein entsprechendes Plazebo alle vier Monate über einen Zeitraum von fünf Jahren erhielten. Primäres Ziel der Studie war es, das Auftreten von Knochenbrüchen zu vergleichen. Ein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität oder der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen wurde nicht festgestellt [57].

In einer anderen Studie erhielten 200 übergewichtige Teilnehmer eines Gewichtsreduktionsprogramms täglich 83 µg Vitamin D oder Plazebo über einen Zeitraum von 12 Monaten. Unabhängig vom Gewichtsverlust ließ sich im Vitamin-D-Arm eine Reduktion kardiovaskulärer Risikomarker wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), Parathormon und Triglyceride feststellen, wobei gleichzeitig die LDL-Konzentration stieg [63].

In der groß angelegten Women's Health Initiative Study erhielten 36 282 Frauen in der Postmenopause randomisiert entweder zweimal täglich eine Kombination aus 500 mg Calciumcarbonat und 200 I. E. Vitamin D oder Plazebo. Während der Beobachtungsphase von sieben Jahren zeigte sich weder ein Unterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos noch hinsichtlich der gesamten gesundheitlichen Situation [24].

► Ein Vitamin-D-Mangel scheint mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu korrelieren. Eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D führt aber offenbar nicht zu einer kardiovaskulären Verbesserung. Groß angelegte randomisierte Interventionsstudien fehlen allerdings bislang. ◀◀

Tab. 1. Übersicht über die Datenlage zum Einfluss von Vitaminen und anderen Nahrungsergänzungsmitteln auf das kardiovaskuläre Risiko

Quelle	Studien- typ	Fallzahl, Kriterien	Anteil Frauen [%]	Alter [Jahre]	Dauer	Dosierung	Ergebnisse
Vitamin A							
Hennekens et al., 1996 [20]	IS r, db, pk	22 071	0	40–84	12 Jahre	β-Carotin 50 mg alle 2 Tage	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamt mortalität
Rapola et al., 1997 [38]	IS r, db, pk	1 862 Raucher Z. n. MI	0	60	5,3 Jahre	β-Carotin 20 mg/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse; signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität bei Einnahme von β-Carotin
Women's Health Study, 1999 [28]	IS r, db, pk	19 939	100	≥45	4,1 Jahre	β-Carotin 50 mg/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität
Vivekananthan et al., 2003 [58]	MA	131 551 6 aus 8 Studien, je ≥ 1 000	38	20–84	2,1– 12,0 Jahre	β-Carotin 15–50 mg 4-mal/Tag	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Einnahme von β-Carotin (3,4 % vs. 3,1 %)
Vitamin C							
WACS-Studie, 2007 [7]	IS r, db, pk	8 171 Risiko für KVE	100	61	9,4 Jahre	Ascorbinsäure 500 mg/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, kardiovaskulär bedingter Tod)
Physicians' Health Study II, 2008 [46]	IS r, db, pk	14 641	0	64	8 Jahre	Vitamin C 500 mg/ Tag oder Vitamin C + E 400 I. E. jeden 2. Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse
Vitamin E							
Nurses Health Study, 1993 [50]	BS	87 245 Heilberufe	100	50	8 Jahre	–	100 I. E./Tag für ≥ 2 Jahre: absolute Risikoreduktion für nichttödlichen Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität von 0,085 % auf 0,052 % > 100 I. E./Tag: kein zusätzlicher Nutzen
Rimm et al., 1993 [40]	BS	39 910 Heilberufe	0	54	4 Jahre	–	100 I. E./Tag für ≥ 2 Jahre: relative Risikoreduktion für KHK um 37 % > 100 I. E./Tag: kein zusätzlicher Nutzen
CHAOS-Studie, 1996 [51]	IS r, db, pk	2 002 KHK	15,6	62	510 Tage	α-Tocopherol 400–800 I. E./Tag	Einnahme für ≥ 1 Jahr: absolute Risikoreduktion von 6,62 % auf 3,96 % für den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt; kein Unterschied in der Mortalität
Heart Protection Study, 2002 [2]	IS r, db, pk	20 536	25	70 % ≤ 65	5 Jahre	Vitamin E 600 mg/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamt mortalität
Physicians' Health Study II, 2008 [46]	IS r, db, pk	3 659	0	64	8 Jahre	Vitamin E 400 I. E. jeden 2. Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse
HOPE-TOO, 2005 [31]	IS r, db, pk	3 994 KHK oder DM II	27	66	7 Jahre	Vitamin E 400 I. E./Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingter Tod); absolute Risikosteigerung für Herzinsuffizienz von 12,6 % auf 14,7 % (p=0,007) und dadurch bedingte Hospitalisierung von 4,2 % auf 5,8 % (p=0,002)
Vitamin B₆, B₉, B₁₂							
BUPA Studie, 1998 [59]	BS	21 520	0	–	–	–	Erhöhte Mortalität durch ischämische Kardiomyopathie bei erhöhten Homocystein-Serumkonzentrationen
Bonaa et al., 2006 [6]	IS r, db, pk	3 749 Z. n. MI	26	63	40 Monate	Folsäure 0,8 mg/Tag, Vitamin B ₁₂ 0,4 mg/Tag, Vitamin B ₆ 40 mg/Tag	Gruppe 1: Folsäure + Vit. B ₁₂ + Vit. B ₆ ; Gruppe 2: Folsäure + Vit. B ₁₂ ; Gruppe 3: Vit. B ₆ Gruppe 1+2: Homocysteinspiegel ↓; alle Gruppen: keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse; Gruppe 1: nicht signifikante Erhöhung des relativen Risikos für ein weiteres Ereignis um 22 % (p=0,05)

Tab. 1. (Fortsetzung)

Quelle	Studien- typ	Fallzahl, Kriterien	Anteil Frauen [%]	Alter [Jahre]	Dauer	Dosierung	Ergebnisse
HOPE-2, 2006 [32]	IS r, db, pk	5 522 KVE	28	69	5 Jahre	Folsäure 2,5 mg/Tag, Vitamin B ₁₂ 1 mg/Tag, Vitamin B ₆ 50 mg/Tag	Kein sekundärprophylaktischer Effekt; mehr Patienten der aktiv behandelten Gruppe wurden wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert
Vitamin D							
Thomas et al., 1998 [54]	BS	290	47,6	62	Einzelne Stichprobe	–	57 % Vitamin-D-Defizit, davon 22 % schwer
Framingham- Offspring-Studie, 2008 [60]	BS	1 739	55	59	5,4 Jahre	–	Initiales Vitamin-D-Defizit: Risikoerhöhung für kardiovas- kuläres Erstereignis um 62 %
Health Profes- sionals Follow-up Study, 2008 [17]	BS	18 225	0	64	10 Jahre	–	Vitamin-D-Defizit: > 2-fach erhöhtes Risiko für Myokard- infarkt
Trivedi et al., 2003 [57]	IS r, db, pk	2 686	24,1	75	5 Jahre	Vitamin D 100 000 I. E. alle 4 Monate	Keine Risikoreduktion in Bezug auf Gesamtmortalität oder Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen
Zittermann et al., 2009 [63]	IS r, db, pk	200 BMI > 27	69	48	12 Mo- nate	Vitamin D 83 µg/Tag	↓: Tumornekrosefaktor alpha, Parathormon, Triglyceride ↑: LDL-Konzentration
Women's Health Initiative Study, 2007 [24]	IS r, db, pk	36 282 Postmeno- pause	100	62	7 Jahre	Vitamin D 200 I. E. 2-mal/Tag, Calcium 500 mg 2-mal/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen oder Gesamtgesundheitszustand
Selen							
Salvini et al., 1995 [42]	BS	502	0	40–84	Einzelne Blutent- nahme	–	Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Selen- plasmaspiegel bei Patienten mit oder ohne Myokard- infarkt
Stranges et al., 2006 [52]	IS r, db, pk	1 004	29	62	7,6 Jahre	200 µg	Keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse
Coenzym Q10							
Watson et al., 1999 [61]	IS r, db, pk, co	30 LVEF < 35 %	13	55	3 Monate	100 mg/Tag	Kein Unterschied in Bezug auf LVEF, Hämodynamik, Lebensqualität
Khatta et al., 2000 [26]	IS r, db, pk	46, LVEF < 40 %	15	67	6 Monate	200 mg/Tag	Kein Unterschied in Bezug auf LVEF, Sauerstoffverbrauch, Leistungsfähigkeit
Omega 3							
GISSI-Studie, 1999 [1]	IS r, pk	2 836 Z. n. MI	15	59	3,5 Jahre	850–882 mg/Tag EPA und DHA	Absolute Risikoreduktion in Bezug auf kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nichttödlichem Myo- kardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall von 14,6 % auf 12,3 % (p=0,023); absolute Risikoreduktion in Bezug auf kombinierten End- punkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall von 11,4 % auf 9,2 % (p=0,008)
Omega-Studie, 2010 [39]	IS r, db, pk	3 851 Z. n. MI	25,6	64	1 Jahr	EPA 460 mg/Tag, DHA 380 mg/Tag	Keine Risikoreduktion in Bezug auf das Auftreten eines plötzlichen Herztodes

IS: Interventionsstudie; MA: Metaanalyse; BS: Beobachtungsstudie; r: randomisiert; db: doppelblind; pk: Plazebo-kontrolliert; co: crossover; KHK: koronare Herzkrank-
heit; DM: Diabetes mellitus; MI: Myokardinfarkt; KVE: kardiovaskuläre Erkrankungen; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LDL: Low-density-Lipoprotein; BMI:
Body-Mass-Index; EPA: Eicosapentaensäure; DHA: Docosahexaensäure

Sonstige Nahrungsergänzungsmittel

Selen

Neben der in der Bevölkerung weit verbreiteten Vorstellung, dass durch die Substitution von Vitaminen das kardiovaskuläre Risiko positiv beeinflusst werden könne, besitzen auch andere Nahrungsergänzungsmittel den Ruf, einen protektiven oder präventiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zu haben. Dazu zählt beispielsweise das Spurenelement Selen (Abb. 6). Sein mögliches kardiovaskulär protektives Potenzial beruht auf der Tatsache, dass es essenziell für die Synthese der Aminosäure Selenocystein ist, die sich im aktiven Zentrum der Gluthathionperoxidase befindet. Damit nimmt Selen eine wichtige Rolle im Schutz der Zellmembranen vor oxidativer Zerstörung ein [21].

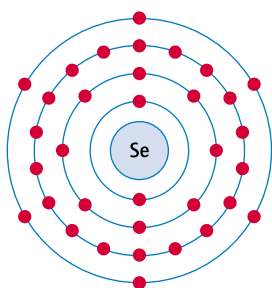


Abb. 6. Selen

Ein Selenmangel kann mitbestimmende Ursache der Keshan-Krankheit sein, einer juvenilen Kardiomyopathie, die allerdings nur in Ländern mit extremer Selenunterversorgung wie Nordkorea oder Nordostchina beobachtet wird [37]. In anderen Ländern wie den USA konnte bisher kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Herzinfarkts und einer niedrigen Selenkonzentration im Blut festgestellt werden. So wurde die Selenkonzentration im Plasma bei 251 Patienten mit Herzinfarkt mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die mittleren Plasmakonzentrationen lagen bei den Infarkt-Patienten bei 114,4 ng/g gegenüber 113,2 ng/g in der Kontrollgruppe ($p=0,35$) (Tab. 1) [42].

In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 200 µg Selen über einen Beobachtungszeitraum von 7,6 Jahren bei 504 Personen ohne kardiovaskuläre Vorgeschichte gegenüber 500 Personen im Kontrollarm nicht zu einer Risikoverminderung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse führte. Demnach ist eine Substitution von Selen nicht zur Primärprävention geeignet [52]. Hinzu kommt, dass die therapeutische Breite von Selen sehr klein ist. So kam es häufig zu Intoxikationen, die sich vor allem symptomatisch durch Diarrhö, Müdigkeit, Haarausfall, Gelenkschmerzen, Nagelbrüchigkeit und Übelkeit zeigten [34].

► Obgleich eine extreme Selenmangelversorgung mit der Entstehung bestimmter kardialer Erkrankungen assoziiert ist, reduziert eine Selensupplementierung in unseren Breiten das kardiovaskuläre Risiko nicht. Vielmehr besteht bei Überdosierung die Gefahr für Intoxikationserscheinungen. ◀

Coenzym Q10

Coenzym Q10 (Abb. 7) ist ein vitaminähnliches, fettlösliches Chinon-Derivat, das als Elektronen- und Protonenüberträger während der oxidativen Phosphorylierung eine wichtige Rolle als Coenzym spielt. Es ist in den Mitochondrien von Herz, Gehirn, Leber und Nieren zu finden und besitzt antioxidative und membranstabilisierende Eigenschaften [30, 49]. Coenzym Q10 ist in vielen Lebensmitteln wie Fleisch und Öl enthalten, wird aber größtenteils vom Körper selbst aus Tyrosin und Mevalonsäure synthetisiert [62].

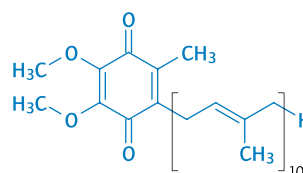


Abb. 7. Coenzym Q10

Bereits im Jahr 1976 konnte gezeigt werden, dass die Serum- und Gewebekonzentrationen von Coenzym Q10 bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz erniedrigt sind [25]. Auch das Ausmaß des Mangels scheint mit der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF), der Mortalität und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz zu korrelieren [49]. Diese Erkenntnis führte zur Durchführung einer Vielzahl von Studien, die einen positiven Effekt durch die Substitution von Coenzym Q10 zeigen sollten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden kontrovers diskutiert; kritisiert wurden insbesondere die geringen Patientenzahlen, die niedrigen Zielbereiche für die Coenzym-Q10-Serumspiegel und die kurze Einnahmedauer [49].

Eine randomisierte Studie mit 30 Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie zeigte bei einer dreimonatigen oralen Einnahme von Coenzym Q10 keinen Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf die linksventrikuläre Pumpfunktion, die Hämodynamik oder die Lebensqualität (Tab. 1) [61].

In einer weiteren Studie, in der 46 herzinsuffiziente Patienten mit einem NYHA-Stadium III oder IV und einer linksventrikulären Pumpfunktion von unter 40% untersucht wurden, führte die Einnahme ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Pumpfunktion, des Sauerstoffverbrauchs oder der körperlichen Leistungsfähigkeit [26] (Tab. 1). Schwerwiegende Nebenwirkungen oder toxische Effekte schienen aber durch die Gabe von Coenzym Q10 in Dosierungen von 60 bis 300 mg/Tag nicht aufzutreten [49].

► Coenzym Q10 scheint in der Anwendung sicher zu sein, zeigt bisher aber keine nachweisbaren Effekte in der Sekundärprävention und Therapie der manifesten Herzinsuffizienz. Es fehlen jedoch große randomisierte Interventionsstudien und Untersuchungen, die sich auch mit potenziell primärpräventiven Effekten einer Substitution mit Coenzym Q10 auseinandersetzen. ◀

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren, wie sie vor allem in Fischöl vorkommen, werden als weiterer Faktor in der kardiovaskulären Risikoreduzierung diskutiert. Diese Diskussion beruht

unter anderem auf der niedrigen Inzidenz kardiovaskulärer Todesursachen in der ethnischen Gruppe der in Grönland lebenden „Kalaallit“. Mögliche Erklärungen sind die Modifizierung von Natriumkanälen durch Omega-3-Fettsäuren sowie die Inhibierung der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$ und verschiedener Interleukine. Omega-3-Fettsäuren scheinen außerdem Einfluss auf den Parasympathikus zu nehmen und das Myokard vor ventrikulären Arrhythmien zu schützen [8]. Durch membranstabilisierende Effekte an Kardiomyozyten und die Modulation kardialer Aktionspotenziale durch Beeinflussung zahlreicher Ionenkanäle lässt sich von der Substituierung von Omega-3-Fettsäuren ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko erhoffen [12].

Neben Studien mit geringen Fallzahlen, die keine zuverlässigen Resultate erbrachten, zeigte die randomisierte, Placebo-kontrollierte GISSI (Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico)-Präventionsstudie erste verwertbare Ergebnisse. 2836 Patienten erhielten im Rahmen einer Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt über einen Zeitraum von 3,5 Jahren eine tägliche Dosis von 850 bis 882 mg Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) (Abb. 8), die zur Gruppe der Omega-3-Fettsäuren zählen. Die aktiv behandelte Gruppe zeigte ein signifikant niedrigeres Risiko für die beiden kombinierten Endpunkte: Es ergab sich eine relative Risikoreduktion um 15% in Bezug auf Gesamtmortalität, nichttödlichen Myokardinfarkt und nichttödlichen Schlaganfall (14,6% vs. 12,3%; $p=0,023$). Für den zweiten kombinierten Endpunkt, der sich aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammensetzte, ergab sich eine Senkung des relativen Risikos um 20% bei einer Reduktion des absoluten Risikos von 11,4% im Kontrollarm auf 9,2% in der Verum-Gruppe ($p=0,008$) (Tab. 1) [1].

Die Autoren der aktuelleren Omega-Studie kritisierten an der GISSI-Studie, dass diese nicht verblindet durchgeführt wurde und ein Großteil der Patienten nicht nach modernen Leitlinien versorgt worden sei. Dabei weisen sie vor allem auf die leitliniengerechte sofortige Revaskularisierung und die anschließende Gabe lipidsenkender Medikamente hin. Um die mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch die verschiedenen Behandlungsstandards hervorzuheben, wurden in der Omega-Studie 3851 Patienten beobachtet, die mit einer den aktuellen Leitlinien entsprechenden Therapie nach Herzinfarkt behandelt wurden. Während eines Zeitraums von einem Jahr wurde der Einfluss der täglichen

Gabe von 460 mg EPA und 380 mg DHA gegenüber Placebo verglichen. Dabei zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens des plötzlichen Herztodes [39].

Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung wird seitens der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfohlen, ihren Fischkonsum zu steigern, um somit einen hohen Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren zu sich zu nehmen. Eine extraphysiologische Nahrungsergänzung steht dabei nicht im Vordergrund. Vielmehr sollte auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden [11].

► Zwar zeigten frühere Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch Einnahme von Omega-3-Fettsäuren auch in Form von Nahrungsergänzungsmitteln einen positiven Effekt, durch neuere Studienergebnisse werden diese Empfehlungen jedoch infrage gestellt. ◀◀

Fazit

Eine präventive Nährstoffsubstitution ist trotz der positiven Effekte, die in reinen Beobachtungsstudien suggeriert werden, keine geeignete Maßnahme zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien lieferten enttäuschende Ergebnisse, die gegen eine Empfehlung zur therapeutischen Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln, sei es als Primär- oder auch Sekundärprävention, sprechen. Während die antioxidativen Vitamine A und C keine positiven Effekte in der Substitution zeigen, scheint die Supplementierung von Vitamin E sogar zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu führen. Auch die Vitamine B_6 , B_9 und B_{12} scheinen nicht für eine Senkung des kardiovaskulären Risikos zu sorgen. Für Vitamin D, ebenso wie für Coenzym Q10, werden die Studienergebnisse bisher kontrovers diskutiert und die Durchführung groß angelegter randomisierter Interventionsstudien wäre notwendig, um den Effekt einer Substitution besser beurteilen zu können. Eine Substitution mit Selen scheint nicht nur keinen positiven Effekt zu zeigen, sondern kann aufgrund der geringen therapeutischen Breite zu symptomatischen Intoxikationen führen. Lediglich durch Substitution mit Omega-3-Fettsäuren konnte in der Vergangenheit das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse positiv beeinflusst werden. Jedoch werden auch diese Ergebnisse aufgrund kontrovers diskutierter Mängel in der Studiendurchführung infrage gestellt.

Grundsätzlich ist eine Mangelversorgung mit Vitaminen und anderen Nährstoffen zu vermeiden. Eine ausgeglichene regelmäßige Zufuhr sollte viel eher durch eine ausgewogene Ernährung als mittels einer gezielten Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln erreicht werden. Im Fokus von primärpräventiven Maßnahmen sollten nach wie vor die klassischen Risikofaktoren und deren Vermeidung stehen. Darüber hinaus lieferten die Studien auch enttäuschende Ergebnisse hinsichtlich der Sekundärprävention. Hauptschwerpunkt der Therapie nach Erstereignis bleiben daher die medikamentöse und die durch Lebensstiländerung mögliche Reduktion wichtiger Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie.

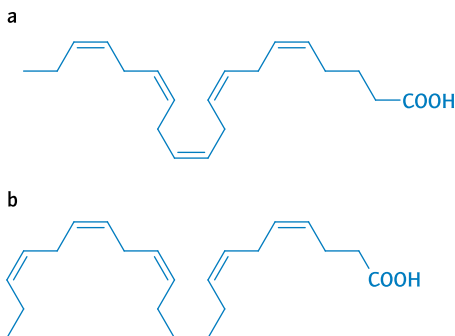


Abb. 8. Omega-3-Fettsäuren
a) Eicosapentaensäure (EPA); b) Docosahexaensäure (DHA)

Vitamins and nutritional supplements for prevention of cardiovascular events

Today cardiovascular diseases are the main cause of mortality and morbidity in industrialised countries. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. Lipoprotein particles may be modified by oxidation and be internalized by macrophages. Accumulation of lipids induces the formation of foam cells and the development of fatty streaks. Vitamins and other nutritional supplements are thought to prevent cardiovascular events by influencing and modifying the early development of atherosclerotic lesions through their antioxidativ or other protective mechanisms. In summary, observational studies suggest an inverse correlation between the dietary intake of vitamins and other supplements and the incidence of cardiovascular events. In contrast, most prospective, randomized, controlled trials failed to show a beneficial effect of nutritional supplements in primary and secondary prevention.

Key words: Vitamins, cardiovascular morbidity, coronary artery disease, prevention

Interessenkonflikte

Es bestehen keine Interessenkonflikte für alle beteiligten Autoren.

Literatur

- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–55.
- MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23–33.
- Agarwal M, Phan A, Willix R, Barber M, et al. Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011 Feb 8, doi: 10.1177/1074248410390214.
- Beitz R, Mensink GB, Fischer B, Thamm M. Vitamins – dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:539–45.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605–13.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578–88.
- Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610–8.
- Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:351–62.
- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408–16.
- Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, Striegl G, et al. Effect of oral supplementation with D-alpha-tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoproteins and resistance to oxidation. *J Lipid Res* 1991;32:1325–32.
- Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Version 1.11. März 2011.
- Er F, Erdmann E. Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Omega-3-Fettsäuren und Vitaminen? *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:1159–60.
- Frei B. Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: role of low-density lipoprotein oxidation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35:83–98.
- Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994;97:5S–13S; discussion 22S–8S.
- Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Br Med J* 1995;310:1563–6.
- Galle J. Atherosclerosis and arteriitis: implications for therapy of cardiovascular disease. *Herz* 2004;29:4–11.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174–80.
- Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912–6.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–8.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145–9.
- Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999;99:836–43.
- Hoppe UC, Erdmann E. Cardiology – What is new? *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:1540–2.
- Hornig B. Vitamins, antioxidants and endothelial function in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:401–9.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846–54.
- Ishiyama T, Morita Y, Toyama S, Yamagami T, et al. A clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure. *Jpn Heart J* 1976;17:32–42.
- Khatta M, Alexander BS, Krichen CM, Fisher ML, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000;132:636–40.
- Kleine-Gunk B. Die vergessenen Vitamine Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ zur Senkung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos. *Blickpunkt der Mann* 2003;4:38–40.
- Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2102–6.
- Lengfelder W. Antioxidative vitamins: prevention of cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:1014–7.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition* 2010;26:250–4.
- Lonn E, Yusuf S, Sheridan P, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338–47.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567–77.
- Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, Whelton PK. Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2000;72:139–45.
- MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med* 2010;170:256–61.
- Mertens PR. Vitamin D und vaskuläre Kalzifikation – Progression oder Prävention? *MedReview* 2009;13:13–4.
- Meydani M. Vitamin E and atherosclerosis: beyond prevention of LDL oxidation. *J Nutr* 2001;131:366S–8S.
- Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:42–7.
- Rapola J, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen J, et al. Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715–20.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–9.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450–6.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- Salvini S, Hennekens CH, Morris JS, Willett WC, et al. Plasma levels of the antioxidant selenium and risk of myocardial infarction among U.S. physicians. *Am J Cardiol* 1995;76:1218–21.
- Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther* 2010;17:e56–65.
- Schiffrin EL. Antioxidants in hypertension and cardiovascular disease. *Mol Interv* 2010;10:354–62.
- Schroder S. Is the supplementation with antioxidants effective in the treatment of atherosclerosis? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:321–6.
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2123–33.
- Sevanian A, Hwang J, Hodis H, Cazzolato G, et al. Contribution of an in vivo oxidized LDL to LDL oxidation and its association with dense LDL subpopulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:784–93.
- Shekelle P, Morton S, Hardy ML. Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003;83:1–3.
- Soukoulis V, Dihl JB, Sole M, Anker SD, et al. Micronutrient deficiencies an unmet need in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1660–73.

50. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444–9.
51. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781–6.
52. Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, et al. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol* 2006;163:694–9.
53. Strasser RH. Stellenwert der Homocysteinreduktion bei der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Internist* 2007;48:327–9.
54. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–83.
55. Traber MG, Packer L. Vitamin E: beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr* 1995;62(Suppl 6):1501S–9S.
56. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189–99.
57. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003;326:469.
58. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–23.
59. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:862–7.
60. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
61. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, et al. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1549–52.
62. Weber C, Bysted A, Holmer G. Coenzyme Q10 in the diet-daily intake and relative bioavailability. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S251–4.
63. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1321–7.

— Bücherforum —

Pharmakokinetik kompakt

Grundlagen und Praxisrelevanz

Von Hartmut Derendorf, Thomas Gramatté, Hans Günter Schäfer und Alexander Staab. 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011. XIV, 378 Seiten, 196 farbige Abbildungen, 29 Tabellen. Kartiert. 49,90 Euro.

Die Pharmakokinetik wird oft als die „Lehre vom Schicksal der Arzneistoffe im Organismus“ beschrieben. Das Verhalten der zahlreichen, therapeutisch verwendeten Substanzen unterscheidet sich bekanntlich erheblich. Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination lassen sich bei jedem Pharmakon als charakteristische, individuelle Eigenschaften beschreiben. Dank der Fortschritte im analytischen Bereich ist heute die Gewinnung detaillierter Kenntnisse darüber bei jedem Arzneistoff möglich. In der neuen, komplett überarbeiteten Auflage des Buchs „Pharmakokinetik kompakt“ beschreiben die Autoren die faszinierende Welt der Pharmakokinetik nicht nur aus kompetenter wissenschaftlicher Sicht,

sondern vor allem mit einem deutlichen Fokus auf die Alltagsprobleme des Apothekers oder Arztes. Dies wird im Untertitel der Monographie – „Grundlagen und Praxisrelevanz“ – deutlich. Derendorf und seine Mitautoren verstehen es vorbildlich, die teilweise als „trocken“ empfundenen Inhalte der Pharmakokinetik zur Klärung häufiger Fragen beim Umgang mit Arzneimitteln anzuwenden. So erschließt sich dieses Buch hauptsächlich als Quelle für Informationen zur Bioäquivalenz, Bioverfügbarkeit und Populationspharmakokinetik sowie zum Drug-Level-Monitoring mit zahlreichen Praxisbeispielen. Den individuellen Einflüssen auf die Pharmakokinetik ist ein eigenes sehr gelungenes Kapitel gewidmet. Hier werden die Probleme, die sich aus der intra- und interindividuellen Variabilität ergeben, deutlich gemacht. Die Bedeutung von Körpergewicht, Lebensalter und Geschlecht wird ausführlich anhand von Beispielen diskutiert. Merksätze sind optisch hervorgehoben und weisen beispielsweise auf genetisch regulierte Polymorphismen im Metabolismus hin.



Der interessierte Leser findet zudem ein Kapitel zur Strategie bei der Untersuchung pharmakokinetischer Eigenschaften von Arzneimitteln. Insgesamt stellt dieses Buch eine wichtige Bereicherung für das Regal mit Fachbüchern in jeder Apotheke und Praxis dar. Gerade in Zeiten der Informationsflut im Internet ist es bedeutsam, eine valide Quelle an praxisbezogenen Informationen über Arzneimittel zur Hand zu haben, die von renommierten Autoren zusammengestellt wurden.

Prof. Dr. Ralf Stahlmann,
Berlin

Vitamine zur kardiovaskulären Prävention

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur Atherosklerose ist falsch?

- A Atherosklerose ist eine wichtige Ursache für kardiovaskuläre Ereignisse
- B Ein häufiger Auslöser für die Atherosklerose sind glykosylierte Proteine (AGE-Proteine)
- C Oxidiertes LDL (oxLDL) kann eine Endotheldysfunktion verursachen
- D Die verminderte Aktivität von Stickstoffmonoxid spielt bei der Pathogenese der Atherosklerose eine Rolle

2. Welche der folgenden Aussagen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist nicht richtig?

- A Randomisierte, kontrollierte Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln lieferten enttäuschende Resultate
- B Vitamine erwiesen sich in Beobachtungsstudien als wichtige Säule in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
- C Besonders wichtig ist die Vermeidung klassischer Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes mellitus
- D Einem Vitamin- und Mikronährstoffmangel sollte durch ausgewogene Ernährung vorgebeugt werden

3. Welche der folgenden Feststellungen zu Vitamin A ist zutreffend?

- A Seit den 1950er Jahren macht man sich die kardiopräventive Wirkung von Karottensaft bei Älteren zunutze
- B Durch die langfristige Supplementation mit Vitamin A lösen sich atherosklerotische Plaques wieder auf
- C Wichtigste Vorstufe ist Beta-Carotin, das im menschlichen Körper zur aktiven Form umgewandelt wird
- D Eine kardioprotektive Wirkung ist schon mit niedrigen Vitamin-A-Dosen zu erreichen

4. Vitamin C – welche Eigenschaft hat es nicht?

- A Es ist ein potentes Reduktionsmittel bei einer Vielzahl physiologischer Mechanismen
- B Es hat zahlreiche positive Effekte auf das Immunsystem
- C Eine Mangelversorgung kann Krebserkrankungen fördern
- D Über einen längeren Zeitraum supplementiertes Vitamin C senkt die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

5. Vitamin E – welche Aussage ist richtig?

- A Vitamin E ist u. a. in Fleisch und grünem Gemüse enthalten
- B Kardioprotektive Effekte sind nur durch eine hochdosierte Vitamin-E-Supplementation zu erzielen
- C In der Nurses Health Study erbrachte die Gabe von mehr als 100 I.E. Vitamin E/Tag einen zusätzlichen Nutzen
- D In der HOPE-TOO-Studie ergab sich eine protektive Wirkung gegenüber der Herzinsuffizienz

6. Homocystein/Vitamin B₆, B₉ und B₁₂ – was ist falsch?

- A Ein erhöhter Homocysteinspiegel ist ein wichtiger Risikofaktor in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen
- B Ein Mangel von Vitamin B₆, B₉ und B₁₂ führt zu erhöhten Homocysteinspiegeln

- C Die Supplementation der Vitamine B₆, B₉ und/oder B₁₂ stimuliert die IgG-Antikörperbildung gegen Homocystein
- D Eine Vitamin-B-Supplementation reduziert das kardiovaskuläre Risiko nicht

7. Welche Feststellung zu Vitamin D ist falsch?

- A Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel sind hoher Kaffeeconsum und/oder NSAR-Langzeiteinnahme
- B Die präventiven Effekte von Vitamin D erstrecken sich auch auf Erkrankungen außerhalb des Skelettsystems
- C Vitamin-D-Mangel scheint mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einherzugehen
- D Große randomisierte Interventionsstudien zur kardiopräventiven Wirkung von Vitamin D fehlen bisher

8. Selen – welche Aussage ist zutreffend?

- A Erniedrigte Selenpiegel erhöhen über eine Aktivierung der Schilddrüsenhormonsynthese das Herzinfarktrisiko
- B Eine Substitution über einen Zeitraum von 7 Jahren senkt nachweislich das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko
- C Die therapeutische Breite von Selen ist klein
- D Häufige Zeichen einer Selenintoxikation sind Verwirrtheit und Gedächtnisverlust

9. Welche Aussage zum Coenzym Q10 ist falsch?

- A Coenzym Q10 wird größtenteils vom Körper selbst aus Tyrosin und Mevalonsäure synthetisiert
- B Es sollten nicht mehr als 100 mg/d eingenommen werden
- C Bisher liegen nur Ergebnisse aus klinischen Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen vor
- D In der Sekundärprävention und Therapie der manifesten Herzinsuffizienz wurden damit bisher keine Effekte erzielt

10. Studien zur kardiovaskulären Prävention mit Omega-3-Fettsäuren – was stimmt nicht?

- A In der GISSI-Studie ergab sich bei Patienten nach Myokardinfarkt ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko
- B GISSI-Studie: Ein Kritikpunkt war die fehlende Verblindung
- C In der Omega-Studie unterschieden sich Verum und Placebo nicht hinsichtlich der Inzidenz des plötzlichen Herztods
- D Omega-Fish-Studie: Der Verzehr von ≥ 60 g fetthaltigem Seefisch/d war der Einnahme von 900 mg Omega-3-Fettsäuren/d überlegen

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 5/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Vitamine zur kardiovaskulären Prävention

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 Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–15.1.2012) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

teilung eines Fortbildungszertifikats 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.

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. Juli 2011 bis

15. August 2011)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. August 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	☐	☐	☐	☐

— Bücherforum —

Statistik und Aufbereitung klinischer Daten

Von Dirk Stengel, Mohit Bhandari und Beate Hanson. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 160 Seiten, 60 Abbildungen. Kartoniert. 49,95 Euro.

Das Buch wurde von insgesamt zwölf Autoren aus dem deutsch- und englischsprachigen Raum geschrieben, die zum größten Teil Orthopäden und Unfallchirurgen sind. Die einzelnen Kapitel wurden in der Regel gemeinsam von einem Autor aus dem (unfall-)chirurgischen oder orthopädisch-klinischen Bereich und einem in den Bereichen Epidemiologie und/oder Statistik/Biometrie tätigen Autor verfasst.

Das Buch soll kein Lehrbuch sein, sondern als Anleitung in der klinischen Forschung Verwendung finden. Der Einsatz zielt dabei insbesondere auf die Planungsphase einer klinischen Studie ab.

In den Kapiteln 1, 2 und 3 werden überwiegend Grundlagen der Statistik beschrieben. Die Kapitel 4, 5 und 6 enthalten Anleitungen und Tipps zur Erstellung einer Datenbank sowie zur Analyse und zur grafischen Darstellung von Daten.

In Kapitel 1 „Über Zahlen“ werden einige statistische Grundbegriffe wie Median, Mittelwert, Odds-Ratio, relatives Risiko oder Number needed to treat (NNT) erläutert, was zum Auffrischen der Kenntnisse aus dem Studium per se nicht schlecht ist. Leider werden nicht alle Begriffe schlüssig und umfassend erklärt (z. B. S. 16: Raten vs. Risiken).

Kapitel 2 „Fehler und Unsicherheiten“ beginnt leider gleich mit einem falsch zugeordneten Bild. Auch in diesem Kapitel werden Grundbegriffe erläutert. In Bezug auf mögliche Fehlerquellen und deren Vermeidung bzw. Beschreibung werden die Begriffe Genauigkeit, Präzision, Bias, Randomisierung, Fehlerarten, Standardabweichung und -fehler sowie Konfidenzintervalle erklärt. Abgesehen von einigen Hilfestellungen, die dem Verständnis dienen, sind die Erläuterungen zu ausschweifend und der Inhalt wird nicht auf den Punkt gebracht. Ob-

wohl in dem Buch ansonsten bewusst darauf verzichtet wird, werden zur Berechnung der Konfidenzintervalle Formeln aufgeführt, die leider in keinsten Weise den zuvor eigentlich verständlichen Text unterstützen. Auf die Begriffe Sensitivität und Spezifität wird erstaunlicherweise überhaupt nicht eingegangen.

In Kapitel 3 „Auswahl des Outcomes“ werden die Begriffe Validität, Reliabilität und Responsivität zufriedenstellend erläutert. Die darauffolgenden Erklärungen für die Messung und Beschreibung des Outcomes ufern jedoch wieder unverhältnismäßig aus, die Ansichten und Aussagen zur Anwendung von Fragebögen sind wenig schematisch und redundant.

In den Kapiteln 4, 5 und 6 beschäftigen sich die Autoren mit den Grundlagen zur Erstellung einer Datenbank, der Datenanalyse mit kurzer Beschreibung der geeigneten statistischen Tests und der grafischen Darstellung von Daten.

Nach der äußerst mühsamen Lektüre der ersten drei Kapitel, lassen sich die Kapitel 4, 5 und 6 zügig lesen. Abgesehen von mäßig gut formulierten und inhaltsleeren Einführungen sind die Inhalte sinnvoll gewählt und übersichtlich dargestellt. Die Erläuterungen sind meist kurz und prägnant, die darin enthaltenen Anleitungen sind in der Praxis umsetzbar, die Tipps unmittelbar anwendbar und wertvolle Hilfestellung.

Im Glossar werden einige Schlagworte verständlich erläutert. Viele Begriffe werden jedoch – zum Teil in Schachtelsätzen – wenig zielgerichtet erklärt, was mitunter ein mehrfaches Stirnrunzeln verursacht („Assoziation – Zwei Variablen sind assoziiert, wenn ein Teil der Variabilität der einen Variablen einen Teil der Variabilität der anderen Variablen erklären kann...“). Den Autoren ist es vor allem in den ersten drei Kapiteln nur selten gelungen, die Beispiele zu abstrahieren, wodurch der Inhalt unnötig verkompliziert wird und nur mühsam übertragbar ist.

Einige Abbildungen und Tabellen sind sehr gut gewählt, andere wiederum sind für das Verständnis des Textes



komplett überflüssig oder aufgrund unübersichtlicher Darstellung enorm zeitintensiv.

Insgesamt erscheinen die Kapitel wenig einheitlich, was sicherlich auf die Vielzahl von Autoren zurückzuführen ist (Warum braucht es zur Erklärung von Basics 12 Autoren?). Umständliche Formulierungen können möglicherweise auf die (Rück-?) Übersetzung aus dem Englischen zurückgeführt werden.

Leider wird die im Vorwort genannte Hoffnung der Herausgeber, ein ansprechendes, leicht zu lesendes Buch mit Hilfestellung zur Verbesserung der Studienplanung und -auswertung vorgelegt zu haben, zumindest in den ersten Kapiteln nicht erfüllt. Lediglich die letzten Kapitel geben praktisch umsetzbare Tipps. Die Lektüre führt zu wenig Erkenntnisgewinn in Anbetracht der investierten Zeit. Zwar kann das Buch hilfreich sein, um sich das im Studium Erlernte vor der Kontaktaufnahme mit dem Statistiker wieder zu vergegenwärtigen, für diesen Zweck ist es aber mit 49,95 Euro entschieden zu teuer.

Somit ist die Umsetzung der an sich sehr guten Idee, die Themen aus Sicht des klinisch tätigen Arztes und des Statistikers gemeinsam anzugehen, bis auf einige Ausnahmen leider nicht gelungen.

Dr. Eva Neunhoffer,
Tübingen

Therapiehinweise

Intensivpatienten

Rivastigmin für die Therapie des Deliriums ungeeignet

Obwohl der Einsatz eines Cholinesterasehemmers beim Delirium biologisch plausibel erscheint, musste eine Studie in den Niederlanden wegen erhöhter Sterblichkeit in der Rivastigmin-Gruppe vorzeitig beendet werden.

Das Delirium ist ein akutes Psychosyndrom mit Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung und des Denkens. Bei der Entstehung spielt eine gestörte cholinerge Neurotransmission eine wichtige Rolle. Auf der Basis eines Dopaminüberschusses als Auslöser deliranter Zustände werden deshalb standardmäßig Antipsychotika („Neuroleptika“) wie Haloperidol therapeutisch eingesetzt. Andererseits ist bei Patienten mit Delirium die anticholinerge Aktivität im Serum erhöht, was auf einen Acetylcholinmangel hinweist, der mit Cholinesterasehemmern zu behandeln wäre. Tatsächlich konnte in einzelnen Fallstudien bei älteren Menschen niedrig dosiertes Rivastigmin (Exelon®) die Symptome des Deliriums beheben. Jetzt wurde in den Niederlanden zwischen November 2008 und Januar 2010 eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie durchgeführt, bei der die Wirkung von Rivastigmin auf

das Delirium kritisch Kranker untersucht wurde. Auf sechs Intensivstationen bekamen Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren (im Mittel nahe 70 Jahre) zusätzlich zur üblichen Haloperidol-Behandlung Rivastigmin oder Placebo. Rivastigmin wurde als 0,2%ige Tropflösung oral verabreicht. Die Dosis wurde, beginnend mit zweimal täglich 1,5 mg Rivastigmin, alle drei Tage stufenweise erhöht bis auf zweimal täglich 6 mg ab Tag 10. Primärer Endpunkt war die Dauer des Deliriums. Geplant war der Einschluss von 440 Patienten. Da aber schon nach Aufnahme von 104 Patienten in der Rivastigmin-Gruppe ein Trend zu erhöhter Sterblichkeit erkennbar war, empfahl das Studienkontrollgremium (DSMB, data safety and monitoring board), die Studie abzubrechen. In der Rivastigmin-Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt 12 von 54 Patienten (22%) gestorben, gegenüber 4 von 50 Patienten (8%) in der Placebo-Gruppe. Außerdem dauerte

das Delirium unter Rivastigmin länger als im Placebo-Arm (5 vs. 3 Tage). Die Autoren der Studienpublikation wollen zwar nicht ausschließen, dass der beobachtete Mortalitätsunterschied zufällig war, da aber jegliche Beweise für eine nützliche Wirkung von Rivastigmin fehlten, raten sie vom Einsatz des Medikaments zur Behandlung des Deliriums ab [1].

Nach Einschätzung der Kommentatorin ist das Delirium in der Intensivpflege ein sehr komplexes Krankheitsbild. So könnte die neurohormonale Transmission wie auch das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung individuell stark variieren. Die Wirksamkeit von Rivastigmin in den zugelassenen Indikationen sei jedoch von der Studie unberührt, da sich das Delirium kritisch kranker Patienten von demjenigen älterer Alzheimer-Patienten mit anderer kognitiver Ausgangsfunktion grundsätzlich unterscheidet [2].

Quellen

1. Van Eijk MMJ, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376:1829–37.
2. Skrobik Y. Delirium treatment: an unmet challenge. *Lancet* 2010;376:1805–6.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Kardiovaskuläres Risiko

LDL-Cholesterol je niedriger desto besser

In einer großen Metaanalyse mit 170 000 Patienten wurde untersucht, inwieweit eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterolverts auch eine bessere Risikoreduktion bewirkt. Die Ergebnisse sprechen für eine möglichst starke Absenkung des LDL-Cholesterols.

Mit derzeitigen Standardtherapien zur Senkung des LDL-Cholesterols (z.B. 20 bis 40 mg/Tag Simvastatin) lassen sich die LDL-Cholesterolverte in der Regel um ein Drittel absenken. Mit neueren Therapieregimen (z.B. 40 bis 80 mg/Tag Atorvastatin oder 10 bis 20 mg/Tag

Rosuvastatin) kann auch eine Halbierung erreicht werden. Bisher haben nicht alle Studien, in denen eine intensivere Therapie mit einer weniger intensiven Therapie verglichen wurde, eindeutig einen Nutzen gezeigt, daher wurde eine

große Metaanalyse durchgeführt. Ziel der Untersuchung war auch, zu prüfen, ob eine Absenkung des LDL-Cholesterols auf sehr niedrige Werte (<2,0 mmol/l) sinnvoll oder womöglich nachteilig ist.

Metaanalyse mit 170 000 Patienten

Eingeschlossen wurden Studien mit mindestens 1 000 Teilnehmern, in denen eine intensivere CSE-Hemmer-Therapie mit einer weniger intensiven Therapie verglichen wurde (5 Studien, 39 612 Teilnehmer) oder in denen eine Patientengruppe mit CSE-Hemmer-Therapie einer anderen Kontroll-

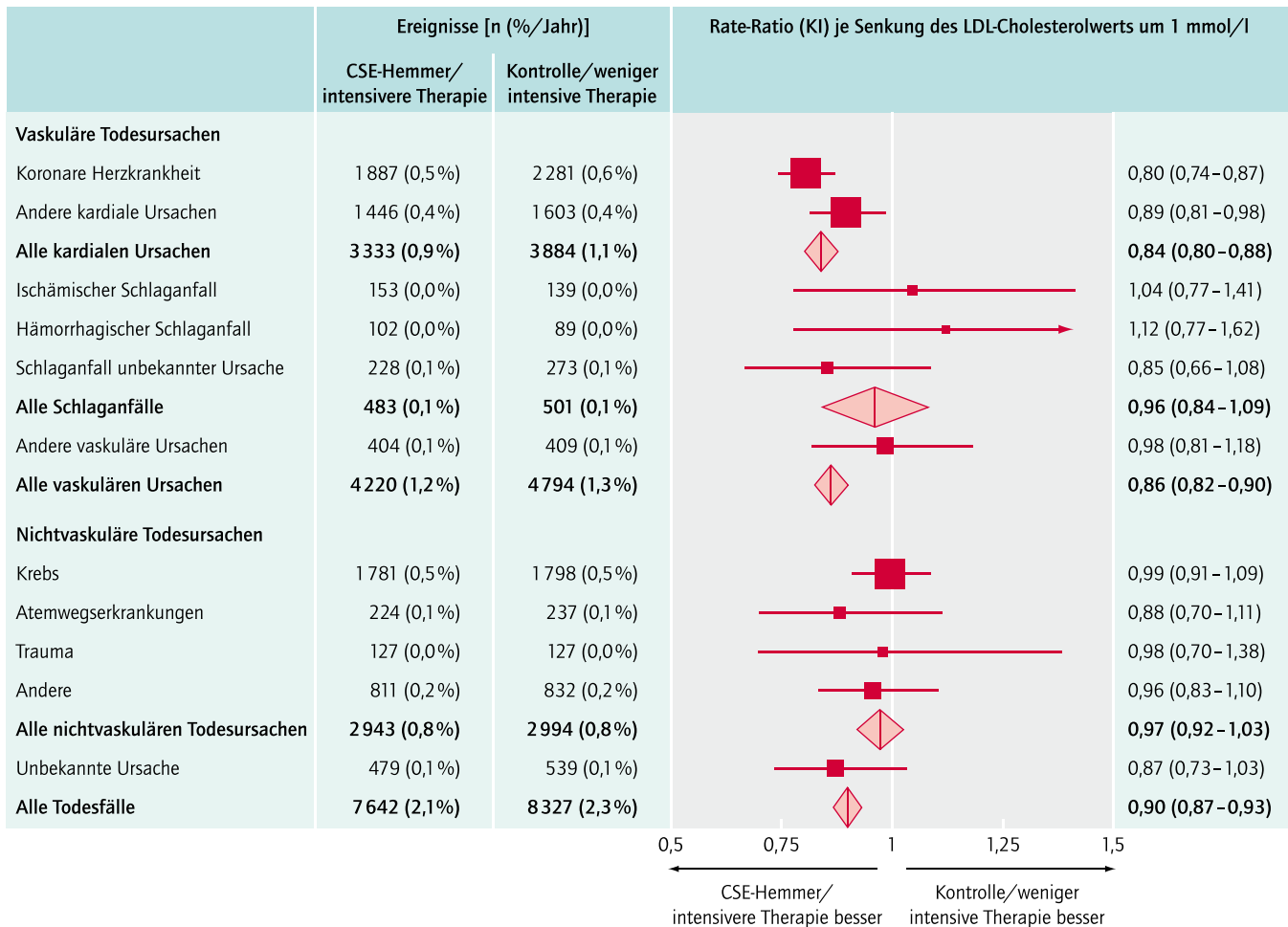


Abb. 1. Auswirkung der Senkung des LDL-Cholesterols um 1,0 mmol/l (38,6 mg/dl) auf spezifische Todesursachen in der Metaanalyse von 26 Studien nach einem Jahr CSE-Hemmer-Therapie. KI: Konfidenzintervall (Quadrate: 99%-KI, Rhomben: 95%-KI)

gruppe gegenüberstand (21 Studien, 129 526 Teilnehmer). Die Patienten sollten die Therapie mindestens zwei Jahre bekommen haben. Berechnet wurden für beide Studientypen das durchschnittliche kardiovaskuläre Risiko und die Risikoreduktion pro Abnahme des LDL-Cholesterols um je 1 mmol/l (38,6 mg/dl).

Ergebnisse

In den Studien, in denen eine *intensive* mit einer *weniger intensiven* CSE-Hemmer-Therapie verglichen wurde, wurde der LDL-Cholesterolverwert durch die intensive Therapie im Durchschnitt um 0,51 mmol/l mehr gesenkt als in den Vergleichsgruppen. Zudem zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse durch die intensivere Therapie. Solche Ereignisse traten bei 4,5 bzw. 5,3% der Patienten auf, das entspricht einer Risikoreduktion von 15% (95%-Konfidenzintervall: 11–18; $p < 0,0001$). Im

einzelnen sank durch die intensivere CSE-Hemmer-Therapie das Risiko für ■ Todesfälle mit kardialer Ursache und nichttödliche Herzinfarkte um 13% (95%-KI: 7–19; $p < 0,0001$), ■ koronare Revaskularisierungen um 19% (95%-KI: 15–24; $p < 0,0001$) und ■ ischämische Schlaganfälle um 16% (95%-KI: 5–26; $p < 0,0001$) gegenüber der weniger intensiven Therapie.

In den 21 Studien mit Vergleich gegen eine *Kontrollgruppe* war der LDL-Cholesterolverwert unter CSE-Hemmer-Behandlung im Durchschnitt um 1,07 mmol/l niedriger als in der Vergleichsgruppe. Das ging mit einer hochsignifikanten Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse um 22% (95%-KI 19–24; $p = 0,0001$) einher.

Je 1,0 mmol/l Senkung des LDL-Cholesterols ergab sich unabhängig von der Art der Studie eine Risikoreduktion für *kardiovaskuläre Ereignisse* von 22% (Rate-Ratio [RR] 0,78; 95%-KI: 0,76–

0,80; $p < 0,0001$). Hier waren auch die Personen einbezogen, bei denen der LDL-Cholesterolverwert auf weniger als 2 mmol/l gesenkt wurde. Die Gesamtauswertung aller Studien ergab je Absenkung um 1 mmol/l LDL-Cholesterol eine Abnahme der *Mortalität* um 10% (RR 0,90; 95%-KI: 0,87–0,93; $p < 0,0001$), was in der Hauptsache auf einer Reduktion von Todesfällen durch koronare Herzerkrankung und anderen kardialen Ursachen beruht (Abb. 1). Kein signifikanter Unterschied ergab sich in der Zahl der tödlichen Schlaganfälle.

Andere Todesursachen traten unter der CSE-Hemmer-Therapie nicht gehäuft auf. Aufgrund von Beobachtungsstudien wurde in der Vergangenheit diskutiert, ob CSE-Hemmer zu einer Häufung hämorrhagischer Schlaganfälle führen. In der Metaanalyse unterschied sich die Zahl hämorrhagischer Schlaganfälle nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne

CSE-Hemmer-Therapie. Auch andere Todesursachen, wie etwa maligne Tumoren, waren nicht häufiger bei CSE-Hemmer-Therapie (Abb. 1).

Zusammenfassung und Fazit

In der Metaanalyse, durchgeführt vom Forschungsverbund „Cholesterol Treatment Trialists“ (CTT), wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer intensivierten Senkung des LDL-Cholesterols untersucht. Die Risikore-

duktion war direkt proportional zur absoluten LDL-Reduktion. Je Absenkung um 1 mmol/l LDL-Cholesterols sank das Risiko um gut ein Fünftel. Dies galt auch, wenn der LDL-Wert auf weniger als 2,0 mmol/l gesenkt wurde. Die erwünschte Reduktion des LDL-Cholesterols hatte in der Studie keine Auswirkung auf andere Todesursachen.

Primäres Ziel für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sollte diesen

Ergebnissen zufolge eine starke Senkung des LDL-Cholesterols sein.

Quelle

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.

Bettina Christine Martini,
Legau

CSE-Hemmer

Entzündungshemmend und leicht diabetogen

Die CSE-Hemmer Atorvastatin und Rosuvastatin führen zu einer deutlichen Verbesserung einer Hyperlipidämie und zu einer Verringerung des Entzündungsmarkers CRP. Veränderungen verschiedener Parameter der Glucosehomöostase lassen jedoch auf eine leichte diabetogene Wirkung schließen.

Aus verschiedenen Studien gibt es Hinweise, dass CSE-Hemmer („Statine“) das Risiko für einen Diabetes mellitus erhöhen. In der Vorliegenden wurde der Einfluss von Atorvastatin (Sortis®) und Rosuvastatin (Crestor®) auf verschiedene Marker der Glucosehomöostase (Insulin, glykiertes Albumin, Adiponectin) untersucht. Eine Erhöhung des Insulinspiegels weist auf eine verminderte Insulinempfindlichkeit hin, und ein erhöhter Insulinspiegel ist ein Risikofaktor für Diabetes mellitus. Auch ein niedriger Adiponectinspiegel steht in Zusammenhang mit einer Diabetes-erkrankung. Albumin ist ein Serumprotein, das alle zwei bis drei Wochen erneuert wird. Bei Diabetes mellitus kommt es zu einer Glykierung. Hohe Konzentrationen an glykiertem Albumin stehen in direktem Zusammenhang mit Spätschäden der Erkrankung wie Retinopathie oder Nephropathie. Zusätzlich wurde die Serumkonzentration von C-reaktivem Protein (CRP) bestimmt. CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen steigen. Es ist ein unspezifischer Entzündungsparameter und kann zur Beurteilung des Schweregrads entzündlicher Erkrankungen herangezogen werden.

Studiendesign

Untersucht wurden Serumproben aus der STELLAR (Statin therapies for elevated lipid levels compared across doses to rosuvastatin)-Studie (McKenney et al., Curr Med Res Opin 2003;18:689–98). STELLAR war eine 6-wöchige, randomisierte, offene Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Wirksamkeit von Rosuvastatin und anderen CSE-Hemmern (Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin) bei Patienten mit Hypercholesterolemie. Primärer Endpunkt war die Senkung des LDL-Cholesterolspiegels. An der Studie

nahmen 2268 Patienten teil, die nach einer 6-wöchigen spezifischen Diät noch erhöhte LDL-Cholesterolverwerte aufwiesen. Sie wurden sechs Wochen lang mit CSE-Hemmern in verschiedenen Dosierungsstufen behandelt. Für die jetzige Studie wurden Blutproben verwendet, die zu Beginn der medikamentösen Therapie und sechs Wochen später entnommen worden waren. Die Proben entstammten Patienten, die mit der Maximaldosis von Rosuvastatin (40 mg/Tag; n=135) oder Atorvastatin (80 mg/Tag; n=137) behandelt worden waren.

Studienergebnisse

Die Gabe von Atorvastatin beziehungsweise Rosuvastatin führte zu einer statistisch signifikanten Erniedrigung der LDL-Cholesterols- und Erhöhung der HDL-Cholesterolkonzentration, wobei Rosuvastatin sich als stärker wirksam erwies (Tab. 1).

Sowohl Atorvastatin als auch Rosuvastatin erhöhten den Insulinspiegel,

Tab. 1. Änderungen verschiedener Parameter nach 6-wöchiger CSE-Hemmer-Therapie im Vergleich zur Baseline [Thangtong et al.]

Parameter	Veränderung im Vergleich zur Baseline		p-Wert*
	Atorvastatin	Rosuvastatin	
LDL-Cholesterols	-50 %	-52 %	0,013
HDL-Cholesterols	+2,4 %	+9,9 %	<0,001
Gesamtcholesterols	-39 %	-41 %	0,137
Quotient Gesamtcholesterols/HDL-Cholesterols	-40 %	-46 %	0,001
Triglyceride	-29 %	-28 %	0,774
Insulin	+5,2 % (p=0,007)	+8,7 % (p=0,026)	<0,05
Glykiertes Albumin	+0,8 % (n.s.)	-0,7 % (p=0,0017)	0,002
Adiponectin	-1,5 % (n.s.)	-4,9 % (p=0,005)	0,15
C-reaktives Protein	-40 % (p=0,001)	-26 % (p<0,001)	<0,001

* Atorvastatin vs. Rosuvastatin; statistisch signifikant, wenn p<0,05; n.s.: nicht signifikant

und zwar um 5,2% bzw. 8,7% (auf 7,1 bzw. 7,9 µE/ml). Die Serumkonzentration von glykiertem Albumin stieg bei Atorvastatin-Einnahme geringfügig, während sie bei Rosuvastatin-Einnahme geringfügig, aber hochsignifikant sank. Die Adiponectin-Konzentration sank in der Rosuvastatin-Gruppe um 4,9%. In Bezug auf die Veränderungen von Insulinspiegel und glykiertem Albumin, nicht aber von Adiponectin ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden CSE-Hemmern (Tab. 1).

Sowohl Atorvastatin als auch Rosuvastatin führten zu einer signifikanten Abnahme der Serumkonzentration von C-reaktivem Protein, die bei Atorvastatin stärker ausfiel.

Diskussion

CSE-Hemmer werden wegen ihrer günstigen Wirkung auf den Fettstoff-

wechsel und auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt. Zudem konnte in der vorliegenden wie in anderen Studien nachgewiesen werden, dass Atorvastatin und Rosuvastatin die Serumkonzentrationen inflammatorischer Marker senken, so dass von einem entzündungshemmenden Effekt auszugehen ist. Bezüglich der Wirkungen auf die Glucosehomöostase kommen die Studien jedoch zu keinen einheitlichen Ergebnissen, wobei es offenbar auch wirkstoffabhängige Unterschiede gibt. In großen Studien zeigte sich mit Atorvastatin wie mit Rosuvastatin eine Verschlechterung der Insulin- und HbA_{1c}-Werte. Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Kontrollgruppenstudien ergab, dass Atorvastatin und Rosuvastatin die Insulinempfindlichkeit bei Nichtdiabetikern tendenziell verringerten, während sie mit Prava-

statin zunahm. In der vorliegenden Studie führten sowohl Atorvastatin als auch (stärker ausgeprägt) Rosuvastatin zu einer mäßigen Erhöhung des Insulinspiegels. Die Serumkonzentration von glykiertem Albumin entwickelte sich hingegen unterschiedlich. Ursache und Bedeutung des leichten, aber hochsignifikanten Abfalls bei Rosuvastatin-Einnahme und des Unterschieds zwischen beiden CSE-Hemmern sind unklar. Insgesamt kann eine leichte diabetesfördernde Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

Quelle

Thongtang N, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am J Cardiol* 2011;107:387–92.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Hypertonie

Initiale Kombinationstherapie mit Aliskiren und Amlodipin

Die Kombination von Aliskiren und Amlodipin ist seit Kurzem zur Behandlung der Hypertonie zugelassen. In der ACCELERATE-Studie wurde der initiale Einsatz dieser Kombination mit einem verzögerten Therapiebeginn nach initialer Monotherapie mit Aliskiren oder Amlodipin verglichen. Bei vergleichbarer Verträglichkeit wurde eine raschere Blutdrucksenkung erreicht.

Da Bluthochdruck eine sehr komplexe Störung ist, kann bei den meisten Patienten der Zielblutdruck nicht mit einer Monotherapie erreicht werden. Aus zwei Gründen kann eine *initiale Kombinationstherapie* für den Patienten von Vorteil sein: Erstens wird durch eine effektivere Blutdruckkontrolle das kardiovaskuläre Risiko schneller gemindert (*Kurzzeitziel*). Zweitens ist möglicherweise eine bessere *Langzeitwirkung* zu erwarten, falls die anfangs erreichte, größere Senkung mit der „Add-on“-Therapie nicht mehr aufgeholt werden kann.

Zur antihypertensiven Kombinationstherapie stehen verschiedene Fixkombinationen zur Verfügung, zum Beispiel aus Calciumkanalblockern und ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten, Diuretika und ACE-Hemmern/AT₁-Ant-

agonisten oder Calciumkanalblockern und Diuretika. Seit Kurzem ist auch die Kombination des Renin-Inhibitors *Aliskiren* mit dem Calciumkanalblocker *Amlodipin* zur Hypertoniebehandlung zugelassen (Rasileamlo®). Die Zulassung bezieht sich entsprechend den Zulassungsstudien auf Patienten, deren Blutdruck mit einer Monotherapie aus Aliskiren oder Amlodipin nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte (Zweitlinientherapie).

Studienziel und -design

Ziel der ACCELERATE-Studie war es zu prüfen, ob es Vorteile hat, von Anfang an die Kombination einzusetzen. An der multizentrischen, doppelblinden Parallelgruppenstudie nahmen 1254 Patienten teil, die – gegebenenfalls nach Absetzen einer antihyperten-

siven Therapie – nach einer mindestens zweiwöchigen einfachblinden Placebo-Phase einen systolischen Blutdruck zwischen 150 und 180 mmHg hatten. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1:2 folgenden Behandlungsgruppen zugewiesen:

- Initial Aliskiren plus Placebo, nach 16 Wochen Aliskiren plus Amlodipin (n=318)
- Initial Amlodipin plus Placebo, nach 16 Wochen Aliskiren plus Amlodipin (n=316)
- Von Anfang an Aliskiren plus Amlodipin (n=620)

Die Aliskiren-Dosis betrug in den ersten acht Wochen 150 mg/Tag, danach 300 mg/Tag. Amlodipin wurde in den ersten acht Wochen mit 5 mg/Tag, danach mit 10 mg/Tag dosiert. Ab Woche 24 wurden zusätzlich bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg 12,5 mg Hydrochlorothiazid, ansonsten Placebo verabreicht.

Bei den Patienten mit initialer Kombinationstherapie fiel der Blutdruck im Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 im Mittel um 6,5 mmHg stärker (95%-KI 5,3–7,7) als mit sequenzieller Therapie (p<0,0001; Abb. 1). Da dieser Unterschied statistisch signifikant war, konnte ein zweiter primärer Endpunkt ausgewertet werden, nämlich der Unterschied zwischen den Blutdruckre-

duktionen in Woche 24 mit initialer Kombinationstherapie ($-27,4$ mmHg) oder verzögert beginnender Kombinationstherapie ($-25,9$ mmHg). Dieser Unterschied war mit $-1,4$ mmHg (95%-KI $-2,9$ bis $0,5$) nicht signifikant ($p=0,059$). Beim diastolischen Blutdruck (sekundärer Endpunkt) betrug der Unterschied $-0,90$ mmHg ($p=0,044$).

Die Kombinationsbehandlung erwies sich als gut verträglich, die Abbruchrate wegen unerwünschter Wirkungen lag mit 14% unter derjenigen der Amlodipin-Stufentherapie (18%). Häufigster Grund für einen Studienabbruch waren periphere Ödeme, und zwar vor allem in der Gruppe mit initialer Amlodipin-Therapie (11,4%; bei initialer Kombinationstherapie 7,1%, bei initialer Aliskiren-Therapie 6,3%; $p=0,04$).

Fazit und Kommentar

Die Studie zeigt – im Grunde wenig überraschend –, dass durch die frühe Kombinationstherapie mit Aliskiren und Amlodipin der Blutdruck stärker gesenkt wer-

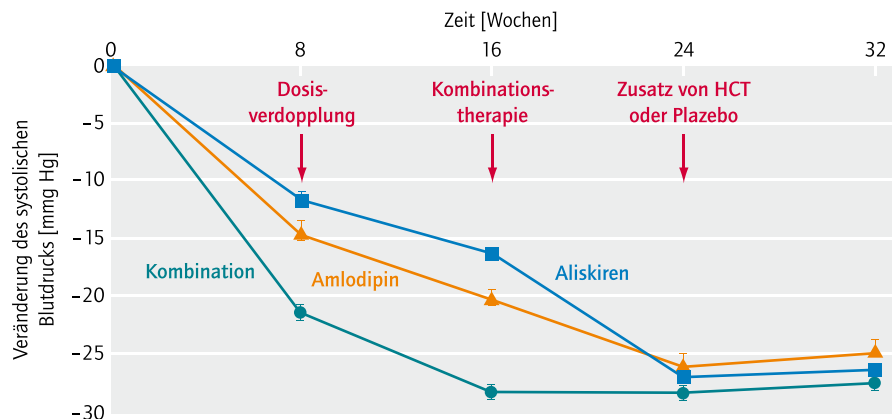


Abb. 1. Reduktion des systolischen Blutdrucks in der ACCELERATE-Studie; der Basiswert in Woche 0 lag in allen Gruppen zwischen 161 und 162 mmHg. HCT: Hydrochlorothiazid [Brown et al. 2011]

den kann als mit den einzelnen Komponenten in gleicher Dosierung. Ein Vorteil der früh beginnenden Kombinationstherapie in Hinblick auf die langfristig erreichbare Blutdrucksenkung war hingegen nicht überzeugend nachweisbar. Ein interessanter Verträglichkeitsaspekt ist, dass die frühe Kombination mit dem Renin-Antagonisten möglicherweise das Risiko für periphere Ödeme,

eine häufige Nebenwirkung von Amlodipin, günstig beeinflusst. Die Kombination ist nicht für die Erstlinientherapie der Hypertonie zugelassen.

Quelle

Brown MJ, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. Lancet 2011;377:312-20.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Komplizierte Infektionen

Tigecyclin, ein Instrument der antibiotischen Vielfalt

Während Infektionen durch multiresistente Bakterien immer häufiger werden, schwinden die Möglichkeiten einer antibiotischen Therapie. Betroffen sind davon vor allem infizierte Patienten auf Intensivstationen. Die Wirksamkeit des intravenös applizierbaren Tigecyclin ist dennoch unverändert gut, und zwar in vitro und in vivo. Dies wurde auf einem von der Pfizer Deutschland GmbH veranstalteten Pressegespräch in Berlin betont.

Die Entwicklung eines neuen Antibiotikums dauert mindestens acht bis zehn Jahre. Demnach wird es, betrachtet man laufende Zulassungsstudien, vor 2017 keine neuen Antibiotika-Klassen geben. Zudem ist unter den 165 Antibiotika, die derzeit getestet

werden, keines, das gegen gramnegative Bakterien gerichtet ist. Dies könnte zu einem Problem werden, denn nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Erregern gehen längst nicht mehr nur von grampositiven Bakterien wie dem bekannten

Staphylococcus aureus aus. Immer mehr gramnegative Bakterien entwickeln sich unter Selektionsdruck zu Extended-Spectrum-Beta-Lactamase(ESBL)-Bildnern. Diese Art der Antibiotikaresistenz ist vor allem bei einigen Stämmen von Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli und anderen Enterobakterien verbreitet. ESBL-Bildner sind gegen alle Beta-Lactam-Antibiotika mit Ausnahme der Carbapeneme resistent. Selbst gegen Carbapeneme haben einige Klebsiella-Stämme inzwischen eine spezielle Waffe hervorgebracht: die New-Delhi-Metallo-Beta-Lactamase-1 (NDM-1). Die genetische Ausstattung, die benötigt wird, um diese besondere Beta-Lactamase zu bilden, kann per Gentransfer sogar auf andere Stämme, etwa auf Shigellen und Cholera-Erreger, übertragen werden.

Abbrücken von strikten Antibiotika-Plänen

Ange-sichts dieser düsteren Prognose ist ein strukturiertes Vorgehen gegen multiresistente Erreger gefragt. Dazu gehört für jedes Krankenhaus ein Gesamtkonzept, das sich aus Kenntnis der *lokalen Resistenzlage*, konsequent umgesetzten *Hygienemaßnahmen* sowie gezieltem und sinnvollem *kalkuliertem Antibiotikaeinsatz* zusammensetzt. Um der Verbreitung multiresistenter Erreger und der Entwicklung neuer Resistenzen entgegenzutreten, ist es wichtig, die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Antibiotika auszuschöpfen und von starren Rotations- oder First-Line-/Reserve-Strategien abzurücken. So sind Carbapeneme wie Imipenem (z.B. Zienam®) oder Meropenem (z.B. Meronem®) zwar noch gegen die typischen ESBL-Bildner wirksam – ihr routinemäßiger Einsatz bei allen Infektionen durch ESBL-Bildner würde aber erneut einen Selektionsdruck und neue Resistenzen hervorbringen.

Eine Alternative zu Carbapenemen für die Behandlung von Infektionen durch zahlreiche multiresistente Erreger ist das Glycylcyclin Tigecyclin (Tygacil®): es ist *in vitro* wirksam gegen *grampositive* und *gramnegative* Bakterien mit einigen wenigen Ausnahmen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*). Auch ESBL-Bildner sind gegenüber Tigecyclin noch sensibel: nach Daten des Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) lag die *In-vitro*-Wirksamkeit von Tigecyclin gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae in Europa zwischen 2004 und 2008 bei 96,6% [1].

In vivo wirksam gegen Problemkeime

Eine gute Wirksamkeit von Tigecyclin wurde auch unter Praxisbedingungen nachgewiesen: Im Rahmen einer prospektiven, nichtinterventionellen, multizentrischen Studie wurden Daten von 656 Krankenhauspatienten ausgewertet, die an komplizierten Infektionen der Haut- und Weichgewebe (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI) oder des Gastrointestinaltrakts (complicated intraabdominal infections, cIAI) litten. Das Patientenkollektiv war repräsentativ für deutsche Intensivstationen. Die Teilnehmer wurden mit Tigecyclin in

Mono- (51%) oder Kombinationstherapie (49%) behandelt. Eine klinische Heilung oder Verbesserung durch die Therapie mit Tigecyclin wurde bei 82% der Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut- und Weichgewebe und bei 75% der Patienten mit einer komplizierten Infektion des Gastrointestinaltrakts erzielt. Dabei wurde das Glycylcyclin insgesamt gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Therapie standen, traten nur bei 6,7% der Patienten auf. Am häufigsten waren Übelkeit und Erbrechen [2].

Rote-Hand-Brief

In einem im März 2011 versandten Rote-Hand-Brief zu Tigecyclin [4] wird auf eine numerisch erhöhte Mortalität von Patienten mit Tigecyclin-Therapie gegenüber Patienten mit einer Vergleichsmedikation hingewiesen. Deshalb soll Tigecyclin nur angewendet werden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Antibiotika nicht geeignet sind.

Dem Rote-Hand-Brief ging ein Sicherheitshinweis der US-amerikanischen Food and Drug Administration voran, in dem Ergebnisse einer Metaanalyse von 13 Studien mit Tigecyclin aufgeführt sind [5].

Nach Meinung der Experten beim Pressegespräch [1] spiegeln die dort genannten Studienergebnisse die relevanten Fragestellungen und die klinische Realität nur ungenügend wider: Zum einen wurden *Todesfälle jeglicher Ursache* bis mehrere Monate nach der antibiotischen Therapie einbezogen. Zum anderen gingen in die Auswertung auch Daten zu Indikationen ein, für die Tigecyclin *nicht zugelassen* ist. In den beiden in Europa zugelassenen Indikationen, nämlich der Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (außer bei Infektionen des diabetischen Fußes) sowie der Therapie von komplizierten intraabdominellen Infektionen, betrug die Differenz in der Mortalität zwischen Tigecyclin und einer Vergleichssubstanz nur 0,7 bzw. 0,8 Prozentpunkte (cSSTI 1,4 vs. 0,7%, cIAI 3,0 vs. 2,2%). Und schließlich, so die Experten, sei die *Sterblichkeit im Klinikalltag* leider ohnehin deutlich höher, so dass in der Praxis oft gänzlich andere Rahmenbedingungen vorliegen.

Kosten einer Tigecyclin-Therapie

Tigecyclin (Tygacil®) ist in Durchstechflaschen mit 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Nach einer Initialdosis von 100 mg wird die Gabe von 50 mg alle 12 Stunden über 5 bis 14 Tage empfohlen (Quelle: Fachinformation Tygacil®, Stand Juli 2010). Bei einem Apothekenverkaufspreis von 641,16 Euro für 10 Durchstechflaschen (N3; Quelle: Rote Liste online, Zugriff am 20.06.2011) ergeben sich daraus Tagestherapiekosten von etwa 128,20 Euro.

Fazit

Der Nutzen von Tigecyclin ist weiterhin größer als die Risiken. Die Referenten bezeichneten Tigecyclin zusammenfassend als ein wichtiges und bewährtes Instrument zum Durchbrechen lokaler und individueller Resistenzen und zur Wahrung der antimikrobiellen Vielfalt.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Reinier Mutters, Marburg, Dr. med. Peter Walger, Bonn, Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eckmann, Peine. Pressegespräch „Infektiologische Herausforderungen auf der Intensivstation“, Berlin, 17. März 2011, veranstaltet von Pfizer Deutschland GmbH.
2. Hoban D, et al. In vitro activity of tigecycline and comparators vs. ESBL-producing enterobacteriaceae globally 2004–2008 – Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.). Poster E-819, 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, USA, 2009.
3. Eckmann C, et al. Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients. Abstract zur 22. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Chemother J 2010;19:165.
4. Pfizer Pharma GmbH. Wichtiger Sicherheitshinweis vom 17.3.2011. Einschränkung aller Anwendungsgebiete von Tygacil (Tigecyclin) aufgrund erhöhter Mortalität in klinischen Studien. (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2011/rhb_tygacil.pdf?__blob=publicationFile, Zugriff am 7.6.2011).
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>, Zugriff am 7.6.2011)

Simone Reisdorf,
Erfurt-Linderbach

Chronische Hepatitis C

Höhere Chancen auf Heilung mit dem HCV-Proteasehemmer Boceprevir

Werden Patienten mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 zusätzlich zu einer Standardtherapie mit dem HCV-Proteasehemmer Boceprevir behandelt, ist die Heilungsrate etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei einer alleinigen Standardtherapie, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Dieses Ergebnis wurde, ebenso wie Prädiktoren für eine Heilung und eine kürzere Therapiedauer, auf einer Pressekonferenz des Unternehmens MSD Sharp & Dohme im Rahmen des 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) in Berlin vorgestellt.

Bei etwa 20% der Patienten, die neu mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert werden, ist das Immunsystem in der Lage, das Virus selbstständig zu eradizieren. Bei den anderen Patienten gelingt dies nicht und die Infektion wird chronisch. Anders als bei einer Hepatitis-B-Infektion kann das Virus bei einer Hepatitis-C-Infektion auch mit Arzneimitteln eradiziert werden, eine Heilung der HCV-Infektion ist damit möglich. Von einer Ausheilung oder einem *anhaltenden virologischen Ansprechen* (Sustained virological response, SVR) spricht man dann, wenn die Ribonukleinsäure (RNS) des HCV-Virus (HCV-RNS) auch sechs Monate nach Ende der Therapie im Plasma nicht nachweisbar ist.

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion besteht aus einem pegylierten Interferon alfa (z.B. PegIntron®) und Ribavirin (z.B. Rebetol®). Wird eine solche Kombination über 48 Wochen angewendet, führt dies nur etwa bei der Hälfte der Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 zu einer Ausheilung. Dieser Genotyp, der in Westeuropa, USA, Kanada und Lateinamerika vorherrscht, ist besonders schwer zu behandeln und ungünstig. Der antiviral wirkende HCV-Proteasehemmer Boceprevir wurde in zwei großen Phase-III-Studien mit ähnlichem Studiendesign geprüft: bei 1097 *therapienaiven Patienten* in der Studie SPRINT-2 (Serine protease inhibitor therapy 2) und bei 403 *vorbehandelten Patienten* in der Studie RESPOND-2 (Retreatment with HCV serine protease inhibitor boceprevir and PegIntron/Rebetol 2). Die vorbehandelten Patienten hatten entweder gar nicht auf eine vor-

herige Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin angesprochen oder die Viruslast trat wieder auf.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert einem von drei Armen zugeordnet (Abb. 1). Während der ersten vier Wochen (Lead-in-Phase) erhielten alle Patienten Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (gewichtsadaptiert 600–1400 mg/Tag).

■ Im Kontrollarm wurden die Patienten anschließend für 44 Wochen mit dem Interferon und Ribavirin plus Placebo behandelt (Gruppe 1, PR [PegIntron/Rebetol]).

■ Im zweiten Arm erhielten die Patienten anschließend zusätzlich zu dem Interferon und Ribavirin Boceprevir

(3-mal täglich 800 mg) für 24 Wochen (therapienaive Patienten) bzw. 32 Wochen (vorbehandelte Patienten); danach je nach virologischem Ansprechen für 20 Wochen (therapienaive Patienten) bzw. 12 Wochen (vorbehandelte Patienten) entweder das Interferon, Ribavirin und Placebo oder keine weitere Therapie (Gruppe 2, BOC-RGT [Boceprevir, Response-gesteuerte Therapie]).

■ Im dritten Arm wurden alle Patienten im Anschluss an die Lead-in-Phase 44 Wochen lang mit dem Interferon, Ribavirin und Boceprevir behandelt (Gruppe 3, BOC/PR48 [Boceprevir, PegIntron/Rebetol für 48 Wochen]).

Erreichen einer Ausheilung

Patienten, die mit einer Dreifachtherapie inklusive Boceprevir behandelt wurden, erreichten in beiden Studien signifikant häufiger eine *Ausheilung* als Patienten, die nur mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt wurden (jeweils $p < 0,0001$, Tab. 1a und 1b).

Ein *Ansprechen* auf die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin während der *Lead-in-Phase* war assoziiert mit der Chance, eine Ausheilung zu erreichen. Der Behandlungseffekt von Boceprevir war aber unabhängig davon, ob die Patienten bis Woche 4

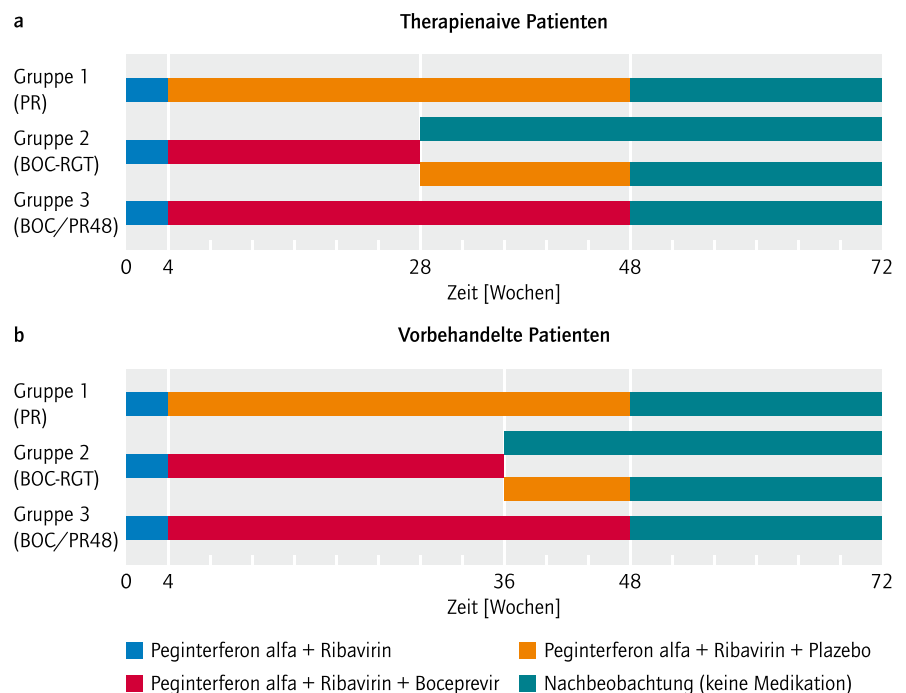


Abb. 1. Medikation in den verschiedenen Armen der Studien SPRINT-2 (a) und RESPOND-2 (b) (Erläuterungen siehe Text) [Poodard F, et al. und Bacon BR, et al.]

Tab. 1a. Anteil der Patienten mit einem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) in der SPRINT-2-Studie (therapienaive Patienten)

	Gruppe 1 (PR)	Gruppe 2 (BOC-RGT)	p-Wert Gruppe 2 vs. Gruppe 1	Gruppe 3 (BOC/PR48)	p-Wert Gruppe 3 vs. Gruppe 1
Gesamt [% (n/N)]	38 (137/363)	63 (233/368)	<0,001	66 (242/366)	<0,001
Patienten mit gutem Ansprechen* in der Lead-in-Phase [% (n/N)]	52 (134/260)	81 (203/252)		79 (200/254)	
Patienten mit schlechtem Ansprechen† in der Lead-in-Phase [% (n/N)]	4 (3/83)	28 (27/97)		38 (36/95)	

Tab. 1b. Anteil der Patienten mit einem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) in der RESPOND-2-Studie (vorbehandelte Patienten)

	Gruppe 1 (PR)	Gruppe 2 (BOC-RGT)	p-Wert Gruppe 2 vs. Gruppe 1	Gruppe 3 (BOC/PR48)	p-Wert Gruppe 3 vs. Gruppe 1
Gesamt [% (n/N)]	21 (17/80)	59 (95/162)	<0,001	66 (107/161)	<0,001
Patienten mit gutem Ansprechen* in der Lead-in-Phase [% (n/N)]	25 (17/67)	73 (80/110)		79 (90/114)	
Patienten mit schlechtem Ansprechen† in der Lead-in-Phase [% (n/N)]	0 (0/12)	33 (15/46)		34 (15/44)	

* Abnahme der HCV-RNS-Konzentration im Serum um ≥ 1 Logstufe; † Abnahme der Konzentration der HCV-RNS im Serum um < 1 Logstufe

gut oder schlecht ansprechen. Ein gutes Ansprechen war definiert als eine Abnahme der HCV-RNS-Konzentration im Serum um ≥ 1 Logstufe, als schlechtes Ansprechen galt eine Abnahme der Konzentration der HCV-RNS im Serum um < 1 Logstufe.

Ein genetischer Polymorphismus im Gen für Interleukin 28, von dem man weiß, dass er das Ansprechen auf die HCV-Standardtherapie beeinflusst, war auch bei Patienten, die mit der Dreierkombination behandelt wurden, mit der Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung assoziiert, wenn auch in geringerem Ausmaß als das Ansprechen auf die Therapie während der Lead-in-Phase. Hatten die Patienten den homozygoten Genotyp CC, sprachen 89% der therapienaiven und 82% der vorbehandelten Patienten früh auf die Dreifachtherapie an (Konzentration der HCV-RNS im Serum in Woche 8 unter der Nachweisgrenze). Lagen die weniger vorteilhaften Genotypen CT und

TT vor, sprachen nur 52% der therapienaiven und 48% der vorbehandelten Patienten früh auf die Therapie an.

Therapiedauer

Die Therapiedauer war in Gruppe 2 abhängig vom Ansprechen (Response-gesteuerte Therapie, RGT). Bei einem frühen Ansprechen konnte die Therapie verkürzt werden (Abb. 1).

Bei therapienaiven Patienten galt als ein frühes virologisches Ansprechen, wenn in den Wochen 8 bis 24 keine HCV-RNS im Serum nachgewiesen werden konnte. Bei vorbehandelten Patienten war dies der Fall, wenn die Konzentration der HCV-RNS im Serum in den Wochen 8 bis 12 unter der Nachweisgrenze war.

In beiden Studien konnte fast die Hälfte der Patienten im RGT-Arm die Medikation früh absetzen: das Kriterium für ein frühes virologisches Ansprechen erfüllten 44% der therapienaiven Patienten, sie konnten die Therapie

bereits nach 28 Wochen beenden. Von ihnen erreichten 96% eine Ausheilung. Von den vorbehandelten Patienten erfüllten 46% das Kriterium für ein frühes virologisches Ansprechen, sie konnten die Therapie nach 36 Wochen beenden. Von ihnen erreichten 86% (64/74) eine Ausheilung.

Verträglichkeit

Die fünf häufigsten unerwünschten Ereignisse in den beiden Studien waren Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Anämie und Geschmacksstörungen (Dysgeusie) bzw. Kältegefühl (Tab. 2). Die meisten unerwünschten Ereignisse, die in den Studien auftraten, entsprachen denen, die von einer Therapie mit Interferon alfa und Ribavirin bekannt sind. Eine Ausnahme davon ist die Anämie, die unter den Boceprevirhaltigen Therapien stärker ausgeprägt war als unter der Standardtherapie. Erythropoetin wurde zur Behandlung der Anämie bei 41 bis 46% der Patienten

Tab. 2. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Studien SPRINT-2 und RESPOND-2: Häufigkeit [%]

	Therapienaive Patienten			Vorbehandelte Patienten		
	Gruppe 1 (PR, n = 363)	Gruppe 2 (BOC-RGT, n = 368)	Gruppe 3 (BOC/PR48, n = 366)	Gruppe 1 (PR, n = 80)	Gruppe 2 (BOC-RGT, n = 162)	Gruppe 3 (BOC/PR48, n = 161)
Müdigkeit	60	53	57	50	54	57
Kopfschmerzen	42	46	46	48	41	39
Übelkeit	42	48	43	38	44	39
Anämie	29	49	49	20	43	46
Dysgeusie	18	37	43	11	43	45
Kältegefühl	28	36	33	30	35	35

ten, die Boceprevir erhielten, und bei 21 bis 24% der Patienten, die die Standardtherapie erhielten, eingesetzt. Die Studie beendeten 12% bzw. 16% der therapienaiven und 8% bzw. 12% der vorbehandelten Patienten aus den BOC-RGT-Armen bzw. den BOC/PR48-Armen vorzeitig wegen Nebenwirkungen, im Vergleich zu 16% bzw. 2% der Patienten aus den Kontrollarmen. Anämie wurde als Grund für den Abbruch bei jeweils 2% der therapienaiven Patienten unter Boceprevir und bei 1% der Patienten unter der Standardtherapie angegeben. Bei den vorbehandelten Patienten wurde die Studie wegen einer Anämie bei 0% und 3% der Patienten unter Boceprevir und 0% der Patienten unter der Standardtherapie abgebrochen.

Fazit

Boceprevir ist ein antiviral wirksamer Inhibitor der HCV-Protease. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ist die Wahrscheinlichkeit, eine Ausheilung zu erreichen, bei zusätzlicher Gabe von Boceprevir etwa zweibis dreimal so hoch wie bei einer alleinigen Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin.

Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Boceprevir behandelt wurden, litten häufiger an einer Anämie und mussten daher häufiger mit Erythropoetin behandelt werden als Patienten unter der Standardtherapie.

Quellen

- Prof. Dr. Michael Manns, Hannover, Prof. Steven Flamm, Chicago (Illinois, USA), Dr. Rafael Esteban, Barcelona (Spanien). Pressekonferenz „C the progress – a new era in the treatment of Hepatitis C“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Berlin, 1. April 2011.
- Poordad F, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–206.
- Bacon BR, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–17.
- U.S. Food and Drug Administration. Background Material for Boceprevir Advisory Committee, Division of Antiviral Products (DAVP), April 27, 2011 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252341.pdf>, Zugriff am 9.6.2011).

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis

Erfolgreiche Prävention mit Fosaprepitant

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit einer einmaligen Infusion von 150 mg Fosaprepitant mit derjenigen einer dreimaligen Einnahme von Aprepitant in der Prävention akuter und verzögerter Nausea und Emesis bei hochemetogener Chemotherapie verglichen. Studiendaten zur Anwendung von Fosaprepitant in dieser neuen Dosierung wurden bei einem Satellitensymposium der MSD Sharp & Dohme GmbH anlässlich des 2. Jahreskongresses der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) in Berlin vorgestellt.

Übelkeit (Nausea) und Erbrechen (Emesis) gehörten lange Zeit zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Durch die Entwicklung einer antiemetischen Supportivtherapie verlor diese Angst aber mehr und mehr an Gewicht. Die Entwicklung der Antiemetika verlief parallel zur Weiterentwicklung der Zytostatika.

In den 50er-Jahren wurden die ersten Chemotherapien teilweise noch ganz ohne Antiemetika verabreicht. Später versuchte man der außerordentlich hohen Emetogenität von Cisplatin mit Cannabinoiden und Metoclopramid (z.B. Paspertin®) zu begegnen. Die Situation verbesserte sich in den 70er- und 80er-Jahren geringfügig durch den Einsatz von hoch dosiertem Metoclopramid in Kombination mit De-

xamethason (z.B. Fortecortin®). Der erste richtige Durchbruch gelang mit den Serotonin(5-HT₃)-Rezeptor-Antagonisten (Kasten) in den 90er-Jahren. Durch Kombination mit Dexamethason konnte die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe gegen *akute*, durch Chemotherapie induzierte Nausea und Emesis weiter verbessert werden [1].

Verzögertes Erbrechen

Als die Kombination eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit einem Glucocorticoid zur Prävention von akutem Erbrechen (Erbrechen innerhalb von 24 Stunden nach der Chemotherapie) bei Applikation von stark emetogenen Zytostatika bereits Standard war, bereitete *verzögert auftretendes Erbrechen* (Erbrechen >24 Stunden nach der Chemotherapie) noch immer Schwie-

5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

In den 1990er-Jahren kamen die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron (z.B. Zofran®) und Granisetron (z.B. Kevatril®) auf dem Markt. Es folgten Tropisetron (Navoban®) und Dolasetron (Anemet®, seit Kurzem außer Handel). Wichtige Ziele bei der Entwicklung dieser Substanzen waren neben einer hohen Affinität zum Rezeptor und damit einer starken Wirkung besonders die Dauerhaftigkeit der Bindung an den Rezeptor und eine lange Eliminationshalbwertszeit, um eine lang anhaltende Wirkung zu erreichen. Palonosetron (Aloxi®), der fünfte Vertreter der „Setrone“, hat eine Halbwertszeit von 40 Stunden und weist im Vergleich zu den anderen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten eine etwa 30-fach erhöhte Rezeptorbindungsaffinität auf [1].

rigkeiten. Einige Zytostatika wie Cisplatin, Carboplatin und Cyclophosphamid verursachen nämlich nicht nur akut, sondern auch noch Tage nach der Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen. Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der verzögerten Nausea und Emesis spielt Substanz P, ein Neurotransmitter, der an Neurokinin-Rezeptoren bindet.

Ein selektiver, hochaffiner Antagonist am Neurokinin-1-Rezeptor ist *Aprepitant* (Emend®), das seit 2004 zur Prävention von akuter und verzögerter Nausea und Emesis als Teil einer Kombinationstherapie (zusammen mit

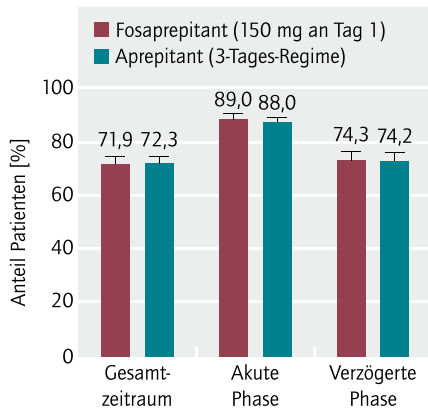


Abb. 1. Komplettes Ansprechen auf eine antiemetische Therapie mit oralem Aprepitant in der Standard-Dosierung oder mit einer einmaligen Infusion von Fosaprepitant: Anteil der Patienten ohne Erbrechen und ohne Bedarfsmedikation innerhalb von maximal 120 Stunden nach einer hochemetogenen Chemotherapie (n=2 247) [3]

einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und einem Glucocorticoid) zugelassen ist. Es wird vor der Chemotherapie an Tag 1 sowie an den beiden darauffolgenden Tagen eingenommen. Seit 2008 ist außerdem *Fosaprepitant* (Ivemend®), ein parenteral applizierbares Prodrug von Aprepitant, auf dem Markt. Bislang konnten 115 mg Fosaprepitant anstatt der ersten Aprepitant-Dosis an Tag 1 infundiert werden, an Tag 2 und 3 sollte Aprepitant oral eingenommen werden. Seit Kurzem ist Fosaprepitant in einer weiteren Dosisstärke erhältlich, nämlich als Einmaldosis von 150 mg (Ivemend® 150 mg); die Einnahme von Aprepitant an den folgenden beiden Tagen ist bei dieser Dosierung nicht mehr nötig [1, 2].

Fosaprepitant-Einmaldosis

In einer doppelblinden randomisierten Studie wurde untersucht, ob eine einmalige parenterale Gabe von Fosaprepitant ebenso wirksam ist wie eine dreimalige orale Gabe von Aprepitant [2]. 2 322 Patienten, die erstmals eine hochemetogene Chemotherapie ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche Cisplatin) erhielten, bekamen randomisiert entweder Aprepitant in der Standarddosierung (125 mg an Tag 1, jeweils 80 mg an Tag 2 und 3) oder eine Einmaldosis von 150 mg Fosaprepitant an Tag 1, jeweils in Kombination mit Ondansetron und Dexamethason. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen, das heißt kein Erbrechen und keine Bedarfsmedikation, während der gesamten Risikophase (0

bis 120 Stunden nach der Chemotherapie). Sekundäre Endpunkte waren Freiheit von Erbrechen während der gesamten Risikophase und komplettes Ansprechen während der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie).

Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden die Daten von 2 247 Patienten ausgewertet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Regimes (Abb. 1), beide wurden gut vertragen. Damit ist die einmalige Infusion von 150 mg Fosaprepitant eine gleichwertige Alternative zur dreimaligen oralen Einnahme von Aprepitant [1, 3].

Was ist wichtig für die Praxis?

In der Praxis sollte zunächst ermittelt werden, wie hoch das emetogene Potenzial einer Chemotherapie ist. Hilfreich sind hierfür Tabellen, in denen das Risiko sowohl für parenterale als auch für orale Zytostatika nachgeschlagen werden kann [4, 5]. In der Leitlinie der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European Society for Medical

Oncology (ESMO) zur Antiemese findet man Empfehlungen für verschiedene Kombinationen von Antiemetika, jeweils zur Prävention von akuter und verzögerter Emese in Abhängigkeit vom emetogenen Potenzial der eingesetzten Zytostatika.

Literatur

1. Prof. Dr. med. Petra Feyer, Berlin, Prof. Dr. med. Hartmut Link, Kaiserslautern, Prof. Dr. med. Richard Gralla, New York, Priv.-Doz. Dr. med. Karin Jordan, Halle. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: new insights. Satellitensymposium der MSD Sharp&Dohme GmbH im Rahmen des 2. ASORS-Jahreskongresses, 25.03.2011, Berlin.
2. Fachinformationen Emend® (Stand Januar 2010), Ivemend® (Stand März 2010), Ivemend® 150 mg (Stand September 2010).
3. Grunberg S, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol-EASE. J Clin Oncol 2011;29:1495–501.
4. MASCC Antiemetic Guidelines unter <http://www.mascc.org/mc/page.do?sitePageId=112260&orgId=mascc> (Zugriff am 7.6.2011).
5. Leitlinien zur Antiemese unter http://www.onkosupport.de/e974/e2538/e2539/index_ger.html (Zugriff am 7.6.2011).

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Idiopathische Lungenfibrose

Pirfenidon wirkt antifibrotisch und antiinflammatorisch

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine progressive Erkrankung mit sehr schlechter Prognose. Pathogenetisch spielt die Aktivierung von Fibroblasten eine wichtige Rolle. Pirfenidon, das antifibrotisch und antiinflammatorisch wirkt, wurde Ende Februar 2011 in Europa als erstes Arzneimittel zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen. Wesentlich für die Zulassung waren vier randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien. Im Rahmen einer von InterMune Deutschland GmbH veranstalteten Pressekonferenz anlässlich des 52. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. in Dresden wurden Ergebnisse dieser Studien vorgestellt.

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine seltene, chronisch progrediente und letztendlich tödlich verlaufende Lungenerkrankung mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 20%. Somit ist die Prognose bei dieser Erkrankung schlechter als bei vielen Krebserkrankungen (z.B. Mamma-, Ovarial-, Kolonkarzinom). In Deutschland leiden etwa 20 000 Menschen an

einer idiopathischen Lungenfibrose. Das führende klinische Symptom der Erkrankung ist eine zunehmende Belastungs-, später auch Ruhedyspnoe mit konsekutiver Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität [1, 2].

Charakteristisch für die idiopathische Lungenfibrose ist einerseits eine Entzündung der Alveolarwände, die sich

auf die umliegenden Gewebe und das Gefäßsystem ausbreitet, andererseits eine interstitielle Fibrosierung. Diese irreversible Vernarbung ist die am meisten gefürchtete Folge der Erkrankung, da sie fortschreitet und zu ausgeprägten Störungen der Ventilation und des Gasaustauschs führt [3].

Die Pathogenese der Erkrankung ist komplex. Zum einen kommt es zu einer vermehrten Ansammlung und Aktivierung von Fibroblasten, zum anderen zu einer Aktivierung und Schädigung des alveolären Epithels. Nach neueren Untersuchungen dürfte eine gestörte Interaktion des Epithels mit den interstitiellen Zellen vorliegen, wobei eine entzündliche Komponente eine zentrale Rolle spielt [1].

Wenig therapeutische Optionen

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe klinischer prospektiver randomisierter Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit verschiedener Substanzen bei idiopathischer Lungenfibrose zu untersuchen. So wurden Studien durchgeführt mit Prednisolon, Azathioprin, Cyclophosphamid, Interferon gamma-1b, Etanercept, Bosentan und Imatinib [1, 4]. Ein durchschlagender Therapieerfolg zeichnete sich jedoch bei keinem dieser Wirkstoffe ab. Nur für hoch dosiertes Acetylcystein konnte eine günstige Wirkung auf den Abfall der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität nachgewiesen werden. Die Einnahme von Acetylcystein hatte jedoch keine statistisch signifikant nachweisbaren Auswirkungen auf Lebensqualität, Dyspnoe und Überleben der betroffenen Patienten, so dass auch dieses Therapiekonzept nicht als zweifelsfrei angesehen

werden kann. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Alternativen wird im Alltag häufig eine probatorische Therapie bestehend aus Prednisolon plus Azathioprin plus Acetylcystein durchgeführt [1].

Pirfenidon

Eine neue Therapieoption ist Pirfenidon (Esbriet®; Abb. 1), dessen Wirkungsmechanismus noch nicht

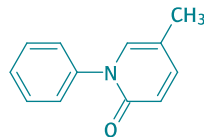


Abb. 1. Pirfenidon

in allen Einheiten aufgeklärt ist. In verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Modellen wirkte die Substanz antifibrotisch und antiinflammatorisch. Der Wirkstoff hemmt sowohl die Proliferation von Fibroblasten als auch die Produktion Fibrose-assoziiierter Proteine und Zytokine; insbesondere die Suppression von Transforming growth factor beta (TGF-β) könnte eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus bremst Pirfenidon die bei dieser Erkrankung gesteigerte Biosynthese und Akkumulation von extrazellulärer Matrix [1, 2, 8].

Klinische Studien

Pirfenidon wurde in der Europäischen Union Ende Februar 2011 als Orphan Drug zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen. Es ist der erste Arzneistoff, der bei dieser Erkrankung zugelassen ist. Basis der Zulassung sind die Ergebnisse von vier randomisierten Placebo-kontrollierten Studien: im Anschluss an eine japanische Phase-II-Studie wurden eine Phase-III-Studie in Japan [5] und zwei sehr ähnliche multinationale Phase-III-

Studien, die Studien 004 und 006 des CAPACITY-Studienprogramms (Tab. 1), in Nordamerika und Europa durchgeführt [6]. In den Studien, an denen insgesamt mehr als 1100 Patienten teilnahmen, wirkte die Substanz positiv auf die Erhaltung der Lungenfunktion sowie die körperliche Belastbarkeit.

In Studie 004 wurden 435 Patienten randomisiert mit

■ Pirfenidon 2403 mg/Tag (n=174),
■ Pirfenidon 1197 mg/Tag (n=87) oder
■ Placebo (n=174)

behandelt; in Studie 006 erhielten 344 Patienten randomisiert entweder
■ Pirfenidon 2403 mg/Tag (n=171) oder
■ Placebo (n=173),

jeweils verteilt auf dreimal tägliche Einnahme. Die Tagesdosis von 2403 mg wurde unter Berücksichtigung des in Nordamerika und Europa im Vergleich zu Japan höheren durchschnittlichen Körpergewichts aus der in japanischen Studien verwendeten Tagesdosis von 1800 mg abgeleitet.

Die Teilnehmer waren im Mittel etwa 66 Jahre alt und hatten eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von etwa 75 % des Sollwerts. Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der forcierten Vitalkapazität in Prozent des Sollwerts nach 72 Wochen gegenüber dem Ausgangswert.

In Studie 004 war die Abnahme des FVC-Werts unter Pirfenidon 2403 mg/Tag geringer als unter Placebo. Dieser Unterschied war bereits nach 24 Wochen signifikant (p=0,01) und konnte bis Woche 72 beobachtet werden (Tab. 1). In Studie 006 waren zwar von Woche 12 bis Woche 48 signifikante Unterschiede in der Veränderung der forcierten Vitalkapazität zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu

Tab. 1. Mittlere Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) [% des Sollwerts] unter Pirfenidon und Placebo in den Studien 004 und 006 des CAPACITY-Studienprogramms [2]

	Studie 004				Studie 006		
	Pirfenidon 1 197 mg/Tag (n=87)	Pirfenidon 2 403 mg/Tag (n=174)	Placebo (n=174)	p-Wert*	Pirfenidon 2 403 mg/Tag (n=171)	Placebo (n=173)	p-Wert*
Ausgangswert der FVC (Mittelwert)	76,4	74,5	76,2		74,9	73,1	
FVC nach 72 Wochen (Mittelwert)	66,4	66,6	63,9		65,9	63,6	
Mittlere Veränderung der FVC in Woche 72 gegenüber dem Ausgangswert [Prozentpunkte]**	-10,0	-8,0	-12,4	0,001	-9,0	-9,6	0,5013
FVC-Abnahme ≥ 10 Prozentpunkte [n (%)]	k. A.	35 (20 %)	60 (35 %)	0,001	39 (23 %)	46 (27 %)	0,440

CAPACITY: Clinical studies assessing pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: research of efficacy and safety outcomes; *Pirfenidon 2403 mg/Tag versus Placebo; **primärer Endpunkt; k. A.: keine Angabe

Tab. 2. Häufigkeit unerwünschter Ereignisse [%], die in den Studien 004 und 006 unter Pirfenidon (2 403 mg/Tag) mindestens 1,5-mal so häufig waren wie unter Placebo und in mindestens einer Gruppe bei > 10 % der Patienten auftraten [6]

	Pirfenidon (n=345)	Placebo (n=347)
Übelkeit	36	17
Hautausschlag	32	12
Verdauungsstörungen	19	7
Schwindel	18	10
Erbrechen	14	4
Photosensibilisierung	12	2
Appetitlosigkeit	11	4

verzeichnen, aber nicht in Woche 72 (Tab. 1). Eine Abnahme der FVC um 10 Prozentpunkte oder mehr wurde in Studie 004 bei signifikant weniger Pirfenidon- als Placebo-behandelten Patienten verzeichnet; in Studie 006 zeigte sich hier wiederum kein Unterschied (Tab. 1). Allerdings war in dieser Studie die mittlere Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest von Beginn bis Woche 72 unter Pirfenidon signifikant geringer als unter Placebo (Ausgangswert 378 m bzw. 399 m, Veränderung -45,1 m bzw. -76,9 m, jeweils Pirfenidon bzw. Placebo; $p < 0,001$). In diesem sekundären Endpunkt zeigten sich in Studie 004 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine Metaanalyse aller drei Phase-III-Studien ergab, dass Pirfenidon das Risiko von Tod oder Krankheitsprogression gegenüber Placebo um 30 % verringert (Hazard-Ratio [HR] 0,70; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,56–0,88; $p = 0,002$). Die Sterblichkeit betrug in den Studien 004 und 006 unter Pirfenidon 2 403 mg/Tag 7,8 % und war damit nicht signifikant geringer als unter Placebo mit 9,8 % (HR 0,77; 95%-KI 0,47–1,28) [1, 2, 4–7].

UV-Schutz notwendig

Im Allgemeinen war Pirfenidon gut verträglich. Dennoch war eine Reihe von leichteren Nebenwirkungen unter Pirfenidon häufiger als unter Placebo.

Dies waren vor allem gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen und Schwindel (Tab. 2). Auch wurden in einzelnen Fällen erhöhte Leberwerte (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase) beobachtet, weshalb die Leberwerte während einer Therapie mit Pirfenidon regelmäßig kontrolliert werden sollten. Aufgrund einer möglichen Photosensibilisierung sollten Patienten, die mit Pirfenidon behandelt werden, eine direkte Sonneneinstrahlung und Solarien meiden beziehungsweise Sonnenschutzmittel mit ausreichend hohem Lichtschutzfaktor benutzen [1, 2, 6].

Fazit

Als erstes und bislang einziges Arzneimittel wurde Pirfenidon (Esbriet®) in der Europäischen Union zur Behandlung von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose zugelassen; die Markteinführung in Deutschland ist für September 2011 geplant.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen mehrerer randomisierter Placebo-kontrollierter Studien, in denen eine günstige Wirkung dieser Substanz sowohl hinsichtlich der Abnahme der forcierten Vitalkapazität als auch der Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die dabei beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Wegen einer stark photosensibilisierenden Wirkung ist jedoch ein wirksamer Sonnenschutz zwingend erforderlich.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Ulrich Costabel, Essen, Pressekongress „Idiopathische Lungenfibrose – Erste medikamentöse Therapie bietet Patienten neue Hoffnung“, veranstaltet von InterMune Deutschland GmbH im Rahmen des 52. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Dresden, 8. April 2011.

Unlängst wurde eine aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) veröffentlicht, an deren Überarbeitung mehrere internationale Fachgesellschaften beteiligt waren. In der Leitlinie wird von den meisten medikamentösen Therapien (Glucocorticoid-Monotherapie [außer bei akuter Exazerbation der IPF], Colchicin, Ciclosporin, Glucocorticoid plus Immunmodulator, Interferon gamma-1b, Bosentan, Etabercept) abgeraten. Von Acetylcystein als Monotherapie, Antikoagulationen, Pirfenidon sowie einer Kombinationstherapie aus Prednison, Azathioprin und Acetylcystein wird ebenfalls für die Mehrheit der Patienten abgeraten, allerdings mit dem Hinweis, dass diese Therapien bei einer Minderheit der Patienten ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis haben können. Nichtmedikamentöse Maßnahmen, die mit hohem Empfehlungsgrad empfohlen werden, sind die Sauerstofftherapie bei Patienten mit klinisch relevanter Hypoxämie und die Lungentransplantation.

Quelle: Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.

Red.

2. European Medicines Agency. CHMP assessment report Esbriet. Procedure No. EMEA/H/C/002154 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf (Zugriff am 1.6.2011).
3. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). Harrison's Innere Medizin. 17. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2009.
4. Spagnolo P, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(9):CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.
5. Taniguchi H, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821–9.
6. Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760–9.
7. Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011;377:1727–9.
8. Schaefer et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. Eur Respir Rev 2011;20:85–97.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Onkologie

Zielgerichtete Therapien bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

Eine platinhaltige Zweifachkombination ist seit langem Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom kann eine solche Zweifachkombination um den monoklonalen Antikörper Bevacizumab ergänzt werden. Bei Patienten, deren Krankheitszustand nach einer platinbasierten Standard-Chemotherapie unverändert ist, kommt eine Erhaltungstherapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib infrage. Studienergebnisse, die zeigen, dass Erlotinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC ebenso wirksam ist wie Docetaxel oder Pemetrexed, wurden bei einer Presskonferenz der Roche Pharma AG anlässlich des 52. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) in Dresden vorgestellt.

Bronchialkarzinome werden leider oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, da viele Patienten in frühen Stadien nur wenig Beschwerden haben. Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), das nicht mehr operiert werden kann, werden meist mit einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie behandelt (Kasten 1). Sie leben damit im Median nur noch 8 bis 10 Monate. Enttäuschend ist, dass der Therapieerfolg durch Kombination einer Platinverbindung mit einem Zytostatikum der dritten Generation gegenüber einer

Kombination mit einem Zytostatikum der zweiten Generation nur wenig verbessert wird (Kasten 1). Eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie kann das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und gutem Allgemeinzustand um etwa zwei Monate verlängern [1].

Wirksamkeit von Bevacizumab in der Erstlinientherapie

Bevacizumab (Avastin®) ist in Europa seit 2007 in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinientherapie von Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten NSCLC zugelassen, es sei denn, es liegt ein Tumor mit vorwiegender Plattenepithel-Histologie vor [2]. Diese Zulassung basiert auf zwei Phase-III-Studien, der Studie E4599 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [3] und der AVAiL (Avastin in lung)-Studie [4]. In der zweiarmligen Studie der ECOG [3] wurden 878 Patienten mit rezidivierendem oder fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IIIB oder IV entweder nur mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Carboplatin plus Paclitaxel) oder mit dieser Chemotherapie und Bevacizumab (15 mg/kg Körpergewicht [KG]) behandelt. Die Chemotherapie wurde alle 3 Wochen für sechs Zyklen appliziert. Diejenigen, die zusätzlich mit Bevacizumab behandelt wurden, bekamen dies solange, bis die Erkrankung fortschritt oder bis nichttolerale Nebenwirkungen auftraten.

Das Gesamtüberleben betrug in der Gruppe, die nur mit der Chemotherapie behandelt wurde, im Median 10,3 Monate und in der Gruppe, die zusätzlich mit Bevacizumab behandelt wurde, 12,3 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,79, $p=0,003$).

Eine explorative Analyse ergab, dass Patienten mit einem Adenokarzinom einen besonders großen Nutzen von der zusätzlichen Behandlung mit Bevacizumab hatten: sie lebten im Median sogar noch 14,2 Monate gegenüber Patienten mit Adenokarzinom, die nur mit der Chemotherapie behandelt wurden und im Median noch 10,3 Monate lebten (HR 0,69) [5]. Dies spricht dafür, dass die Histologie des Tumors einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg und die Überlebenszeit hat.

Verträglichkeit von Bevacizumab unter Praxisbedingungen

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bevacizumab im Praxisalltag wurde unter anderem in der Phase-IV-Studie SAIL (Safety of Avastin in lung) untersucht [6]. Für diese Studie wurden 2212 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC (Stadium IIIB/IV), das kein Plattenepithelkarzinom war, rekrutiert. Sie erhielten Bevacizumab (7,5 oder 15 mg/kg KG alle 3 Wochen) zusammen mit einer Standard-Chemotherapie (maximal sechs Zyklen).

In dieser Studie wurde die aus den klinischen Studien bekannte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab bestätigt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Bevacizumab gehören Blutungen, Hypertonie, Proteinurie, gastrointestinale Perforationen und thromboembolische Ereignisse [6].

Bevacizumab auch als Erhaltungstherapie wirksam?

Die Teilnehmer der SAIL-Studie, die auf die Behandlung ansprachen oder bei denen die Erkrankung stabil war, wurden im Anschluss an die Chemotherapie (plus Bevacizumab) mit einer Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie (Kasten 2) weiter behandelt bis die Erkrankung fortschritt oder nichttolerale Nebenwirkungen auftraten. Bei den Patienten, die mindestens eine Dosis einer solchen

Kasten 1: Platinhaltige Kombinations-Chemotherapien beim NSCLC

Bei Patienten mit einem nichtoperablen fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (Stadium IIIB/IV) und gutem Allgemeinzustand sollte eine Kombination, bestehend aus *Cisplatin* (z.B. Cisplatin-Gry®) und einem anderen Zytostatikum, eingesetzt werden. Als Kombinationspartner stehen Zytostatika der zweiten Generation wie Etoposid (z.B. Vepesid®), Vindesin (Eldisine®), Mitomycin (z.B. Mitomycin Medac®) oder Ifosfamid (z.B. Holoxan®) sowie Zytostatika der dritten Generation wie Gemcitabin (z.B. Gemzar®), Paclitaxel (z.B. Taxol®), Docetaxel (z.B. Taxotere®), Vinorelbin (z.B. Navelbine®) oder Pemetrexed (Alimta®) zur Verfügung. Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) kann anstelle von Cisplatin auch *Carboplatin* (z.B. Carboplatin Hexal®) eingesetzt werden [1].

Kasten 2: Erhaltungstherapie

Nach Beendigung einer Erstlinien-Chemotherapie wird – falls sie angesprochen hat – meist eine Therapiepause eingelegt. Bei vielen Patienten kommt es dann aber bereits nach 6 bis 8 Wochen zu einer Tumorprogression mit teilweise dramatischer Verschlechterung des Allgemeinzustands. Eine Zweitlinientherapie ist dann in vielen Fällen gar nicht mehr möglich. Um das zu vermeiden, wird nach wirksamen und gut verträglichen Erhaltungstherapien gesucht.

Bevacizumab-Erhaltungstherapie erhielten (n=1332), betrug das Gesamtüberleben im Median 18,8 Monate. Es war damit länger als in der Gesamtpopulation der Studie (n=2212), in der das Gesamtüberleben im Median 14,6 Monate betrug [7].

Auch eine retrospektive Analyse einer US-amerikanischen Datenbank (Netzwerk niedergelassener Onkologen) legt einen Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nahe: Ausgewertet wurden die Daten von 403 NSCLC-Patienten, die mit einer Erstlinientherapie bestehend aus einer Chemotherapie und Bevacizumab behandelt wurden. Bei 154 dieser Patienten wurde die Therapie mit Bevacizumab bis zur Krankheitsprogression fortgeführt, bei 249 nicht. Bei den Patienten, die die Erhaltungstherapie bekamen, wurden ein längeres Gesamtüberleben (Overall survival, OS) und ein längeres progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS) beobachtet als bei denen, die keine Bevacizumab-Erhaltungstherapie bekamen (OS: 20,9 Monate vs. 10,2 Monate, PFS 10,3 Monate vs. 6,5 Monate) [8].

Die Wirksamkeit einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie wurde allerdings bisher nicht in einer prospektiven, kontrollierten Studie überprüft und Bevacizumab (Avastin®) ist nicht für eine Erhaltungstherapie zugelassen [1, 2].

Erhaltungstherapie mit Erlotinib

Der Tyrosinkinaseinhibitor *Erlotinib* (Tarceva®) wurde 2005 für die Zweit- und Drittlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zugelassen. Seit 2010 ist er außerdem zugelassen zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheitszustand nach

vier Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Standard-Chemotherapie unverändert ist.

Grundlage für die Zulassung von Erlotinib als Erhaltungstherapie war die SATURN(Sequential Tarceva in unresectable NSCLC)-Studie [9]. Im Rahmen dieser Studie wurden 889 Patienten, die während einer vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie eine Krankheitsstabilisierung oder Remission erreichten, randomisiert und entweder mit Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo behandelt, bis die Erkrankung fortschritt oder nichttolerale Nebenwirkungen auftraten. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median unter Erlotinib 12,3 Wochen und unter Placebo 11,1 Wochen. Das Progressionsrisiko wurde durch Erlotinib statistisch signifikant um 29% gesenkt (HR 0,71; p<0,0001). Das Gesamtüberleben betrug unter Placebo 11 Monate und unter Erlotinib 12 Monate. Einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil hatten die Patienten, bei denen der EGF(Epidermal growth factor)-Rezeptor, dessen Tyrosinkinase-Domäne durch Erlotinib blockiert wird, nicht mutiert war (HR 0,77; p=0,0243) [9].

Erlotinib, Docetaxel oder Pemetrexed in der Zweitlinientherapie?

In der TITAN(Tarceva in treatment of advanced NSCLC)-Studie wurde Erlotinib erstmals direkt mit den beiden anderen zugelassenen Zweitlinientherapien, nämlich Docetaxel (z.B. Taxotere®) und Pemetrexed (Alimta®), verglichen [10]. Teilgenommen hatten 424 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen die Erkrankung trotz einer vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie rasch fortschritt. Sie erhielten randomisiert (1:1) entweder Erlotinib (150 mg/Tag) oder eine der beiden Standard-Chemotherapien (nach Entscheidung des Studienarztes). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Unabhängig von prädiktiv oder prognostisch relevanten Parametern wie Geschlecht, Raucherstatus und Tumorphistologie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapien im Gesamtüberleben. Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Therapie standen, traten unter Erlotinib etwas häufiger auf als unter den Chemotherapien (58,2% vs. 40,8%), die

meisten davon waren leicht bis mäßig ausgeprägt. Unter Erlotinib wurden vor allem Exantheme und Diarrhö beobachtet. Unter der Behandlung mit Erlotinib traten aber deutlich weniger schwere unerwünschte Ereignisse auf als unter Docetaxel und Pemetrexed (1% unter Erlotinib vs. 6,6% unter Chemotherapie).

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Schütte, Halle-Dölau, Prof. Dr. med. Martin Wolf, Kassel. Pressekonzferenz „Aktuelle Therapie des NSCLC mit Tarceva®“, Dresden, 7. April 2011, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Literatur

1. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010;64:Suppl 2:e1–164 (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf, Zugriff am 8.6.2011).
2. Fachinformation Avastin® (Stand März 2011).
3. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542–50.
4. Reck M, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. J Clin Oncol 2009;27:1227–34.
5. Sandler A, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010;5:1416–23.
6. Crinò L, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAIL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol 2010;11:733–40.
7. Laskin J, et al. Final safety data from patients (pts) who received maintenance (mmt) bevacizumab (bv) in the MO19390 (SAIL) trial: first-line bv plus chemotherapy (ct) in advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2010;21(Suppl 8):143–4 (abstract 428P).
8. Nadler E, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S. community practice network. Oncologist 2011;16:486–96.
9. Cappuzzo F, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010;11:521–9.
10. Ciuleanu T, et al. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. IASLC-ASTRO-ASCO Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2010, abstract LBOA5.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Belimumab (Benlysta, Glaxo Group): Der monoklonale Antikörper soll als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes mit hoher Erkrankungsaktivität eingesetzt werden. Belimumab hemmt die Bindung von löslichem humanem B-Lymphozyten-Stimulatorprotein (BLyS) an seinen Rezeptor auf B-Zellen. So wird die Differenzierung von B-Zellen in Immunoglobulin-produzierende Plasmazellen reduziert.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zulassungsempfehlung für Boceprevir (Victrelis, MSD): Boceprevir ist ein neues Virustatikum zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Der Proteasehemmer unterbindet direkt die Replikation der Viren. In Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin soll es bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Lebererkrankung eingesetzt werden, die bislang nicht behandelt wurden oder die auf eine bisherige Therapie nicht ansprechen. Mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei mehr Patienten eine dauerhafte Eradikation des Virus möglich als bisher. Von Vorteil ist auch, dass eine Behandlungsdauer von 24 Wochen ausreichend zu sein scheint.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zulassungsempfehlung für Ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb): Der monoklonale Antikörper soll zur Behandlung des irresektablen oder metastasierten Melanoms bei vorbehandelten Erwachsenen eingesetzt werden. Ipilimumab verhindert die Bindung von CTLA-4 (zytotoxischem T-Lymphozyten-assoziiertem Antigen 4) an den CTLA-4-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen. Da CTLA-4 normalerweise die Aktivierung der T-Zellen verhindert, führt die Blockade indirekt zu einer Verstärkung der körpereigenen Abwehr. Aufgrund potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen darf die Behandlung nur von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zulassungsempfehlung für Telavancin (Vibativ, Astellas Pharma): Telavancin soll bei nosokomialer Pneumonie, die nachweislich oder wahrscheinlich durch Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) verursacht ist, eingesetzt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen. Das Glykopeptidantibiotikum hemmt die Zellwandsynthese und erhöht die Membranpermeabilität der Bakterien, wodurch Protein-, RNS- und Lipidsynthese gehemmt werden.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Bedingte Zulassungsempfehlung für Fampridin (Fampyra, Biogen): Nachdem das CHMP im Januar 2011 zunächst eine negative Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Fampridin abgegeben hatte, wurde nun die bedingte Zulassung von Fampridin bei Patienten mit multipler Sklerose zur Verbesserung der Gehfähigkeiten empfohlen. Bedingte Zulassung heißt, dass weitere Studien durchgeführt werden müssen. Im Fall von Fampridin sollen Langzeitstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit innerhalb eines Jahres folgen, außerdem soll evaluiert werden, ob zu einem frühen Zeitpunkt festgestellt werden kann, welche Patienten gut oder weniger gut auf die Therapie ansprechen. Der Wirkungsmechanismus des neuronalen Kaliumkanalhemmers beruht auf einer Verbesserung der Signalleitung in den geschädigten Nervenbahnen bei Patienten mit multipler Sklerose.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zulassungserweiterung für Denosumab (Xgeva, Amgen) empfohlen: Der gegen RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B-ligand) gerichtete monoklonale Antikörper soll nun auch bei erwachsenen Tumorpatienten mit Knochenmetastasen eingesetzt werden, um skelettale Ereignisse zu verhindern. Bisher ist Denosumab (als Prolia) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko sowie bei Männern mit Prostatakarzinom, deren Knochendichte therapiebedingt verringert ist, zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zulassungserweiterung von Tocilizumab (RoActemra, Roche): Der Interleukin-

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)

6-Rezeptorantagonist ist nun auch zur Behandlung von Kindern ab zwei Jahren mit systemischer juveniler Arthritis zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Zwischenbericht zur Überprüfung von Buflomedil (z. B. Defluina): Das zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzte durchblutungsfördernde Mittel wird seit Februar vom CHMP überprüft, nachdem die französische Behörde eine erhöhte kardiale und neuronale Toxizität, insbesondere nach gewollter oder versehentlicher Überdosierung, gemeldet hatte. Die Verordnung oraler Zubereitungen soll nun eingestellt werden, parenteral applizierbare Lösungen werden weiter überprüft.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Abschluss der Überprüfung von Celecoxib (Onsenal, Pfizer) bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP): Nachdem der Hersteller Celecoxib in der Indikation FAP bereits im April 2011 freiwillig

vom Markt genommen hatte, liegt nun die erwartete negative Beurteilung zu Celecoxib bei FAP vor, weil die geforderten Wirksamkeitsnachweise nicht erbracht werden konnten. Celecoxib-haltige Produkte mit Zulassung zur Behandlung anderer Indikationen sind davon nicht betroffen.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Überprüfung von Cilostazol (z. B. Pletal): Der zur Verbesserung der Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens eingesetzte Wirkstoff wird einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterzogen. Initiiert wurde die Überprüfung von den spanischen Zulassungsbehörden, weil die Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sei und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und hämorrhagische unerwünschte Wirkungen beobachtet wurde.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Überprüfung von Trimetazidin (z. B. Vastarel, Idaptan, Imovexil) in allen Indikationen: Eingesetzt wird Trimetazidin zur Prophylaxe von Angina pectoris, additiv bei Schwindel und Tinnitus sowie bei akuten Sehstörungen. Initiiert wurde die Überprüfung von der französischen Zulassungsbehörde, weil Hinweise vorliegen, dass schwere Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten und eine Verschlechterung der Parkinson-Krankheit, einer möglicherweise nicht ausreichend belegten Wirksamkeit gegenüberstehen.

Mitteilung der EMA vom 20.05.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Boceprevir (Victrelis, Merck): Wie in Europa wurde der orale Proteasehemmer Boceprevir auch in den USA zugelassen. Das neue Virustatikum wird in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Hepatitis C eingesetzt, vorausgesetzt ein Teil der Leberfunktion ist erhalten und es ist bislang keine Hepatitis-Therapie mit anderen Arzneimitteln erfolgt. In den klinischen Studien wurde häufiger ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erzielt als mit Peginterferon alfa plus Ribavirin.

Mitteilung der FDA vom 13.05.2011

Zulassung für Linagliptin (Tradjenta, Boehringer Ingelheim): Linagliptin wird zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit einer Diät und körperlicher Bewegung eingesetzt. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase (DPP) 4.

Mitteilung der FDA vom 02.05.2011

Zulassung für Rilpivirin (Edurant, Tibotec): Der nichtnucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) wird im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) eingesetzt, um die Viruskonzentration einzudämmen. In den klinischen Studien wurden Rilpivirin und Efavirenz in Kombination mit weiteren antiretroviralen Substanzen verglichen. Rilpivirin senkte die Virusmenge vergleichbar gut wie Efavirenz, wobei Patienten mit hoher Viruskonzentration zu Beginn auf die Rilpivirin-Therapie schlechter ansprachen als Patienten mit niedriger Virusmenge. Mehr Patienten entwickelten eine Resistenz auf Rilpivirin als auf Efavirenz.

Mitteilung der FDA vom 20.05.2011

Zulassung für Telaprevir (Incivek, Merck): Telaprevir ist wie Boceprevir ein neues Virustatikum zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Beide hemmen eine Protease, die das Virus zur Replikation benötigt. Eingesetzt wird Telaprevir ebenfalls in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten, die entweder noch keine Interferon-basierte Therapie erhalten haben oder bei denen kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt wurde.

In den klinischen Studien wurde häufiger ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erzielt als mit dem bisherigen Standard Peginterferon alfa plus Ribavirin.

Mitteilung der FDA vom 23.05.2011

Zulassungserweiterung für Everolimus (Afinitor, Novartis): Der mTOR-Inhibitor Everolimus kann nun auch zur Behandlung von Patienten mit progressiven neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET) eingesetzt werden, wenn eine operative Entfernung nicht möglich ist oder bereits Metastasen vorliegen. Bisher zugelassen war Everolimus bei Nierenzellkarzinom und sub-

ependymalem Riesenzellastrozytom. Unter dem Handelsnamen Zortress ist Everolimus außerdem zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach einer Nierentransplantation indiziert.

Mitteilung der FDA vom 06.05.2011

Zulassungserweiterung für Sunitinib (Sutent, Pfizer): Nach Everolimus wurde auch der Tyrosinkinasehemmer bei progressiven neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET) zugelassen. Bisher wird Sunitinib bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und bei fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinomen angewendet.

Mitteilung der FDA vom 20.05.2011

Einschränkung der Verordnung von Rosiglitazon (z. B. Avandia, Avandamet, Avandaryl): Seit September 2010 ist in den USA die Verordnung des oralen Antidiabetikums nur im Rahmen eines Programms zur Risikoevaluierung möglich. Nun wird die Verordnung weiter beschränkt auf Patienten, die bereits erfolgreich mit Rosiglitazon behandelt werden, und auf Patienten, deren Blutzuckerkontrolle mit anderen Antidiabetika nicht gelingt, die aber eine Behandlung mit Pioglitazon ablehnen.

Mitteilung der FDA vom 18.05.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief wegen potenziellen Risikos für Pankreaskarzinom unter Exenatid (Byetta, Lilly): Exenatid gehört zur Gruppe der Inkretinmimetika und ist in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder einem Glitazon zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Exenatid gehört neben gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auch ein (häufig erwünschter) Gewichtsverlust. Im Jahr 2008 hat die AkdÄ auf Fälle von Pankreatitiden im Zusammenhang mit der Anwendung von Exenatid aufmerksam gemacht.

Inzwischen wurden zwei Fälle gemeldet, bei denen ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde. Insgesamt finden sich im deutschen Spontanmeldesystem elf Meldungen von Pankreas-

karzinomen im Zusammenhang mit der Gabe von Exenatid. Ob tatsächlich ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome besteht, muss durch weitere Studien abgeklärt werden. Ein Anlass zur Änderung der Indikationsstellung von Exenatid ergibt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Jedoch sollten Patienten in angemessener Weise über offene Fragen zum Sicherheitsprofil aufgeklärt und mögliche Risiken gegenüber den vorhandenen Effekten sorgfältig abgewogen werden. Kommt es unter der Behandlung zu einem auffällig hohen Gewichtsverlust, sollte sorgfältig nach tumorassoziierten Symptomen, wie Nachtschweiß, Abgeschlagenheit oder Leistungsknick, gefragt und die Indi-

kation zur weiteren Diagnostik großzügig gestellt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 155 vom 13.05.2011

Rote-Hand-Brief wegen potenziellen Risikos für Keratitis und ulzerative Keratitis unter Panitumumab (Vectibix, Amgen): Der gegen den humanen EGF(Epidermal growth factor)-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper ist bei kolorektalem Karzinom zugelassen, wenn andere Therapien bereits versagt haben. Nach der Zulassung wurde über seltene Fälle von schwerwiegender Kera-

titis und ulzerativer Keratitis unter Panitumumab berichtet. Beides kann zu einer dauerhaften Schädigung des Sehvermögens führen. Die ulzerative Keratitis ist ein augenärztlicher Notfall.

Patienten, die unter einer Behandlung mit Panitumumab eine Entzündung des Auges, verstärkte Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge oder ein gerötetes Auge entwickeln, sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 156 vom 16.05.2011

Bettina Christine Martini,
Legau

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
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.: (0 22 35) 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 Mikroformen 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 Re-

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

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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