

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
25. Jahrgang · Heft 2  
Februar 2007

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk  
Dr. Annemarie Musch  
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. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Essen  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
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, Freiburg  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2006

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Hans Christoph Diener, Essen

**Können wir uns eine optimale Sekundärprävention des Schlaganfalls leisten?** 39

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Eugen Mengel, Mainz, und Annemarie Musch, Stuttgart

**Alglucosidase-alfa** 40

Enzym-Ersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe

**Zertifizierte Fortbildung** 45

Frank Holz, Bonn, und Bettina Martini, Memmingen

**Pegaptanib** 47

Intravitreale Injektion bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration

Martin Kropff, Münster, Wolfgang Knauf, Frankfurt,  
Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, und Ralf Angermund, Neuss

**Thrombozytopenie bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit Bortezomib** 51

## Übersicht

Jens F. Jordan, Thomas S. Dietlein und Günter K. Kriegelstein, Köln

**Medikamentöse Glaukom-Therapie** 54

## Fragen aus der Praxis

Gesine Picksak und Dirk O. Stichtenoth, Hannover

**Methylphenidat (Concerta®) und Leistungsradspport?** 63

## Klinische Studie

SPARCL-Studie

Aggressive Senkung des LDL-Cholesterol-Werts zur Schlaganfallprävention 66

**Referiert & kommentiert** 68

**Impressum** 80

## Können wir uns eine optimale Sekundärprävention des Schlaganfalls leisten?



Der Schlaganfall ist eine verheerende Erkrankung. 20% der Betroffenen sterben und etwa  $\frac{1}{4}$  erleidet so ausgeprägte Schäden, dass eine Unterbringung im Pflegeheim oder eine Rundumversorgung durch die Familie und den Pflegedienst zu Hause notwendig ist. Dies erklärt, warum vielfältige Anstrengungen unternommen werden, um insbesondere Rezidivinsulte nach einem ersten ischämischen Ereignis zu verhindern. Belegt in der Sekundärprävention ist der Nutzen von Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol sowie bei Hochrisikopatienten die Gabe von Clopidogrel. Ebenfalls belegt ist der Nutzen einer wirksamen antihypertensiven Therapie. Bisher gab es das so genannte *Cholesterol-Paradoxon*. Große epidemiologische Studien ergaben keinen Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Höhe des Cholesterol-Spiegels. Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Paradoxon ist, dass in den epidemiologischen Studien alle Schlaganfalltypen zusammen ausgewertet wurden, nämlich Ischämien, Blutungen und Subarachnoidalblutungen. Bei Betrachtung der Untergruppen gibt es keinen Zweifel, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterol-Spiegels und dem Ausmaß der Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße besteht.

Große Studien zum Einsatz von CSE-Hemmern in der Sekundärprävention des Schlaganfalls fehlen bisher. Die bislang vorliegenden Daten stammen aus Studien, in die entweder Risikopatienten oder Patienten mit einer koronaren Herzkrankung eingeschlossen wurden. Dort zeigte sich allerdings durchgehend eine Risikoreduktion auch für Schlaganfälle durch die Gabe von CSE-Hemmern [1]. Am besten untersucht ist hier Simvastatin. Die Lage hat sich durch die SPARCL-Studie geändert [2]. Wie auf Seite 66 referiert, ergab diese Studie, in die Patienten nach einem ischämischen Insult eingeschlossen wurden, eine signifikante Überlegenheit von 80 mg Atorvastatin gegenüber Placebo. Dies betraf nicht nur die Rate von Schlaganfällen, sondern auch die Reduktion vaskulärer Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt und vaskulärem Tod.

Nun stellt sich die Frage nach der praktischen Umsetzung dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse. Würde man die Studienlage 1:1 in Therapieempfehlungen umsetzen, müsste man dazu raten, jeden Patienten nach TIA oder ischämischem Insult mit 80 mg Atorvastatin pro Tag zumindest über 5 Jahre zu behandeln. Dem steht aber gegenüber, dass Sortis® nicht unter die Festbetragsregelung fällt und daher von den Patienten eine erhebliche Zuzahlung erfordert. Dies macht die Umsetzung einer solchen Therapieempfehlung praktisch unmöglich. Um es in Zahlen auszudrücken: Eine einjährige Behandlung mit 20 mg Simvastatin als Generikum kostet etwa 130 Euro, mit Zocor® 193 Euro und mit Sortis® 80 mg 660 Euro. Hier besteht nun auch ein ethisches Dilemma für die Firma Pfizer. Natürlich hat die Firma viel Geld in klinische Studien investiert, um den Nutzen von Atorvastatin zu belegen. Gleichzeitig verfolgt sie aber eine Preispolitik in Deutschland, die den Großteil der gesetzlich versicherten Patienten vom Nutzen dieser Substanz ausschließt. Dies geht eindeutig in Richtung Zweiklassenmedizin. Privatpatienten werden keine Probleme haben, Atorvastatin verschrieben und erstattet zu bekommen. Bei gesetzlich versicherten Patienten ist dies aufgrund der hohen Zuzahlung praktisch nicht möglich. Hier befinden sich die Neurologen und die weiterbehandelnden Ärzte für die Schlaganfallprävention in einem echten Dilemma, aus dem es mit der derzeitigen Preisgestaltung für Sortis® auch keinen Ausweg gibt.

H. C. Diener, Essen

1. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 2004;35:2902–9.
2. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.

# Alglucosidase-alfa

## Enzym-Ersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe

Eugen Mengel, Mainz, und Annemarie Musch, Stuttgart

Alglucosidase-alfa (Myozyme™) ist seit dem 29. März 2006 in Deutschland zur langfristigen Enzym-Ersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe zugelassen. Das rekombinante humane lysosomale Enzym  $\alpha$ -1,4-Glucosidase besitzt Orphan-Drug-Status in der EU. In offenen Phase-II-Studien konnte bei Säuglingen und Kleinkindern mit der rasch fortschreitenden oder einer atypischen infantilen Verlaufsform der degenerativen Muskelerkrankung ein deutlicher Nutzen der Enzym-Ersatztherapie gezeigt werden: Das Überleben der Patienten wurde verlängert und ihre körperliche Beeinträchtigung verringert. Derzeit liegen nur wenige Daten zur Therapie von Patienten mit der langsamer fortschreitenden juvenilen/adulten Form des Morbus Pompe vor; bereits gezeigt werden konnte aber ebenfalls eine Verringerung der körperlichen Beeinträchtigung dieser Patienten.

Arzneimitteltherapie 2007;25:40-5.

Morbus Pompe ist eine genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankheit, die zu den Glykogen-Speicherkrankheiten, den Glykogenosen, zählt. Bei den Glykogenosen kommt es aufgrund einer gestörten Glykogen-Synthese, eines gestörten Glykogen-Abbaus oder -Metabolitentransports zu veränderten Glykogen-Konzentrationen und -Strukturen in den Zellen verschiedener Organe. Die anderen Glykogen-

osen sind keine lysosomalen Speichererkrankungen, da der Stoffwechseldefekt und die konsekutive Speicherung im Zytosol lokalisiert sind.

Der Morbus Pompe (Glykogenose Typ II) beruht auf fehlender oder mangelnder Aktivität des lysosomalen Enzyms saure  $\alpha$ -1,4-Glucosidase (saure Maltase). Dies führt zu einem unzureichenden Glykogen-Abbau. Glykogen sammelt sich insbesondere in den Lysosomen von Herz- und Skelettmuskelzellen an. Bei starker Glykogen-Ablagerung greift die Speicherung auch auf das Zytosol über, es resultiert eine gestörte Muskelzellfunktion bis hin zu Zelluntergang. Typisch für die Erkrankung ist ein fortschreitender Muskelschwund.

Beim Morbus Pompe werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden, wobei die Übergänge fließend sein und atypische Verläufe auftreten können (Abb. 1):

- schnell fortschreitende, infantile Form mit insbesondere Kardiomegalie, Kardiomyopathie, respiratorischer Insuffizienz, fortschreitender Muskelschwäche und ausgeprägter Muskelhypotonie; diese Kinder sterben meist im 1. Lebensjahr an kardiovaskulären Komplikationen und/oder respiratorischer Insuffizienz [1]
- langsamer fortschreitende, juvenile/adulte Form mit fortschreitender Muskelschwäche (normalerweise auf die Skelettmuskulatur beschränkt), wobei motorische Funktionseinschränkungen und respiratorische Komplikationen überwiegen; Morbidität und Letalität werden bei den meisten Patienten von der Beteiligung der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells, bestimmt; nur gelegentlich liegt eine fast ausschließliche Gehbeeinträchtigung vor [2-4]

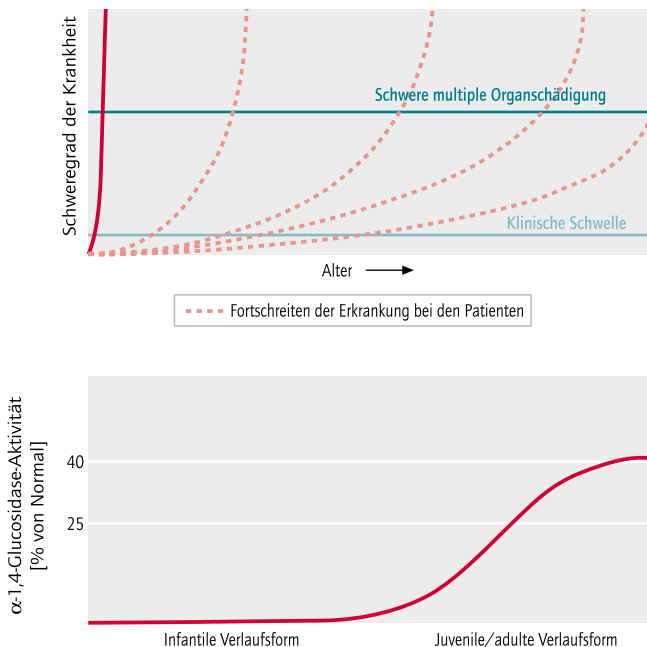


Abb. 1. Verlaufsformen des Morbus Pompe

Im Allgemeinen gilt: Je früher sich die Erkrankung bei den Patienten manifestiert, desto schwerer erkranken sie. Die schnell fortschreitende, infantile Form des Morbus Pompe ist gekennzeichnet durch fehlende bis geringe Aktivität des lysosomalen Enzyms saure  $\alpha$ -1,4-Glucosidase, wodurch es zu sehr starker Glykogen-Akkumulation kommt. Bei der juvenilen/adulten Verlaufsform ist hingegen eine verminderte Enzym-Aktivität nachweisbar, so dass die Erkrankung langsamer fortschreitet.

Dr. med. Eugen Mengel, Villa Metabolica (Zentrum für Stoffwechselerkrankungen), Unikinderklinik Mainz, Langenbeckstraße 2, 55131 Mainz, E-Mail: mengel@kinder.klinik.uni-mainz.de

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Die Therapie dieser Stoffwechselerkrankung war bisher symptomatisch. Eine wichtige Rolle spielen unter anderem Atemtherapie – verschiedene invasive und nichtinvasive Beatmungsformen – [5], diätetische Maßnahmen (z. B. proteinreiche Ernährung) [6] und Physiotherapie [7].

Seit dem 29. März 2006 steht eine neue kausale Therapie der Erkrankung zur Verfügung: Alglucosidase-alfa (Myozyme™) wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde zur langfristigen Enzym-Ersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe zugelassen.

Alglucosidase-alfa hat den Orphan-Drug-Status in Europa und in den USA. In den USA erfolgte die Zulassung durch die FDA am 28. April 2006.

## Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Bei Alglucosidase-alfa handelt es sich um das rekombinant hergestellte humane Enzym lysosomale  $\alpha$ -1,4-Glucosidase. Endogene lysosomale  $\alpha$ -1,4-Glucosidase ist eine lysosomale Hydrolase, die den Abbau von Glykogen zu Glucose katalysiert.

Das intravenös verabreichte rekombinante Enzym soll bei Patienten mit Glykogenose Typ II die Aktivität der lysosomalen  $\alpha$ -1,4-Glucosidase wiederherstellen oder verstärken und so langfristig das Fortschreiten der Myopathie durch die vermehrte Glykogen-Speicherung verhindern. Da das Enzym nur im sauren Milieu des Lysosoms seine katalytische Aktivität entfalten kann, muss das intravenös zugeführte Enzym von der Zelle aufgenommen und zum Lysosom transportiert werden. Dies geschieht über den Mannose-6-phosphat-Rezeptor. Diese Rezeptoren sind auf der Zellmembran lokalisiert. Da das rekombinante Enzym mehrere Glykosylierungen mit endständigem Mannose-6-phosphat besitzt, kann das Enzym am Rezeptor andocken. Der Rezeptor-Enzym-Komplex wird dann zum Lysosom geführt.

Extralyosomal gespeichertes Glykogen kann primär nicht abgebaut werden.

### Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten zu Alglucosidase-alfa sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [17]. Alglucosidase-alfa wird als Infusion intravenös verabreicht.

## Klinische Ergebnisse

Die Wirksamkeit der Therapie mit Alglucosidase-alfa wurde in offenen Phase-II-Studien überwiegend bei Patienten mit infantiler Verlaufsform des Morbus Pompe untersucht. Ergebnisse der initialen Phase-I/II-Studien mit Alglucosidase-alfa zeigten, dass zumindest eine Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 14 Tage benötigt wird, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen. Verbesserungen des Überlebens ohne Beatmung, der Kardiomyopathie, des Wachstums und der Muskelfunktion wurden auch mit geringeren Dosen erzielt. Zusätzlich schien die 14-tägige Gabe, die natürlich für den Patienten angenehmer ist, gegenüber der wöchentlichen Gabe kein Nachteil zu sein [8–12].

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Alglucosidase-alfa [nach 17]

Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration	178,2–263,7 $\mu\text{g/ml}$
Mittleres Verteilungsvolumen	66,2 ml/kg
Mittlere Clearance	21,9 ml/h pro kg
Eliminationshalbwertszeit	2,75 h

Daten von 15 Patienten (<6 Monate) mit infantiler Form der Glykogenose Typ II, die Alglucosidase-alfa in einer Dosierung von 20 oder 40 mg/kg Körpergewicht (KG) als Infusion erhielten (bestätigt durch Studienergebnisse mit weiteren 21 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 3,5 Jahren und 5 Patienten mit juveniler/adulter Verlaufsform der Erkrankung im Alter von 6 bis 15 Jahren); die Pharmakokinetik war dosisproportional

Tab. 2. Wirksamkeit der Therapie mit Alglucosidase-alfa: Vergleich der Überlebensdauer von Patienten mit infantiler Verlaufsform der Glykogenose Typ II, die mit Alglucosidase-alfa behandelt wurden, und einer historischen Kontrollgruppe (Diagnose bis Abschluss der 52-wöchigen Therapie; Cox-Regressions-Analyse) [nach 9]

Überlebende [n/n]		Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
Alglucosidase-alfa	Historische Kontrolle			
18/18	1/61*	0,01	(0,00–0,10)	<0,001

95%-KI=95%-Konfidenzintervall

\*1 Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen, da das Todesdatum unbekannt war

### Infantile Verlaufsform

Insgesamt wurden 39 Säuglinge und Kleinkinder, bei denen im ersten Lebensjahr Symptome der Erkrankung auftraten, in zwei offenen Studien mit Alglucosidase-alfa behandelt.

In einer dieser randomisierten Studien, aktuell publiziert [9], wurden 18 nicht beatmete Patienten im Alter von 6 Monaten oder jünger über 52 Wochen mit Alglucosidase-alfa in einer Dosierung von 20 oder 40 mg/kg KG alle 2 Wochen intravenös behandelt. Als Vergleich diente eine angepasste historische Gruppe von Patienten (n=62) aus einer Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Primärer Endpunkt war die Zeit von der Diagnose bis zum Tod und/oder invasive Beatmung.

Nach Ende der 52-wöchigen Therapie waren alle 18 Patienten am Leben, 15 von ihnen (83%) kamen in dieser Behandlungszeit ohne invasive Beatmung aus; demgegenüber hatte in der historischen Kontrollgruppe nur 1 Patient mit 18 Monaten überlebt (Tab. 2).

Weiterhin konnte im Vergleich zur Ausgangssituation bei den mit Alglucosidase-alfa behandelten Patienten

- eine Verbesserung der Kardiomyopathie (gemessen als Verringerung der linksventrikulären Herzmasse),
- eine Zunahme der motorischen Funktion (gemessen mit der Alberta-Infant-Motor-Scale [AIMS]) und
- ein Erhalt oder eine Verbesserung des Körperwachstums

festgestellt werden. Zwischen den beiden unterschiedlichen Dosierungen des rekombinanten Proteins wurden keine deutlichen Wirksamkeitsunterschiede nachgewiesen.

In eine weitere Studie wurden 21 Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 3,5 Jahren eingeschlossen, von denen die meisten an einer atypisch verlaufenden infantilen Form des Morbus Pompe litten. Sie wurden über einen Zeitraum



Tab. 3. Wirksamkeit der Therapie mit Alglucosidase-alfa: Vergleich der Überlebensdauer von Patienten mit meist atypisch ausgeprägter infantiler Verlaufsform der Glykogenose Typ II, die mit Alglucosidase-alfa behandelt wurden, und einer historischen Kontrollgruppe (Diagnose bis Abschluss der 52-wöchigen Therapie; Cox-Regressions-Analyse) [nach 17]

Alglucosidase-alfa-Gruppe	Historische Kontroll-Gruppe	Überleben der Patienten Behandlungseffekt, Risikoverhältnis	95%-KI	p-Wert
n=21	n=48	0,29	(0,11–0,81)	0,018

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

von 52 Wochen mit 20 mg/kg KG Alglucosidase-alfa behandelt. Als Vergleich diente eine angepasste historische Patientengruppe (n=48).

Durch die Therapie mit Alglucosidase-alfa konnte das Überleben der Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe deutlich verbessert werden (Tab. 3). Weitere Daten zur Wirksamkeit der Therapie konnten für 15 Patienten erhoben werden:

- Die Hälfte der 10 zu Therapiebeginn nicht invasiv beatmeten Patienten bedurfte auch nach 52 Wochen keiner invasiven Beatmung
- Bei 13 von 15 Patienten (86,6%) konnte eine Verbesserung der Kardiomyopathie im Vergleich zur Ausgangssituation gezeigt werden (gemessen als Verringerung der linksventrikulären Herzmasse)
- Bei einem Großteil der Patienten konnten Wachstumsparameter im Vergleich zur Ausgangssituation erhalten oder verbessert werden
- Bei 6 von 15 Patienten zeigte sich eine verbesserte motorische Funktion gegenüber der Ausgangssituation (gemessen mit der AIMS oder der Peabody-Development-Motor-Scale [PDMS-2])

Vor wenigen Monaten wurde eine weitere Studie, in der Teilaspekte der Wirksamkeit einer Enzym-Ersatztherapie bei infantilen Verlaufsformen behandelt wurden, publiziert. Eine taiwanesischen Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sich die Hypomyelinisierung bei effizienter Therapie normalisiert [13].

### Juvenile/adulte Verlaufsform

5 Patienten mit juveniler/adulter Verlaufsform des Morbus Pompe wurden in einer offenen Studie und 10 Patienten mit einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung in einem Expanded-Access-Programm mit Alglucosidase-alfa behandelt.

Die in die offene Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Behandlungsbeginn zwischen 5 und 15 Jahren alt, sie konnten sich alle selbstständig bewegen und bis auf einen Patienten, der nachts nichtinvasiv beatmet werden musste, bedurfte keiner von ihnen einer Beatmung. 3 Patienten zeigten aber zu Studienbeginn eine beeinträchtigte Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität zwischen 58 und 67%, sitzend).

Durch die Therapie mit Alglucosidase-alfa (20 mg/kg KG alle 2 Wochen intravenös für 26 Wochen) konnte bei 2 dieser 3 Patienten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden (+11,5% und +16%).

Die Therapie führte zu unterschiedlichen Ergebnissen in der motorischen Funktion der Patienten. Dies traf auch für

die in Expanded-Access-Programmen durchgeführte Therapie mit Alglucosidase-alfa zu.

Die 10 Patienten (9–54 Jahre alt) in den Expanded-Access-Programmen wurden unterschiedlich lang behandelt, zwischen 6 Monaten und 2,5 Jahren. Sie erhielten 20 bis 40 mg/kg KG Alglucosidase-alfa alle 2 Wochen intravenös. Aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankungen konnten alle Patienten zu Beginn der Behandlung bereits nicht mehr selbstständig gehen, 9 Patienten waren auf eine invasive Beatmung angewiesen.

Durch die Therapie mit Alglucosidase-alfa konnte bei 1 Patienten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mit der forcierten Vitalkapazität) sowie eine deutliche Reduktion der Beatmungstunden bei 2 Patienten erreicht werden.

Mehrere Patienten erlangten bereits verlorene motorische Fähigkeiten zurück, 1 Patient konnte wieder selbstständig gehen.

### Verträglichkeit

Die meisten unerwünschten Wirkungen, die in Studien berichtet wurden und auf die Gabe von Alglucosidase-alfa zurückzuführen waren, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und traten häufig während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auf (Tab. 4). Ein Patient zeigte eine schwere infusionsbedingte Reaktion mit Rasselgeräuschen, Tachykardie, verminderter Sauerstoffsättigung, Bronchospasmus, Tachypnoe, periorbitalem Ödem, Hypertonie und Nesselsucht. Nesselsucht trat als schwere infusionsbedingte Reaktion auch noch bei einem weiteren Patienten auf.

Bei den meisten mit Alglucosidase-alfa behandelten Patienten konnten 3 Monate nach Therapiebeginn Antikörper gegen das rekombinante Protein nachgewiesen werden. Der Einfluss der Antikörperbildung auf das Eintreten infusionsbedingter Reaktionen und die Wirksamkeit der Therapie ist noch unklar.

Da Alglucosidase-alfa in den Studien überwiegend bei Patienten mit infantiler Verlaufsform eingesetzt wurde, liegen nur wenige Daten zur Verträglichkeit der Therapie bei Patienten mit langsamer fortschreitender, juveniler/adulter Form vor; berichtet wurden leichte unerwünschte Wirkungen (z. B. erhöhter Pulsschlag, Hypertonie, Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel), die als infusionsbedingte Reaktionen gewertet wurden.

### Wechselwirkungen

Bislang liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Alglucosidase-alfa mit anderen Arzneimitteln vor.

### Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Alglucosidase-alfa ist indiziert für die langfristige Enzym-Ersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe. Das rekombinante humane Protein wird in einer Dosierung von 20 mg/kg KG alle 2 Wochen als Infusion intravenös verabreicht. Hierbei ist darauf zu achten, die Infusionsgeschwindigkeit langsam zu steigern (beginnend mit 1 mg/kg pro Stunde), um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen. Als wirksame Maßnahmen, mit denen die Reaktionen

Tab. 4. Unerwünschte Wirkungen der Therapie mit Alglucosidase-alfa: Daten von 39 Patienten, die in zwei Studien über mehr als 1 Jahr die Enzym-Ersatzbehandlung erhielten [nach 17]

Unerwünschte Wirkung		Häufigkeit [n]
Psychiatrische Störungen	Erregung	2 (5%)
Störungen des Nervensystems	Tremor	2 (5%)
Herzstörungen	Tachykardie	3 (8%)
	Zyanose	2 (5%)
Gefäßstörungen	Erröten	5 (13%)
	Hypertonie	2 (5%)
	Blässe	2 (5%)
Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen	Husten	3 (8%)
	Tachypnoe	3 (8%)
Gastrointestinale Störungen	Erbrechen	2 (5%)
Störungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	5 (13%)
	Exanthem	4 (10%)
	Makulöses Exanthem	2 (5%)
	Erythem	2 (5%)
	Makulopapulöses Exanthem	2 (5%)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Injektionsstelle	Fieber	6 (15%)
	Rigor	2 (5%)
Weitere Untersuchungsbefunde	Verminderte Sauerstoffsättigung	3 (8%)
	Erhöhte Serumcreatin kinase-MB	2 (5%)
	Erhöhter Blutdruck	2 (5%)

behandelt werden konnten, stellten sich weiterhin unter anderem eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion und die Gabe von Antihistaminika vor der Infusion heraus. Akute Erkrankungen der Patienten scheinen das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu steigern. Die Reaktionen können zu jedem Zeitpunkt der Infusion auftreten. Spezielle Dosierungsempfehlungen für Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion können aufgrund fehlender Daten bislang nicht gegeben werden. Eine möglichst frühe Diagnose der infantilen Verlaufsform des Morbus Pompe und ein dementsprechend früher Therapiebeginn sind für eine erfolgreiche Therapie essenziell. Beispielsweise konnte in den mit Alglucosidase-alfa durchgeführten Studien gezeigt werden, dass Patienten, die zu Therapiebeginn eine besser erhaltene motorische Funktion hatten, auch deutlicher von der Therapie profitierten und beispielsweise größere Fortschritte in der motorischen Funktion machten [9].

## Kosten der Therapie

Eine Ampulle Alglucosidase-alfa mit 50 mg kostet etwa 660 Euro nach Arzneimittelpreisverordnung in Deutschland. Bei einem Säugling im ersten Lebensjahr mit durchschnittlich 7,5 kg KG betragen die Jahrestherapiekosten etwa 50 000 Euro. Bei einem Erwachsenen mit 75 kg KG sind demzufolge Jahrestherapiekosten von 500 000 Euro zu erwarten. Dies entspricht in etwa den Kosten, die bei

den Enzym-Ersatztherapien anderer lysosomaler Speichererkrankungen anfallen.

## Was ist noch unklar?

Aufgrund der sehr begrenzten Datenlage ergibt sich eine Reihe von Fragen, die bisher nicht beantwortet werden konnten:

- Wann ist die Enzym-Ersatztherapie bei attenuierten Verlaufsformen optimalerweise zu beginnen?
- Wie ist die Indikation zur Enzym-Ersatztherapie zu stellen?
- Was sind Krankheitserscheinungen, die nicht mehr reversibel sind?
- Was ist die Rolle von Begleittherapien – Muskelaufbautraining, Bewegungsübung während den Infusionen zur Steigerung der muskulären Durchblutung, Atemgymnastik – im Rahmen der Enzym-Ersatztherapie?
- Gibt es Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die nicht mehr von der Therapie profitieren?
- Können leichter betroffene Patienten auch mit geringeren Dosen behandelt werden?

Diese bisher ungelösten Fragen erfordern zwingend, dass die bisherigen Studien bei Patienten mit juvenilen und adulten Verlaufsformen zu Ende geführt werden, dass weitere Anwendungsbeobachtungsstudien durchgeführt werden und dass auch weitere Querschnittsstudien zum natürlichen Verlauf und der Manifestation der Erkrankung publiziert werden. Weitere aussagekräftige Daten zur Muskelfunktion, Lungenfunktion, Behinderung und Lebensqualität von Pompe-Patienten sind unabdingbar, um die Therapie mit Alglucosidase-alfa optimal einsetzen zu können.

## Bewertung und Fazit

Mit der Zulassung von Alglucosidase-alfa zur intravenösen Applikation ist erstmals eine angeborene Muskelerkrankung behandelbar. Die bisherigen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind für die Patienten viel versprechend. Für den Arzt, der Patienten mit angeborenen neuromuskulären Erkrankungen behandelt, ergibt sich eine *revolutionäre Therapieoption*, die nicht nur palliativen oder supportiven Charakter hat.

Bei Patienten mit infantiler Verlaufsform des Morbus Pompe scheint die frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung entscheidend für den Therapieerfolg zu sein. Auch der CRIM-Status (cross-reactive immunologic material) und die histopathologischen Veränderungen über das Lysosom hinaus sind Parameter, die den Therapieerfolg beeinflussen [8, 9]. Interkurrente Infektionen können den Verlauf nachhaltig verschlechtern. In Abhängigkeit von diesen vier Kriterien, ist ein Drittel der Studienpatienten verstorben oder zeigte kein muskuläres Ansprechen der Enzym-Ersatztherapie, ein zweites Drittel zeigt deutliche Verbesserungen, vor allem die Kardiomyopathie spricht auf die Therapie an, allerdings besteht weiterhin eine deutliche muskuläre Beeinträchtigung. Die Kinder

erlernen nicht das freie Laufen. Die übrigen Patienten erlernen auch das freie Laufen und sind nahezu unbeeinträchtigt. Um den möglichen Therapieerfolg zu optimieren, arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen an einem Neugeborenen-Screening für Morbus Pompe [14, 15].

Im Unterschied dazu sind die bisherigen Therapie-Ergebnisse mit Alglucosidase-alfa bei Pompe-Patienten mit juveniler oder adulter Verlaufsform sehr begrenzt. Verbesserungen der Lungenfunktion oder der Beatmungsparameter sowie der muskulären Funktion sind bei einer ganzen Reihe von Patienten belegt. Die entsprechenden Studienergebnisse sind bisher nicht publiziert. Trotzdem haben das Therapiekonzept und die Interimsergebnisse die Zulassungsbehörden EMA und FDA derart überzeugt, dass die Zulassung unabhängig von der Verlaufsform ausgesprochen worden ist. Für die Zulassung zur Behandlung attenuierter Formen des Morbus Pompe hat möglicherweise auch gesprochen, dass Langzeiterfahrungen mit dem Vorläuferprodukt – Alglucosidase-alfa gewonnen aus Milch transgener Kaninchen – vorliegen [16], auch wenn sich diese Methode der Proteingewinnung aus biotechnischen Gründen nicht durchsetzen konnte.

### Alglucosidase-alfa

Alglucosidase-alfa (Myozyme™) is indicated for longterm enzyme replacement therapy in patients with pompe disease. The recombinant human protein has orphan drug status in the EU and was approved for treatment by the European health authorities on march 29<sup>th</sup> 2006. In open phase II studies with patients with infantile-onset pompe disease therapy with alglucosidase-alfa showed substantial benefit for patients' outcome: prolonged survival and reduced physical impairment. There are only few data describing treatment effects in patients with late onset pompe disease: so far, physical impairment of these patients has also been shown to improve if they are treated with alglucosidase-alfa.

**Keywords:** Alglucosidase-alfa, pompe disease, enzyme replacement therapy

### Literatur

1. Kishnani PS, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148:671–6.
2. Hagemans ML, et al. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006;66:581–3.
3. Hagemans ML, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005;64:2139–41.
4. Hagemans ML, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671–7.
5. Mellies U, et al. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57:1290–5.
6. Bodamer OA, et al. L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II. *Pediatr Neurol* 2002;27:145–6.
7. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:318–27.
8. Kishnani PS, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89–97.
9. Kishnani PS, et al. Recombinant human acid {alpha}-glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2006;Elektronische Vorabveröffentlichung.
10. Klinge L, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005;15:24–31.
11. Klinge L, et al. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005;36:6–11.
12. Van den Hout JM, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448–57.
13. Chien YH, et al. Brain Development in Infantile-Onset Pompe Disease Treated by Enzyme Replacement Therapy. *Pediatr Res* 2006;60:349–52.
14. Chamoles NA, et al. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2004;347:97–102.
15. Gelb MH, et al. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2006;29:397–404.
16. Winkel LP, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495–502.
17. Fachinformation Alglucosidase-alfa (Myozyme™), Stand: 29. März 2006.

## — Neue Arzneistoffe im Handel —

INN	Handelsname	Indikation	Hersteller/ Vertreiber	Einführung
Perflutren-enthaltende Lipid-Mikrosphären	Luminity 150 µl/ml Lösung	Ultraschallkontrastmittel zur Opifikation der Herzkammern und Verbesserung der linksventrikulären Endokardabgrenzung	Bristol-Myers Squibb	1. 1. 2007
Cilostazol	Pletal® 100 mg Tabletten	Hemmer der Phosphodiesterase 3 zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben	Schwarz Pharma	1. 1. 2007
Lumaricoxib	Prexige	COX-2-Hemmer zur Behandlung von Symptomen bei aktivierter Arthrose der Knie- und Hüftgelenke	Novartis Pharma	1. 1. 2007

Siehe auch [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Neue Arzneistoffe

# Alglucosidase-alfa

## Fragen zum Thema

### 1. Für welche Indikation ist Alglucosidase-alfa zugelassen?

- A Morbus Pompe, unabhängig von der Verlaufsform
- B Morbus Pompe, infantile Verlaufsform
- C Morbus Pompe, juvenile/adulte Verlaufsform
- D Glykogenose Typ II, atypische Verlaufsformen

### 2. Wie wirkt Alglucosidase-alfa? Alglucosidase-alfa

- A hemmt den Abbau der sauren Maltase und verstärkt so ihre Aktivität.
- B wirkt als Coenzym der sauren Maltase und verstärkt so ihre Aktivität.
- C stellt die Aktivität der sauren Maltase wieder her oder verstärkt sie.
- D führt zu irreversibler Hemmung der sauren Maltase.

### 3. Welche Aussage zur Applikation und Pharmakokinetik des rekombinanten Proteins ist falsch? Alglucosidase-alfa

- A wird alle 14 Tage als Infusion verabreicht.
- B wird körperrgewichtsadaptiert dosiert.
- C zeigt eine dosisabhängige Pharmakokinetik.
- D muss bei gestörter Nierenfunktion stets niedriger dosiert werden.

### 4. Welche Aussage zu infusionsbedingten Reaktionen trifft nicht zu?

- A Die Infusionsgeschwindigkeit hat keinen Einfluss auf das Auftreten der Reaktionen.
- B Eine wirksame Gegenmaßnahme kann die Unterbrechung der Infusion sein.
- C Die Gabe von Antihistaminika kann zu ihrer Behandlung dienen.
- D Das Risiko für diese Reaktionen ist bei akuten Erkrankungen erhöht.

### 5. Welche Aussage zu den zum Zulassungszeitpunkt vorliegenden Daten ist falsch?

- A Die eingeschlossenen Patienten litten überwiegend an der infantilen Verlaufsform.
- B Die Daten stammen unter anderem aus offenen Phase-II-Studien.
- C Die Phase-II-Studien waren Plazebo-kontrolliert.
- D Das Extended-Access-Programm lieferte Daten zur Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung.

### 6. Infantile Verlaufsform: Welches Studienergebnis wurde nicht beobachtet?

- A Längere Überlebensdauer gegenüber der historischen Kontrollgruppe
- B Keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen der Dosierung von 20 bzw. 40 mg/kg Körpergewicht

- C (Teilweise) Zunahme der motorischen Funktion verglichen mit der Ausgangssituation
- D Kein Einfluss auf die Kardiomyopathie

### 7. Juvenile/adulte Verlaufsform: Welches Studienergebnis wurde beobachtet?

- A Verbesserung der motorischen Funktion bei allen Patienten
- B Verbesserung der Lungenfunktion bei einigen Patienten
- C Bereits verlorene motorische Funktion konnte nicht wiedererlangt werden
- D Reduktion der Beatmungstunden bei allen Patienten

### 8. Welche Aussage zur Verträglichkeit der Therapie ist falsch?

- A Es können infusionsbedingte Reaktionen auftreten.
- B Vereinzelt wurden schwere infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.
- C Eine Antikörperbildung gegen das Protein wurde häufig beobachtet.
- D Ein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung gegen das Protein und infusionsbedingten Reaktionen wurde gezeigt.

### 9. Welche Aussage zum Einsatz von Alglucosidase-alfa ist falsch?

- A Die Therapie hat nur supportiven Charakter.
- B Die Jahrestherapiekosten entsprechen denen der Ersatztherapie anderer lysosomaler Speichererkrankungen.
- C Ein früher Therapiebeginn ist für den Therapieerfolg bei der juvenilen Form essenziell.
- D Infusionsbedingte Reaktionen können durch verschiedene Maßnahmen reduziert werden.

### 10. Welche Aussage zu (weiteren) Studien zur Enzym-Ersatztherapie ist nicht zutreffend?

- A Die Indikation der Enzym-Ersatztherapie ist bereits klar definiert.
- B Die Rolle von Begleittherapien muss untersucht werden.
- C Die Lebensqualität der Patienten sollte bei zukünftigen Untersuchungen eine Rolle spielen.
- D Die Studien bei Patienten mit juveniler/adulter Form müssen zu Ende geführt werden.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 8 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](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.





# Lernen + Punkten mit der AMT

## Alglucosidase-alfa

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnenummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. \_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile 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. Februar 2007 bis  
15. März 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

\_\_\_\_\_  
Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2007** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Pegaptanib

## Intravitreale Injektion bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration

Frank Holz, Bonn, und Bettina Martini, Memmingen

Pegaptanib hemmt nach intravitrealer Injektion das Wachstum von Blutgefäßen, das bei der Pathogenese der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) eine Rolle spielt. In klinischen Studien konnte so der Visusverlust bei Patienten mit neovaskulärer AMD deutlich verlangsamt werden. Seit Anfang 2006 ist diese neue Therapieoption in Deutschland zugelassen.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:47-50.*

### Indikationsgebiet

Die intravitreale Pegaptanib-Injektion (Macugen®, Abb. 1) bietet eine neue therapeutische Möglichkeit bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration. Seit Anfang 2006 ist die intravitreale Pegaptanib-Injektion zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration in Deutschland zugelassen (0,3 mg alle 6 Wochen).

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung der Makula, die zu einem Verlust des Sehvermögens führen kann. Sie ist die häufigste Ursache für einen ausgeprägten Verlust des Sehvermögens in den Industrienationen bei Personen über 50 Jahren. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, exponentiell jenseits des 60. Lebensjahres. Die häufigsten Symptome sind ein verschwommenes zentrales Sehen, das periphere Sehen bleibt in der Regel erhalten. Meist ist zunächst nur ein Auge betroffen, häufig folgt aber das andere Auge innerhalb weniger Jahre (Abb. 2-4). Man unterscheidet zwei Formen der AMD:

■ Frühform: immer „trocken“ mit Drusen und Pigmentveränderungen

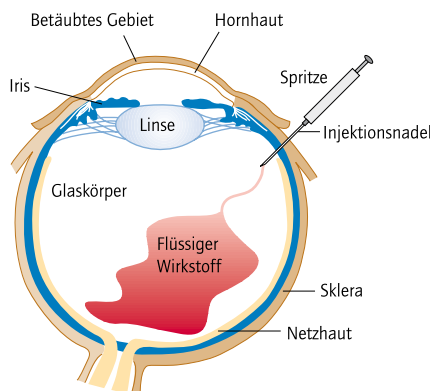


Abb. 1. Schematische Darstellung einer intravitrealen Injektion (nähere Erläuterungen im Text)

■ Spätform: entweder „feuchte“ (exsudative, neovaskuläre) AMD oder atrophische, trockene AMD

Die feuchte Form, ist für etwa 80% der durch AMD verursachten Erblindungsfälle verantwortlich. Die trockene Frühform kann sowohl in die feuchte als auch die trockene Spätform übergehen.

Die feuchte Form wird in Abhängigkeit von Ausprägungsmerkmalen der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) in der Angiographie in drei Subtypen eingeteilt:

■ Klassische Form (Blutgefäße wachsen zwischen die neurosensorische Netzhaut und das retinale Pigmentepithel)

■ Okkulte Form (Blutgefäße wachsen unter das retinale Pigmentepithel)

■ Mischform

Pegaptanib ist bei allen drei Unterformen der feuchten AMD wirksam.

### Pharmakologie

#### Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Beim unerwünschten Wachsen von Blutgefäßen spielt der Wachstumsfaktor VEGF (Vascular endothelial growth factor) eine wichtige Rolle.

Pegaptanib bindet an VEGF und verhindert so das „Andocken“ an den VEGF-Rezeptor und die sich anschließende Signalweiterleitung. Die Substanz ist ein synthetisches RNS-Oligonucleotid mit 28 Basen, das als so genanntes Aptamer (aptus, lat. = passend, meros, gr. = Teil) ähnlich wie ein Antikörper an VEGF bindet. Pegaptanib ist spezifisch für eine Unterform von VEGF, nämlich VEGF-A-165.

Prof. Dr. med. Frank Holz, Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Bonn, Ernst-Abbe-Straße 2, 53127 Bonn, E-Mail: augenklinik@uni-bonn.de  
Bettina Martini, Dr.-Berndl-Str. 3, 87700 Memmingen, E-Mail: bettina@martini-online.com



Abb. 2. Verzerrtes Sehen bei feuchter AMD [Foto: Ferenczy Publicity]



Abb. 3. Sehausfälle im zentralen Sehbereich im fortgeschrittenen Stadium der feuchten Form der AMD [Foto: Novartis Ophthalmics]

**Pharmakokinetik**

Pegaptanib unterliegt nach intravitrealer Verabreichung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge. Die Resorptionsrate aus dem Auge ist beim Tier und vermutlich auch beim Menschen der limitierende Faktor für die Verfügbarkeit von Pegaptanib.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Pegaptanib nach Resorption aus dem Glaskörper

Intravitreale Injektion von Pegaptanib	3 mg*	0,3 mg (empfohlene Dosis)
Maximale Plasmakonzentration	80 ng/ml	Wahrscheinlich <10 ng/ml
Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	25 µg h/ml	Keine Angabe
Halbwertszeit	10 ± 4 Tage	Keine Angabe

\* 10fache empfohlene Dosis

Tabelle 1 zeigt die pharmakokinetischen Daten des resorbierten Wirkstoffs.

**Resorption**

Mittlere Spitzenkonzentrationen im Plasma von etwa 80 ng/ml werden beim Menschen 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung von 3 mg (10fache empfohlene Dosis) in ein Auge erreicht. Bei intravitrealer Verabreichung in 6-wöchigen Abständen kumuliert Pegaptanib nicht im Plasma. Bei Dosierungen unter 0,5 mg in ein Auge sind die Plasmakonzentrationen von Pegaptanib wahrscheinlich nicht höher als 10 ng/ml.

**Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung**

Beim Menschen beträgt die mittlere Plasma-Halbwertszeit von Pegaptanib nach einer Verabreichung von 3 mg (10fache empfohlene Dosis) in ein Auge 10 ± 4 Tage. 24 Stunden nach der intravitrealen Injektion von radioaktiv markiertem Pegaptanib in beide Augen von Kaninchen verteilte sich die Radioaktivität hauptsächlich in die Glaskörperflüssigkeit, in die Netzhaut und ins Kammerwasser. Pegaptanib wird mit Endo- und Exonucleasen metabolisiert. Bei Kaninchen wird Pegaptanib als unveränderte Substanz und in Form von Metaboliten hauptsächlich mit dem Harn ausgeschieden.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance über 20 ml/min, die mit der empfohlenen Dosis von 0,3 mg Pegaptanib-Natrium behandelt wurden, sind keine besonderen

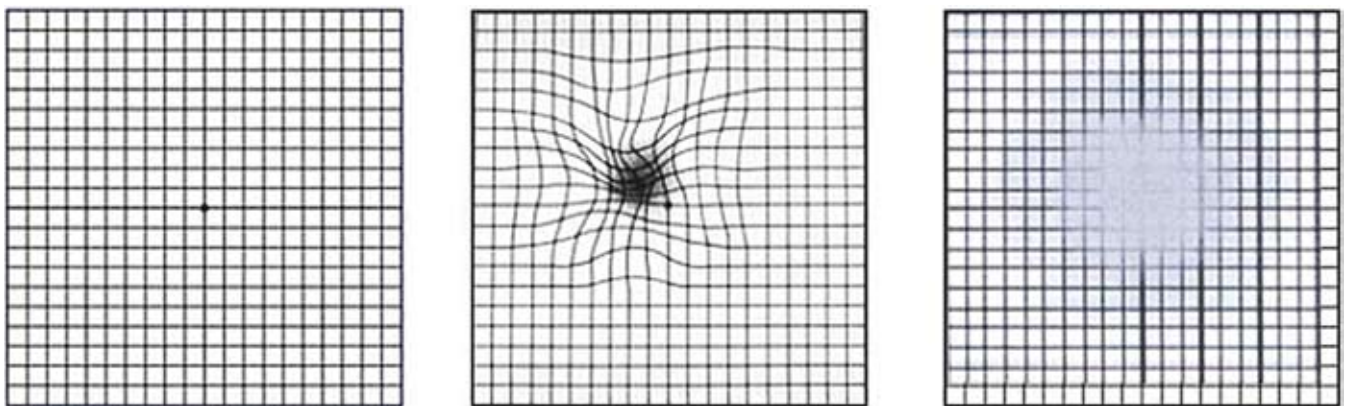
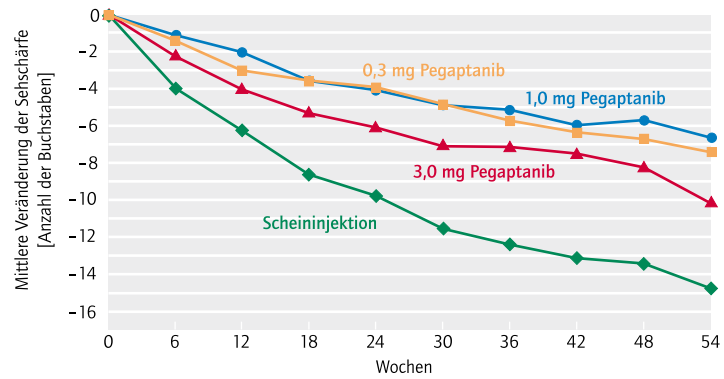


Abb. 4. Amsler-Gitter-Test: Leidet eine Person an AMD, nimmt sie bei der Fixierung des Quadratmittelpunkts mit einem Auge eine Verzerrung der Gitternetzlinien wahr. Dieser Test ersetzt nicht die regelmäßige Untersuchung beim Augenarzt, kann aber dem Patienten als Selbsttest zur Früherkennung oder während einer Behandlung zur Verlaufskontrolle dienen. [Foto: Pfizer]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Abb. 5. Mittlerer Visusverlust im Verlauf der Studie bei intravitrealer Pegaptanib-Injektion und Scheininjektion ( $p < 0,002$  zu jedem Zeitpunkt für die Dosen 0,3 und 1,0 mg und  $p < 0,05$  zu jedem Zeitpunkt für die Dosis von 3,0 mg im Vergleich zu einer Scheininjektion)



Anzahl der Patienten [n]										
0,3 mg Pegaptanib	294	286	289	269	273	271	265	271	266	271
1,0 mg Pegaptanib	300	292	291	291	287	285	278	270	267	275
3,0 mg Pegaptanib	296	286	283	281	283	278	273	267	259	264
Scheininjektionen	296	291	288	287	281	282	278	275	269	275

Vorkehrungen erforderlich. Pegaptanib-Natrium wurde bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance unter 20 ml/min nicht ausreichend für eine Empfehlung untersucht. Eine Abnahme der Creatinin-Clearance auf 20 ml/min kann mit einem 2,3fachen Anstieg der AUC-Werte von Pegaptanib verbunden sein.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in einem gut verträglichen Bereich liegt, da eine 10fach höhere Dosis (3 mg/Auge) gut vertragen wurde.

#### Alter und Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Pegaptanib ist bei Männern und Frauen im Alter von 50 bis 90 Jahren vergleichbar.

## Klinische Ergebnisse

### Studiendesign

In zwei gleichzeitig durchgeführten prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studien mit insgesamt 1186 Patienten (VISION, VEGF inhibition in ocular neovascularization) wurde die intravitreale Injektion verschiedener Dosierungen von Pegaptanib mit einer Scheininjektion verglichen. Bei der Scheininjektion wurde das gleiche Prozedere wie bei der echten Injektion durchgeführt. Der Arzt, der die Injektion oder Scheininjektion durchführte, wurde von der weiteren Patientenbeurteilung ausgeschlossen.

Alle 6 Wochen bekamen jeweils etwa 300 Patienten

- 0,3 mg oder
- 1,0 mg oder
- 3,0 mg Pegaptanib oder eine
- Scheininjektion.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, deren Sehschärfe nach 54 Wochen um weniger als 15 Buchstaben (etwa 3 Zeilen auf einer Standard-Sehtafel) abgenommen hatte.

## Ergebnisse

Alle Verum-Gruppen profitierten im Vergleich zur Scheininjektion signifikant von der Therapie, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte nicht beobachtet werden. Einen Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben verzeichneten nach 54 Wochen:

- In der 0,3-mg-Gruppe 70% (206 von 294) der Patienten
- In der 1,0-mg-Gruppe 71% (213 von 300)
- In der 3,0-mg-Gruppe 65% (193 von 296)
- In der Gruppe mit Scheininjektion 55% (164 von 296)

Die Wirkung konnte bereits nach der ersten Injektion beobachtet werden, wie die Messung des mittleren Visusverlusts von den Ausgangswerten bis zu jeder Studienvisite zeigte (Abb. 5). Die Subgruppenanalysen zeigten einen Nutzen für alle Unterformen der feuchten AMD.

Eine weitere Analyse von 133 Patienten, die Pegaptanib über 2 Jahre erhalten hatten, ergab im Vergleich zur Kontroll-Gruppe einen anhaltenden Vorteil. So erlitten in der Pegaptanib-Gruppe 13% im Vergleich zu 26% in der Kontroll-Gruppe einen schweren Visusverlust von 30 Buchstaben ( $p < 0,001$ ).

Die meisten unerwünschten Ereignisse während des ersten Studienjahrs wurden von den Prüfern nicht auf Pegaptanib, sondern auf die Injektion als solche zurückgeführt (Tab. 2). Für die Fortführung der Studie über ein weiteres Jahr wurde daraufhin eine noch strengere aseptische Technik angewendet. Systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Tab. 2. Injektionsbezogene unerwünschte Ereignisse bei 890 Patienten, die mit Pegaptanib behandelt wurden (insgesamt 7545 Injektionen, Zahlen beziehen sich auf 1-Jahres-Daten)

Unerwünschtes Ereignis	Patienten [n]	Pro Injektion [%]	Schwerer Visusverlust* Patienten [n]
Endophthalmitis	12 (1,3%)	0,16%	1 (0,1%)
Traumatische Verletzung der Linse	5 (0,6%)	0,07%	1 (0,1%)
Netzhautablösung	6 (0,7%)	0,08%	0 (ein Patient ohne Messung)

\*Definiert als Verlust von 30 Buchstaben oder mehr



## Bewertung

Mit Pegaptanib wurde erstmals gezeigt, dass mit der Inhibition von VEGF eine wirksame Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration möglich ist. Dabei steht offensichtlich der antihyperpermeable Effekt im Vordergrund, während die Wachstumsinhibition der neugebildeten Gefäße von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Mit der gegenwärtigen Applikationsart sind wiederholte Injektionen in den Glaskörper in Abständen von 6 Wochen erforderlich. Zwar ist die Injektion ein insgesamt risikoarmes Verfahren, wünschenswert für die Zukunft wären alternativ „Slow-release“-Applikatoren, die eine Wirkstoffabgabe mit ausreichender Konzentration am Zielgewebe über einen längeren Zeitraum auch von außerhalb des Augapfels ermöglichen. Nicht ganz geklärt ist, wie lange die Therapie bei dem individuellen Patienten fortgeführt werden muss. Es bestehen Hinweise dafür, dass der neovaskuläre Prozess nach Absetzen der Therapie wieder aktiv werden kann. Dies überrascht insofern nicht, als der angiogenetische Stimulus, der auf Veränderungen der Extrazellulärmatrix der Bruchschichten Membran mit sogenannten Drusenablagerungen und dem retinalen Pigmentepithel zurückgeht, bestehen bleibt. Daher sind in der klinischen Anwendung regelmäßige augenärztliche Kontrollen erforderlich, um rechtzeitig zu erkennen, wann nach Absetzen der Therapie erneut behandelt werden sollte. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Anwendung der medikamentösen VEGF-Inhibition bei der neovaskulären AMD eine breite Anwendung finden wird. Die Arzneimittelkosten liegen bei etwa 7400 Euro jährlich bei Gabe alle 6 Wochen [5].

## Fazit

Mit Pegaptanib wird eine neue Therapieform für die neovaskuläre AMD zur Verfügung gestellt. Pegaptanib wird in 6-wöchigen Abständen in den Glaskörperraum injiziert. Umfangreiche Daten haben gezeigt, dass diese Applikationsform, wenn Sie unter entsprechenden Kautelen erfolgt, insgesamt sehr risikoarm ist. Weitere Substanzen wie Ranibizumab und Bevacizumab, die ebenfalls über eine Neutralisierung von VEGF wirken, bestätigen diesen Therapieansatz für die unbehandelt häufigste Ursache für einen Verlust der zentralen Sehschärfe in allen Industrienationen, das heißt die AMD.

### Pegaptanib – intravitreal injection for age-related macular degeneration

Pegaptanib blocks abnormal blood vessel growth, that leads to loss of visual acuity in patients with age-related macular degeneration. In clinical trials the intravitreal injection of Pegaptanib showed to alter the progression of vision loss. Since beginning of the year 2006 pagaptanib (macugen) is also improved in germany.

Keywords: Pegaptanib, macular degeneration, intravitreal injection

### Literatur

1. Gragoudas ES, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805–16.
2. VISION clinical trial group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815–27.
3. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/macugen/H-620-PI-de.pdf> (zugegriffen am 14.6.2006).
4. Holz FG, Bindewald-Willich A, Schmitz-Falkenberg S, Eter N, Scholl HPN. Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration *Dtsch Arztebl* 2006;103:482–8.
5. Lipp HP, et al. Intravitreale Anti-VEGF-Therapie bei altersbedingter Makuladegeneration. *Krankenhauspharmazie* 2006;27:417–27.

## — Bücherforum —

### Interaktionen für die Kitteltasche – für den PDA

Von Markus Zieglmeier und Tanja Hein.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,  
Stuttgart 2006. Für Palm OS (ab 4.0) oder  
Windows Mobile ab 2002. 1 CD-ROM.  
29,00 Euro.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der verordneten Medikamente pro Patient zu. Damit steigt auch das Risiko von Interaktionen deutlich. Einer amerikanischen Statistik zufolge sind 3% der Krankenhauseinweisungen durch Wechselwirkungen einzelner Arzneistoffe bedingt. Hier scheint eine große Informationslücke vorzuliegen, die durch das Werk „Interaktionen für die Kitteltasche“ geschlossen werden soll. Die CD-ROM kann auf einem PDA (Handcomputer) oder einem PC installiert werden. Der Installationsvorgang

ist in einer beiliegenden Broschüre beschrieben und auch für den weniger geübten Computernutzer erfolgreich durchführbar, die Freischaltung erfolgt über das Internet. Die elektronische Form der „Interaktionen“ erlaubt das schnelle Finden von potenziellen Wechselwirkungen durch eine Volltextsuche. Die Interaktionen sind in pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen unterteilt. Hierbei sind die pharmakodynamischen Interaktionen noch gut aus der Wirkung abzuleiten. Hingegen sind die pharmakokinetischen Wechselwirkungen, insbesondere auf Basis des Arzneistoffmetabolismus durch den Enzymkomplex Cytochrom P450 in der Leber, unüberschaubar. Hier kann das Werk „Interaktionen“ eine wichtige Hilfestellung bieten. Farbige Markierungen signalisieren Häufigkeit und mögliche Risiken einzelner Inter-

aktionen. Die prägnante Darstellung der erforderlichen Maßnahmen und der Patientinformationen weisen den weiteren Weg.

Insgesamt dienen die „Interaktionen“ dem Arzt oder Apotheker dabei, möglichen Wechselwirkungen vorzubeugen und bestehende Therapien auf Interaktionen zu überprüfen. Die „Interaktionen“ erhöhen die Sicherheit in der pharmakologischen Behandlung von Patienten und sind somit uneingeschränkt zu empfehlen.

Prof. Dr. Gerd Luippold,  
Tübingen



# Thrombozytopenie bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit Bortezomib

Martin Kropff, Münster, Wolfgang Knauf, Frankfurt, Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, und Ralf Angermund, Neuss

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib wird zur Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt. Eine Nebenwirkung der Therapie stellt die Thrombozytopenie dar, welche sich jedoch in mehrfacher Hinsicht von der klassischen, Zytostatika-induzierten Thrombozytopenie unterscheidet. Nach einem Abfall der Thrombozytenzahl zu Beginn der Therapie kommt es in der Folge meist zu einer Erholung bis zum nächsten Behandlungszyklus innerhalb von ein bis zwei Wochen bis auf das Ausgangsniveau oder sogar darüber hinaus. Der Verlauf der Thrombozytenzahl unter Bortezomib-Therapie lässt einen reversiblen Einfluss auf die Megakaryozyten-Funktion vermuten. Die funktionelle Störung der Thrombozytenfreisetzung scheint nicht durch einen direkten zytotoxischen Einfluss von Bortezomib auf die Megakaryozyten oder deren Vorläuferzellen bedingt zu sein. Dies hat zur Folge, dass die Thrombozytopenie unter Bortezomib nur selten einen Therapieabbruch erfordert.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:51-3.*

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) hat sich bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom als Medikament mit einem vorhersehbaren und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil erwiesen [5]. Die häufigste hämatologische Nebenwirkung ist eine Thrombozytopenie, die sich in vielerlei Hinsicht vom Plättchenmangel infolge einer konventionellen zytotoxischen Chemotherapie unterscheidet.

Thrombozytopenien bei Tumorpatienten sind häufig durch eine Chemotherapie bedingt, können aber auch Folgen von Erkrankungen sein, welche die Thrombozytopoese beeinträchtigen (z.B. Knochenmarksinfiltration, Folsäure- oder Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Infektionen mit Zytomegalie-Viren [CMV], Epstein-Barr-Viren [EBV] oder humanem Immundefizienz-Virus [HIV]). Weitere potenzielle Ursachen von Thrombozytopenien sind Krankheiten, die mit einem erhöhten Verbrauch an Thrombozyten einhergehen, beispielsweise eine disseminierte intravasale Gerinnung oder eine idiopathische thrombozytopenische Purpura.

Thrombozytopenien bei der Behandlung mit klassischen Zytostatika beginnen in der Regel langsam und dauern lange an. Dabei sind Schweregrad und Dauer der Thrombozytopenie miteinander korreliert und hängen gemeinsam von der geschädigten Entwicklungsstufe der Thrombozytopoese ab. Melphalan, das wichtigste Alkylanz in der Therapie des multiplen Myeloms, weist eine erhebliche und kumulative Stammzelltoxizität auf und führt folglich zu einer schweren, drei bis vier Wochen anhaltenden Thrombozytopenie. Dagegen beeinträchtigt Cyclophosphamid Stammzellen nicht. Die auf eine Cyclophosphamid-Therapie folgende Myelosuppression ist kurz und führt selten zu einer Thrombozytopenie [7]. Anthra-

cycline (z.B. Doxorubicin, Idarubicin) nehmen hier eine Zwischenstellung ein [2].

Thrombozytopenien erhöhen das Blutungsrisiko und werden dann problematisch, wenn kritische Thrombozytenwerte unterschritten werden. Insbesondere Thrombozytopenien CTC-Grad 4 (Thrombozyten <25 000/μl) gelten als Risikofaktoren für Spontanblutungen. Betroffene Patienten können, sofern eine Behandlungsindikation besteht, derzeit nur symptomatisch mit Thrombozytenkonzentraten behandelt werden. Schwere Thrombozytopenien können eine Reduktion der Zytostatika-Dosis erfordern oder die Behandlung vorzeitig terminieren, so dass die optimale Wirkung der Behandlung nicht gewährleistet werden kann.

## Thrombozytopenierisiko bei der Behandlung mit Bortezomib

Auch der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, der seit April 2005 zur Rezidivtherapie des progredienten multiplen Myeloms zugelassen ist, kann schwere Thrombozytopenien verursachen. In den beiden Phase-II-Studien SUMMIT [5] und CREST [3] wurde bei 28% und 24% der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom

*Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg*

*Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Onkologie Bethanien, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Im Prüfling 17-19, 60389 Frankfurt*

*Dr. med. Martin Kropff, Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster*

*Dr. med. Ralf Angermund, Director Therapeutic Area Oncology & Haematology, ORTHO BIOTECH, Division of Janssen-Cilag GmbH, Raiffeisenstr. 8, 41470 Neuss*

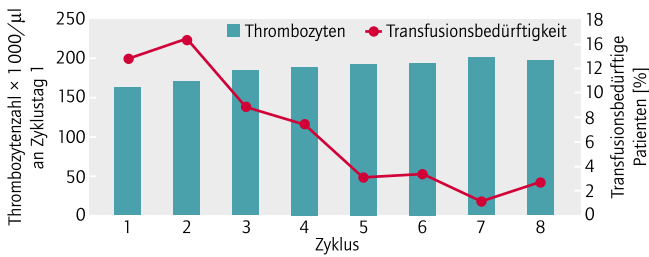


Abb. 1. Durchschnittliche Plättchenzahlen am Tag 1 eines Bortezomib-Zyklus und Anteil der Patienten mit Thrombozytentransfusionen [nach 4]

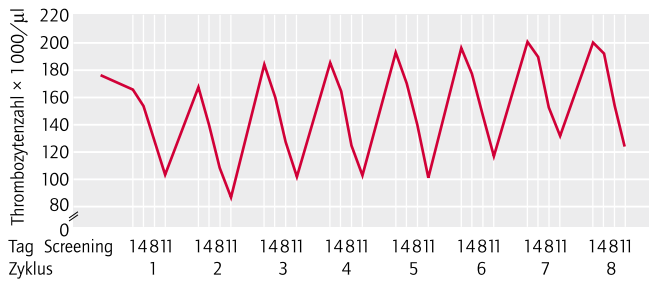


Abb. 2. Durchschnittliche Plättchenzahlen bei der Behandlung mit Bortezomib  $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ , zweimal wöchentlich alle drei Wochen über 8 Zyklen [nach 4]

eine Thrombozytopenie CTC-Grad 3 festgestellt (Thrombozyten  $< 50000/\mu\text{l}$ ). 3% bzw. 4% der Patienten erlitten eine Grad-4-Thrombozytopenie (Thrombozyten  $< 25000/\mu\text{l}$ ) [3, 5]. Vergleichbare Thrombozytopenieraten wurden in der Phase-III-Studie APEX [6] dokumentiert.

### Risikofaktoren

Nach den Ergebnissen der gemeinsamen Analyse von 228 Patienten, die in SUMMIT und CREST Bortezomib in der zugelassenen Dosierung von  $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  (d1, d4, d8, d11, alle drei Wochen) erhielten, fielen die Plättchenzahlen infolge der reversiblen Proteasom-Inhibition um durchschnittlich etwa 60%, und zwar unabhängig vom Thrombozytenwert bei Behandlungsbeginn, der Konzentration an M-Protein und dem Ausmaß der Knochenmarksinfiltration [4]. Der wichtigste Risikofaktor für eine schwere, durch Bortezomib-induzierte Thrombozytopenie ( $\geq$  Grad 3) ist ein *niedriger Thrombozytenwert* bei Behandlungsbeginn, wie die Ergebnisse der SUMMIT/CREST-Analyse zeigen: Die Inzidenz an Grad-4-Thrombozytopenien betrug in der Gruppe der Patienten mit einem Ausgangswert unter  $70000/\mu\text{l}$  24%, bei initial höheren Plättchenzahlen dagegen nur 1%. Patienten, die nicht auf Bortezomib ansprachen, waren tendenziell häufiger von einer Grad-3/4-Thrombozytopenie betroffen als Patienten, die auf Bortezomib mit einer vollständigen oder partiellen Remission ansprachen (56% vs. 41%) [4].

### Klinische Konsequenzen

Obwohl die Behandlung mit Bortezomib bei knapp 30% der Patienten eine Thrombozytopenie mit Thrombozytenwerten unter  $50000/\mu\text{l}$  auslöste, führte diese Nebenwirkung nur selten zu schweren Komplikationen: In den SUMMIT- und CREST-Studien traten bei nur zwei der 228 Patienten

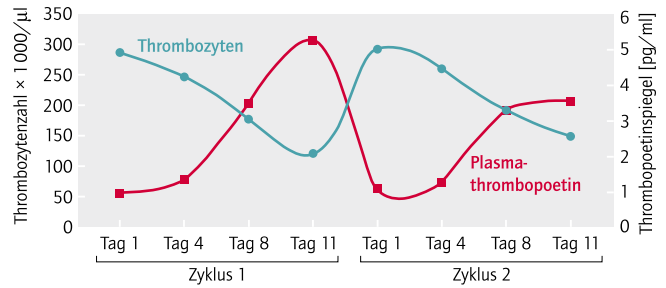


Abb. 3. Konzentration der peripheren Thrombozyten und Thrombopoietinspiegel bei der Behandlung mit Bortezomib ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ , d1, d4, d8, d11, alle drei Wochen) [nach 4]

Thrombozytopenie-assoziierte Blutungen auf; eine stationäre Behandlung aufgrund einer solchen Blutung war in keinem Fall erforderlich. Thrombozytenkonzentrate erhielten im ersten Zyklus 14,2% der Patienten, im zweiten Zyklus 16,5%. In den folgenden Zyklen ging der Anteil der Patienten mit Thrombozytentransfusionen ständig zurück, während zugleich die Thrombozytenzahlen stiegen (Abb. 1).

Dass Bortezomib-induzierte Thrombozytopenien nur selten einen Therapieabbruch erforderten, zeigen die Ergebnisse der Phase-III-Studie (APEX): Von den 315 Patienten im Bortezomib-Arm wurde bei nur 2% der Patienten die Therapie vorzeitig beendet, weil bei ihnen eine schwere Thrombozytopenie aufgetreten war [6].

### Kinetik der Bortezomib-induzierten Thrombozytopenie

Charakteristisch für die Bortezomib-induzierte Thrombozytopenie ist die schnelle Abnahme der Plättchenzahlen während der Behandlung bis zum Tag 11 auf etwa 40% des Ausgangswerts und die schnelle, nahezu vollständige Erholung der Thrombozytenzahl bis zum nächsten Zyklus an Tag 21. Betrachtet man jeweils die Thrombozytenzahl zu Zyklusbeginn (Ausgangsthrombozytenzahl), so ist bei Patienten mit Therapieansprechen sogar ein Anstieg der Thrombozytenzahl zum jeweils folgenden Zyklusbeginn möglich (Abb. 2). Insgesamt kann man den Verlauf der Thrombozytenzahl mit einer ansteigenden „Sägezahnkurve“ vergleichen.

Verglichen mit den Thrombozytenzahlen am Tag 1 des ersten Zyklus waren die am selben Tag im achten Zyklus gemessenen Thrombozytenzahlen statistisch signifikant höher ( $178800/\mu\text{l}$  vs.  $200100/\mu\text{l}$ ;  $p < 0,001$ , gemeinsame Auswertung von SUMMIT und CREST).

### Thrombopoietinspiegel

Als Zytokin steuert Thrombopoietin nicht nur die frühe Megakaryozytopoese, sondern beeinflusst auch die anschließenden Wachstums- und Differenzierungsvorgänge bis hin zur Freisetzung der Thrombozyten aus den reifen Megakaryozyten. Eine Bortezomib-Therapie beeinflusst den Thrombopoietinregelkreis nicht. Bei Patienten der SUMMIT/CREST-Studien wurde eine inverse Korrelation zwischen Plättchenzahlen und Thrombo-

poetinspiegeln als Zeichen des intakten Thrombopoetinregelkreises festgestellt (Abb. 3) [4].

### Hypothetischer Mechanismus der Bortezomib-induzierten Thrombozytopenie

Während sich die Thrombozytenzahl bei einer Chemotherapie-induzierten Thrombozytopenie erst nach zwei bis vier Wochen erholt, wird bei einer Behandlung mit Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>, zweimal wöchentlich, alle drei Wochen) das Thrombozytenausgangsniveau bereits nach etwa 11 Tagen erreicht. Auch bei einer Langzeittherapie über median 14 Zyklen wurde bei Respondern keine kumulative Thrombozytopenie beobachtet [1].

Zytologische Untersuchungen des Knochenmarks zeigen weder eine Abnahme der Megakaryozytenzahl noch strukturelle Veränderungen der Megakaryozyten. Dies weist auf eine funktionelle Störung der Thrombozytenfreisetzung hin. Hierfür spricht ebenfalls die schnelle Erholung nach Absetzen der Therapie. Dies wird durch tierexperimentelle Studien gestützt [4]. Der genaue Mechanismus der Thrombozytenfreisetzung und die Abhängigkeit von der Proteasomfunktion sind bislang nicht aufgeklärt.

### Fazit für die Praxis

Bei Myelom-Patienten kann die Proteasom-Inhibition mit Bortezomib eine reversible Thrombozytopenie induzieren. Das Ausmaß der Thrombozytopenie ist umso größer, je niedriger die Thrombozytenwerte bei Behandlungsbeginn sind. Anders als bei einer Thrombozytopenie, die durch eine konventionelle zytotoxische Chemotherapie bedingt ist, gibt es bei Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, bislang keine Hinweise auf eine kumulative Thrombozytopenie.

Erfahrungsgemäß erholen sich die Plättchen bis zum nächsten Behandlungszyklus innerhalb von ein bis zwei Wochen nahezu vollständig. Aus diesem Grund sollte bei einer Bortezomib-induzierten Thrombozytopenie (bis CTC-Grad 3) im Normalfall weder die Dosis des Proteasom-Inhibitors reduziert noch die Therapie unterbrochen, vorzeitig beendet oder verschoben werden. Sehr schwere Thrombozytopenien (CTC-Grad 4) können eine Indikation für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sein und erfordern eine Therapiepause oder einen Therapieabbruch.

### Literatur

1. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104:2141–8.
2. Doroshow JH. Anthracyclines and Anthracenediones. In: Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
3. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165–72.
4. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:3777–84.
5. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
6. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
7. Tew KD, Calvin M, Chabner BA. Alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

## — Leserforum

### Raloxifen und Tamoxifen zur Brustkrebsvorbeugung

Zum Literatur-Referat in *Arzneimitteltherapie* 2006;24:445:

Für mich ist nicht nachvollziehbar warum in der vergleichenden Bewertung von Raloxifen und Tamoxifen zur Brustkrebsvorbeugung nicht die Publikation von Barrett-Connor et al. [1] einbezogen wurde. Diese Arbeit berichtet Ergebnisse einer prospektiven randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie an > 10 000 Frauen,

die erhöhte kardiovaskuläre Risiken aufwies. Primäre Endpunkte der Studie waren Inzidenzen definierter kardiovaskulärer Ereignisse und invasiver Mammakarzinome. In der Raloxifen-Gruppe war das Risiko invasiver Mammakarzinome erniedrigt, auch das für vertebrale Frakturen, jedoch das Risiko für tödlich verlaufende Schlaganfälle erhöht. Letzteres sollte in jegliche vergleichende Bewertung der Substanzen Tamoxifen und Raloxifen einbezogen werden.

1. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, et al. for the Raloxifene use for the heart (RUTH) trial investigators. *N Engl J Med* 2006;355:125–37.

Prof. Dr. Martina Dören, Charité – Universitätsklinikum Berlin, Campus Benjamin Franklin, Clinical Research Center of Women's Health, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, E-Mail: Martina.Doeren@charite.de



# Medikamentöse Glaukom-Therapie

Jens F. Jordan, Thomas S. Dietlein und Günter K. Kriegelstein, Köln

Das Glaukom ist eine multifaktorielle Erkrankung, die unbehandelt zur Atrophie des Sehnerven und somit zur Erblindung des Patienten führt. Als der wichtigste Risikofaktor für eine Krankheitsprogression konnte in groß angelegten, klinischen Studien der intraokulare Druck (IOD) definiert werden. Eine medikamentöse Glaukom-Therapie soll den für den Patienten individuell festgelegten Ziel-IOD sicher erreichen und möglichst ohne Druck-Schwankungen gewährleisten. Aktuell gebräuchliche Medikamente aus den Substanzklassen der Betablocker, Prostaglandinderivate, Alpha-Agonisten, Parasympathomimetika (Miotika), Carboanhydrasehemmer, Hyperosmotika, sowie Medikamente, die die okuläre Durchblutung verbessern, werden dargestellt und diskutiert.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:54-62.*

## Das Glaukom

Das primäre Offenwinkelglaukom, die häufigste Glaukom-Form, ist eine multifaktorielle Erkrankung des Sehnerven. Sie ist gekennzeichnet durch den Verlust retinaler Ganglienzellen, der einem krankheitstypischen Muster folgt. Das graduelle Fortschreiten dieses Ganglienzellverlusts führt letztendlich zur Atrophie des Nervus opticus.

Neben dem primären Offenwinkelglaukom werden Glaukome des Weiteren in dysgenetische Glaukome, Glaukome mit engem Kammerwinkel und Sekundärglaukome eingeteilt. Der interessierte Leser sei hier auf die weiterführende Literatur verwiesen [1].

Man spricht von einem (Hochdruck-)Glaukom, wenn der *intraokulare Druck* (IOD) über den statistischen Normbereich (10–21 mmHg) hinaus erhöht ist und eine progressive, glaukomatöse Optikusläsion vorliegt. Bei erhöhten IOD-Werten, jedoch normalem Sehnerv spricht man von okulärer Hypertension. Bei normalen IOD-Werten, jedoch nachweisbarer, glaukomatöser Optikusläsion spricht man vom Normaldruckglaukom.

Nach heutigem Kenntnisstand gilt der IOD bei allen Formen des Glaukoms als der wichtigste und am besten zu beeinflussende *Risikoparameter*. Zu den ätiologisch verschiedenen Risikofaktoren einer glaukomatösen Optikusläsion zählen des Weiteren eine vaskuläre Dysregulation im Bereich des Sehnerven, hohe Refraktionsanomalien, eine dunkle Hautfarbe, die Einnahme von Glucocorticoiden, ein hohes Lebensalter, sowie eine genetische Prädisposition [1].

Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom beklagen häufig lange keine Symptome: Der IOD ist bei dieser chronischen Erkrankung meist nur mittelgradig erhöht, verursacht also keine Schmerzen oder Sehstörungen. Die beginnenden *Gesichtsfelddefekte* als funktionelles Korrelat der beginnenden *Optikusschädigung* werden lange durch ein intaktes Gesichtsfeld (GF) des Partnerauges kompensiert, sodass eine subjektive Beeinträchtigung erst bei schon fortgeschrittenen Skotomen (=umschriebenen Gesichtsfeldausfällen) auftritt. Durch den Nervenfaserbündelausfall des bevorzugt unteren oder oberen Papillenpols bleibt die

zentrale Sehschärfe lange erhalten. Unbehandelt schreitet der Gesichtsfeldverfall konzentrisch fort bis zum *charakteristischen Tunnelblick*. Das Endstadium ist die vollständige Atrophie des Sehnervs, die den Patienten erblinden lässt.

## Epidemiologie

Eine Analyse weltweiter epidemiologischer Daten zum Glaukom gibt die Prävalenz der Erkrankung im Jahr 2000 mit 1,3 bis 1,55% der über 40-jährigen Weißen, sowie mit 4,3 bis 4,6% der über 40-jährigen schwarzen Bevölkerung an. Dies bedeutet, dass weltweit 66,8 Millionen Menschen am Glaukom leiden, von denen bereits schätzungsweise 6,7 Millionen, also etwa 10%, an dieser Erkrankung erblindet sind. Die Inzidenz liegt bei 1,1/100 000 pro Jahr in der weißen, bei 3,9/100 000 pro Jahr in der schwarzen Bevölkerung [2, 3]. Ein steigendes Lebensalter geht signifikant mit einer höheren Prävalenz einher. Je nach Studie steigt diese von der 5. bis zur 9. Lebensdekade von etwa 1% bis auf 2 bis 5% in der weißen sowie bis auf etwa 11% in der schwarzen Bevölkerung [4]. In nahezu allen erwähnten epidemiologischen Untersuchungen liegt der Anteil von Patienten mit Normaldruckglaukom bei 25 bis 40%. Die Prävalenz der okulären Hypertension wird mit 3,7% angegeben [5].

In der Olmsted County Study, einer retrospektiven Längsschnittanalyse, wurde die Wahrscheinlichkeit untersucht, mit der Patienten mit neu diagnostiziertem Glaukom erblinden. Nach einer Beobachtungszeit von 34 Jahren waren 19,3% der 290 eingeschlossenen Patienten auf zumindest einem Auge erblindet [6]. Das Risiko der Erblindung korrelierte eng mit dem bestehenden Schaden bei Erstdiagnose. Für die Progressions-Geschwindigkeit, Therapie-Effizienz und das IOD-Schädigungsniveau zeigte sich eine äußerst große interindividuelle Variabilität.

Dr. med. Jens F. Jordan, Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, 50931 Köln, E-Mail: jens.jordan@uk-koeln.de  
Thomas S. Dietlein, Prof. Dr. Günter K. Kriegelstein, Zentrum für Augenheilkunde, Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, 50931 Köln

Des Weiteren wurde in der Olmsted County Study für Glaukom-Patienten eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 23% und 12% errechnet, innerhalb von 20 Jahren Augeninnendruck-senkend an einem Auge oder an beiden Augen operiert zu werden [7]. Dies unterstreicht anschaulich die Bedeutung der medikamentösen Glaukom-Therapie.

## Augeninnendruck: Statistischer Normbereich und tageszeitliche Schwankungen

In groß angelegten Reihenuntersuchungen wurde in der Vergangenheit festgelegt, dass der mittlere Augeninnendruck in der gesunden Normalbevölkerung bei 15,5 mmHg liegt. Eine Gauß-Verteilung (Mittelwert  $\pm$  zwei Standardabweichungen) definierte somit den statistischen IOD-Normbereich von 10 mmHg bis 21 mmHg.

Ein einmalig erhöht gemessener IOD definiert jedoch kein Glaukom. Die tageszeitlichen und belastungsabhängigen Schwankungen des IOD liegen beim Gesunden zwischen 2 und 6 mmHg. Beim Glaukom-Patienten lassen sich charakteristischerweise *größere Amplituden* von 10 mmHg und mehr im Tagesverlauf nachweisen [8]. Während die meisten Menschen in den frühen Morgenstunden die tageszeitlich höchsten Augeninnendruck-Werte aufweisen, liegen diese Tageshöchstwerte bei anderen Individuen in den Nachmittags- oder Abendstunden. Es ist folglich erforderlich, den IOD mehrmals und zu mehreren Tageszeiten zu messen, bevor aufgrund der Augeninnendruck-Werte ein Glaukom-Verdacht geäußert wird.

## Ätiologie des erhöhten Augeninnendrucks beim Offenwinkelglaukom

Pro Minute werden im nichtpigmentierten Ziliarkörper-epithel 2 bis 2,5  $\mu$ l Kammerwasser produziert. Es gelangt durch die Pupille in die vordere Augenkammer und fließt zu 80 bis 90% über das *Trabekelmaschenwerk* in den Schlemm-Kanal. Von dort wird es über den episkleralen Venenplexus resorbiert. Der verbleibende Kammerwasserabfluss erfolgt über den Augeninnendruck-unabhängigen *uveoskleralen Abflussweg*. Nach neueren Untersuchungen fließen hierüber beim jungen Menschen bis zu 50% des Kammerwassers ab, mit zunehmendem Alter reduziert sich dessen Kapazität jedoch auf 10 bis 20%. Der größte Abflusswiderstand liegt im Bereich des Trabekelmaschenwerks. Dessen *Permeabilität* ist beim primären Offenwinkelglaukom verringert durch den Verlust von Trabekelwerkzellen mit konsekutiver Zell-Hypertrophie, gefolgt vom Verlust intra- und interzellulärer Poren und Anhäufung extrazellulären Materials [9].

## Die Logik der Augeninnendruck-Senkung

Der intraokulare Druck (IOD) gilt als wichtigster Risikofaktor für eine Progression der Glaukom-Erkrankung. Die Notwendigkeit der Druck-Senkung wurde in groß angelegten Studien der letzten Jahre eindeutig belegt. Im Folgenden sollen die wichtigsten, die modernen Therapiekonzepte begründenden Studien erläutert werden.

## Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)

In dieser prospektiven, randomisierten, nicht kontrollierten Studie sollte ein medikamentöser mit einem operativen Behandlungsarm verglichen werden. Eingeschlossen wurden 607 erstdiagnostizierte Glaukom-Patienten, die Studie dauerte fünf Jahre.

Die mittlere IOD-Senkung beider Arme betrug 45%. Als Ziel-druck-Niveau konnten mit der medikamentösen Therapie 17 bis 18 mmHg erreicht werden, nach operativer Intervention 14 bis 15 mmHg. Somit war der operative Behandlungsarm effektiver Druck-senkend. Jedoch zeigten die Gesichtsfeldbefunde am Ende der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass hier die aggressive medikamentöse Therapie der operativen Therapie *nicht unterlegen* war [10].

## Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)

In dieser prospektiven, randomisierten, nicht kontrollierten Therapiestudie wurden 255 erstdiagnostizierte Glaukom-Patienten, bei denen sich die Erkrankung in einem Frühstadium befand und der IOD unter 30 mmHg lag, in einen Behandlungsarm und in eine untherapierte Kontrollgruppe aufgeteilt. Der mittlere IOD zu Studienbeginn lag bei 20 mmHg (50% der erstdiagnostizierten Patienten zeigten ein Druck-Niveau unter 21 mmHg). Therapiert wurde mit Betaxolol und Argon-Lasertrabekuloplastik. Die Studiendauer war auf sechs Jahre festgelegt.

Die mittlere erreichte IOD-Senkung betrug in der Therapiegruppe 25%. Es zeigte sich eine Glaukom-Progression in der Behandlungsgruppe von 45%, in der Kontrollgruppe ohne Therapie von 62%.

Hieraus folgt, dass das Risiko einer Krankheitsprogression durch Behandlung um 50% gesenkt wurde, die Glaukom-Progression je mmHg IOD-Senkung unter das Ausgangsniveau um 9% gesenkt wurde. Der protektive Effekt der IOD-Senkung zeigte sich unabhängig von der Höhe des IOD und dem Erkrankungsstadium bei Studienbeginn. Jedoch wurde eine große *interindividuelle Variabilität* von Therapieeffekt und Progression beobachtet, sodass nicht jeder Patient notwendigerweise eine maximale Augeninnendruck-Senkung zu benötigen scheint [11, 12].

## Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)

In diese prospektive, nicht maskierte Studie wurden 145 Patienten mit progredientem Normaldruckglaukom eingeschlossen und in einen Behandlungsarm sowie in eine Kontrollgruppe ohne Therapie randomisiert. Im Behandlungsarm wurde eine IOD-Senkung von mindestens 30% (medikamentös oder operativ) gefordert.

In der therapierten Patientengruppe zeigten nach fünf Jahren 12% der Patienten eine Progression der Gesichtsfeldbefunde, die in der Kontrollgruppe bei 35% nachzuweisen war [13, 14].

## Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)

Schätzungen der Literatur gingen bislang von einer Konversionsrate der okulären Hypertension zum manifesten Glaukom von 1% pro Jahr aus. Hieraus ergaben sich Diskussio-

nen, inwieweit die präventive Behandlung von Patienten mit okulärer Hypertension gerechtfertigt sei, dies nicht zuletzt unter ökonomischen Gesichtspunkten.

In der OHTS wurde der mögliche Progressions-Unterschied von unbehandelter versus behandelter okulärer Hypertension untersucht. Die OHTS war eine multizentrische, prospektive, kontrollierte Studie, in die 1 636 Patienten mit okulärer Hypertension eingeschlossen wurden. Der IOD lag bei diesen Patienten zwischen 24 und 32 mmHg. Diese wurden in einen Behandlungsarm und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die mittlere medikamentöse Druck-Senkung im Behandlungsarm betrug 18,4%.

Bei Studienabbruch nach fünf Jahren zeigte sich eine Konversionsrate von 9,5% in der Kontrollgruppe und von nur 4,4% im Behandlungsarm. Die IOD-Senkung entsprach hier einer Risikoreduktion um 50%. Das Glaukom-Risiko, unterteilt nach Subgruppen, betrug 24 bis 36%, was deutlich über der bislang angenommenen Konversionsrate liegt. Folgende Risikoparameter konnten identifiziert werden:

- Höhe des initialen Druck-Niveaus
- Größe der Papillenexkavation
- Rasse
- Hornhautdicke

Die Bedeutung der zentralen Hornhautdicke (Normbereich um 520–550 µm) wurde in der OHTS erstmals als bedeutsamer Risikofaktor benannt. Das Glaukom-Konversionsrisiko in der OHTS betrug bei Patienten mit dünner Hornhaut unterteilt nach Subgruppen 24 bis 36%, bei Patienten mit einer dicken Hornhaut nur 13 bis 16% [15, 16].

### Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)

In dieser prospektiven, nicht maskierten Studie wurden 789 Augen mit fortgeschrittenen Gesichtsfeldausfällen in zwei operative Behandlungsarme mit jeweils unterschiedlicher Reihenfolge der Interventionen randomisiert. Es zeigte sich nach einer Studiendauer von fünf Jahren, dass das Progressionsrisiko mit der IOD-Senkung korrelierte. Nur die Patientengruppe, die während aller Nachkontrollen über sechs Jahre hinweg stets einen IOD unter 18 mmHg aufwies, zeigte keine Progression des Gesichtsfeldschadens. Der mittlere Augeninnendruck lag in dieser Gruppe bei 12,3 mmHg. Die AGIS-Studie begründet eine aggressive IOD-Senkung in fortgeschrittenen Glaukom-Stadien ab einem IOD von über 17,5 mmHg [17].

## Medikamentöse Therapie zur Senkung des Augeninnendrucks

### Individuelle Zieldruck-Kalkulation

Allgemein fordert die European Glaucoma Society (EGS) [1] in ihren 2003 publizierten Richtlinien zur Glaukom-Behandlung eine Augeninnendruck-Senkung um mindestens 30% unter den Ausgangswert sowie dauerhafte IOD-Werte unter 18 mmHg. Aus den oben angeführten Studien geht jedoch hervor, dass ein mittlerer Augeninnendruck von 15 mmHg für einige Patienten ein noch zu hohes Druck-Niveau darstellt, für andere Patienten jedoch keine Notwendigkeit besteht, den individuellen IOD bis auf dieses Niveau zu senken. Hieraus folgend hat die EGS die individuelle

Zieldruck-Kalkulation in den Vordergrund der Therapieplanung gestellt, die Höhe des individuellen Zieldrucks hängt ab von:

- der Lebenserwartung des Patienten
- der bereits bestehenden glaukomatösen Optikusschädigung
- der bislang beobachteten Progressions-Geschwindigkeit
- dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (siehe oben)

### Medikamentengruppen

Die Augeninnendruck-Senkung ist die einzige therapeutische Option, die nachweislich die Schädigung des Sehnerven und somit die Krankheitsprogression zu verlangsamen, zum Teil gar aufzuhalten vermag. In dem von der EGS empfohlenen Therapie-Stufenplan steht die medikamentöse Augeninnendruck-Senkung vor der Laserchirurgie des Trabekelwerks, und diese vor der (filtrierenden) Glaukom-Chirurgie.

Der Großteil der Patienten ist über den gesamten Krankheitsverlauf hinreichend medikamentös einzustellen. Auch wenn die Kosten der Tropftherapie die einer chirurgischen Therapie über die Jahre gesehen übersteigen, bedeutet sie dennoch ein primär geringeres Risiko für den Patienten.

Im Hinblick auf die lokale Verträglichkeit und somit die Patientencompliance sollte bei allen Substanzen, soweit erhältlich, einer konservierungsmittelfreien Darreichungsform der Vorrang gegeben werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass die Applikation über Jahre erfolgen muss und Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid, sowohl zu lokalen Allergien führen, als auch eine subklinische, chronische Entzündungsreaktion der Bindehaut unterhalten.

Klinische Anforderungen an ein topisches Glaukom-Medikament sind:

- Potenzial des Präparats, die geforderte Druck-Senkung zu erreichen, dies nach Möglichkeit in der Monotherapie
- Potenzial, für den Sehnerven besonders gefährliche tageszeitliche Schwankungen des Augeninnendrucks abzufangen und einzuebnen
- Ein Wirksamkeitsminimum vor der nächsten Tropfenapplikation darf nicht erreicht werden
- Gleichgewicht zwischen Effizienz und Verträglichkeit
- Möglichst additive Effekte bei Kombinationspräparaten
- Patientenfreundlichkeit und realistische Anwendbarkeit der Therapie

Es bestehen zwei Therapieansätze, den Augeninnendruck medikamentös zu senken:

- Verminderung der Kammerwasserproduktion: Betablocker (Hemmung der Beta-Rezeptor-vermittelten Stimulation der Na-K-ATPase), Carboanhydrasehemmer, Sympathomimetika (Aktivierung der Alpha-Rezeptor-vermittelten Hemmung der Na-K-ATPase)
- Verbesserung der Abflussfazität: Parasympathomimetika (Trabekelmaschenwerk), Sympathomimetika (uveoskleraler Abfluss), Prostaglandinderivate (uveoskleraler Abfluss)

Die Vorteile der Verbesserung des Abflusses sind:

- Korrektur des Abflussdefizits, das eine IOD-Erhöhung primär verursacht

- Besserer Schutz gegen IOD-Schwankungen und somit gegen gefährliche IOD-Spitzen
- Erhalt der physiologischen Kammerwasserproduktion und somit der Funktionen des Kammerwassers (z. B. Ernährung von Linse und Cornea, Abtransport von Stoffwechselprodukten)

Nach den Richtlinien der EGS sind Prostaglandinderivate, Betablocker, Alpha<sub>2</sub>-Agonisten und topische Carboanhydrasehemmer Präparate der ersten Wahl. Bei Ineffizienz oder Unverträglichkeit einer Monotherapie sollte diese zunächst auf ein anderes Präparat oder eine andere Substanz der ersten Wahl umgestellt werden. Erst danach sollte ein Präparat der zweiten Wahl (Parasympathomimetika, nicht selektive Sympathomimetika) oder ein Kombinationspräparat ordiniert werden [1].

## Betablocker

Topische Betablocker sind indiziert bei Patienten mit Glaukom und okulärer Hypertension. Timolol war Ende der 1970er Jahre der erste Betablocker, der zur Senkung des Augeninnendrucks eingesetzt wurde. Die durchschnittliche Netto-IOD-Senkung beträgt 20 bis 30% vom Ausgangswert. Es verlangsamt nachweislich den Gesichtsfeldverfall und dementsprechend die glaukomatöse Optikus-schädigung signifikant. *Timolol* gilt als der Goldstandard der medikamentösen Glaukom-Therapie, das Druck-senkende Potenzial anderer oder neuer Substanzen wird hieran gemessen. Es ist in vielen konservierten und auch unkonservierten Darreichungsformen auf dem Markt.

Weitere derzeit gebräuchliche Substanzen dieser Stoffgruppe sind Betaxolol, Carteolol, Levobunolol und Metipranolol. Alle Betablocker werden zweimal täglich appliziert, die Konzentration sollte nach Bedarf von 0,25% auf 0,5% gesteigert werden.

*Betaxolol* 0,25 bis 0,5% (Betoptima<sup>®</sup>) ist ein kardioselektiver Betablocker. Er hat, verglichen mit Timolol, eine geringere Druck-senkende Wirkung, zeigte jedoch in Studien einen günstigen Effekt auf das Gesichtsfeld im Therapieverlauf [18]. Dies wird einer Calciumkanal-blockierenden Wirkung, und somit der Durchblutungsverbesserung zugeschrieben. *Carteolol* 1 bis 2% weist die geringste intrinsische sympathomimetische Aktivität auf, die Druck-senkende Wirkung ist der von Timolol vergleichbar. *Carteolol* (Arteoptic<sup>®</sup>) ist konservierungsmittelfrei erhältlich.

*Levobunolol* 0,5% (Vistagan<sup>®</sup>, unkonserviert Vistagan OK<sup>®</sup>) bindet stärker als die anderen topischen Betablocker an das Melanin der Iris, wird zu Dihydrobunolol, einem ebenfalls Augeninnendruck-senkenden Metaboliten abgebaut, und zeigt somit einen prolongierten Druck-senkenden Effekt über bis zu 24 Stunden.

*Metipranolol* (Betamann<sup>®</sup>, auch unkonserviert als EDO erhältlich) hat das gleiche Druck-senkende Potenzial wie Timolol, wird wie Levobunolol über Augeninnendruck-senkende Metaboliten abgebaut, und zeigt folglich ebenfalls einen prolongiert Druck-senkenden Effekt. Ein bekanntes Kombinationspräparat mit Pilocarpin ist Normoglaucan<sup>®</sup>. Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen der Betablocker sowie internistische Kontraindikationen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Hierzu ist Folgendes anzu-

Tab. 1. Nebenwirkungen und Kontraindikationen topischer Betablocker

<b>Okuläre Nebenwirkungen</b>	
Vasokonstriktion	Keratopathie
Lokalanästhetischer Effekt	Brennen/Rötung
Sicca-Symptomatik	Verschwommensehen
<b>Kardiovaskuläre Nebenwirkungen</b>	
Arrhythmien	AV-Block
Hypotension (besonders nächtliches Dipping)	Bradykardie
Herzinsuffizienz	Synkopen
<b>Bronchiale Nebenwirkungen</b>	
Bronchospasmen	Dyspnoe
Hustenreiz	Luftnot
<b>Zentralnervöse Nebenwirkungen</b>	
Konfusion	Kopfschmerzen
Depression	Schlaflosigkeit/Schläfrigkeit
Schwindel	Alpträume
<b>Kontraindikationen</b>	
Sinusbradykardie	Asthma bronchiale
AV-Block II/III	COPD
Herzinsuffizienz	

merken: 50 µl, also ungefähr 1 Tropfen, beinhalten 200 µg aktive Substanz bei einer 0,5%-Lösung. Diese wird zu nahezu 80% über die Nasenschleimhaut resorbiert, was durch Umgehen des First-Pass-Effekts der Leber wie eine i. v. Gabe anzusehen ist. Das einmalige Tropfen eines Auges senkt über den *systemischen Weg* ebenfalls den Augeninnendruck des nicht getropften Partnerauges signifikant! Zum Minimieren der systemischen Resorption sollte folglich nach der Instillation des Augentropfens der Tränenweg manuell oder durch Lidschluss komprimiert werden. Hieraus ergibt sich auch, dass die Indikation bei Kindern und Jugendlichen äußerst streng zu stellen ist.

Ebenso muss gerade bei Patienten mit Normaldruckglaukom, bei denen eine vasospastisch-ischämische Optikus-schädigung diskutiert wird, bedacht werden, dass Betablocker nicht gefäßneutral sind. Ein Überwiegen der Wirkung von Alpha-Rezeptoren und somit das Verstärken einer Vasokonstriktion retinaler und ziliarer Gefäße ist sicher von klinischer Relevanz. Die Nonresponder-Rate bei topischen Betablockern liegt bei 20%. Aufgrund einer *Tachyphylaxie* (short-term-escape und long-term-drift) benötigen bis zu 50% der Patienten mittel- oder längerfristig eine additive oder alternative Therapie [19].

## Prostaglandinderivate

Die Prostaglandinderivate sind erst seit Mitte der 1990er Jahre auf dem Markt und gehören zu den effektivsten Druck-senkenden Medikamenten, dies mit einer durchschnittlichen Netto-IOD-Senkung von 25 bis 35%, vermittelt über den Rezeptorsubtyp PGF<sub>2α</sub>. Der maximale Therapieeffekt wird erst nach drei bis fünf Wochen erreicht. Latanoprost 0,005% und Travoprost 0,004% sind zugelassen zur First-Line-Behandlung des Glaukoms und der okulären Hypertension.



Tab. 2. Okuläre und systemische Nebenwirkungen topischer Prostaglandinderivate im Vergleich [nach Tsai und Forbes, Medical Management of Glaucoma, PCIBooks 2004]

Nebenwirkungen [%]	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost
Verschwommensehen	5-15	1-4	3-10
Fremdkörpergefühl	5-15	5-10	3-10
Katarakt	-	1-4	3-10
Konjunktivitis	<1	1-4	1-3
Zystoides Makulaödem	<<1	<<1	<<1
Sicca-Symptomatik	1-4	1-4	3-10
Hyperämie der Bindehaut	5-15	35-50	15-45
Allergische Reaktionen (systemisch)	1-2	-	-
Brustschmerzen	1-2	1-5	-
Kopfschmerzen	-	1-5	1-5
Muskel-Gelenk-Rückenschmerzen	1-2	1-5	-
Grippale Symptome	4	1-5	10

Prostaglandinderivate besitzen gegenüber Betablockern folgende erhebliche Vorteile:

- Applikation nur einmal täglich, dies zumeist abends
- Druck-Senkung über Abflussverbesserung (uveoskleral)
- Signifikantes Eliminieren von gefährlichen tageszeitlichen Druck-Schwankungen, prolongierter Druck-senkender Effekt von bis zu 48 Stunden
- Aufgrund der äußerst kurzen Halbwertszeit (systemisch etwa 17 Minuten) nur sehr geringe systemische Nebenwirkungsrate

Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen der Prostaglandinderivate, sowie Kontraindikationen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Besorgnis erregte initial die Beobachtung, dass sich bei Patienten mit heller und besonders gemischtfarbiger Iris diese in bis zu 50% dunkel verfärbte. Es konnte jedoch histologisch eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich hierbei um eine reine Hyperpigmentierung mit Melaningranula handelt. Maligne Transformationen oder gar Anzeichen eines Irismelanoms konnten bislang in keinem untersuchten Fall entdeckt werden [20–23]. Jedoch ist eine solche *Iris-Hyperpigmentierung irreversibel*. Ebenso sollten die Patienten auf das Risiko vermehrten Wimpernwachstums hingewiesen werden [24]. Die topische Allergisierungsrate ist für Latanoprost am geringsten (**Tab. 2**).

Prostaglandinderivate werden nach Applikation durch Esterasen in der Hornhaut in die aktive Form gespalten. Die Druck-senkenden Wirkungen von Latanoprost (Xalatan®) und Travoprost (Travatan®) sind als ungefähr gleich einzu-stufen [25, 26].

Bimatoprost 0,03% (Lumigan®) gehört zu der Untergruppe der *Prostamide*, dies durch eine Amidgruppe anstelle einer Isopropylestergruppe. Ein separater Wirkungsmechanismus ist bislang nicht charakterisiert, jedoch zeigte in einigen Fällen Bimatoprost noch Druck-senkende Wirkung, auch wenn die Prostaglandinderivate sich als nicht effizient erwiesen. Das Druck-senkende Potenzial entspricht dem von Latanoprost und Travoprost [27].

Die nur einmal tägliche Applikation der Prostaglandinderivate ist ein klarer Compliance-Vorteil. Patienten, die mit Betablockern, Carboanhydrasehemmern oder Brimonidin eingestellt waren, zeigten eine 24%, 122% und 141% höhere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Latanoprost-Patienten, die Therapie zu wechseln oder gar abzubrechen [28].

Xalacom® ist ein Kombinationspräparat aus Latanoprost 0,005% und Timolol 0,5%, Duotrav® aus Travoprost 0,004% und Timolol 0,5%. Beide Präparate werden einmal morgens appliziert, um eine nächtliche Kreislaufdepression durch den Betablocker zu vermeiden, und um zusätzlich die morgendlich verstärkte Kammerwasserproduktion über den Betablocker effektiver abzufangen.

### Alpha-Agonisten

Nach neueren Erkenntnissen senken Alpha-Agonisten sowohl durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion als auch über einen verstärkten uveoskleralen Abfluss den Augeninnendruck. Sie hemmen die Na-K-ATPase, bewirken über eine Vasokonstriktion eine verringerte Ultrafiltration, und steigern über erhöhte cAMP-Spiegel im Kammerwasser den uveoskleralen Abfluss [29]. Alpha-Agonisten sind wegen möglicher zentraler, sedativer Nebenwirkungen bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr kontraindiziert (**Tab. 3**)!

Nichtselektive Sympathomimetika wie Dipivefrin 0,1% (D-Epipfrin®) sind aufgrund systemischer und lokaler Nebenwirkungen, vor allem einer massiven reaktiven Hyperämie nach lokaler Anwendung, heute Reservemedikamente.

Zu den Alpha<sub>2</sub>-Agonisten zählen Clonidin, Apraclonidin und Brimonidin.

*Apraclonidin* 0,5 bis 1,0% (Iopidine®) wird hauptsächlich zum *Abfangen* von IOD-Spitzen nach Laserchirurgie (z. B. Nd: YAG-Iridotomie oder Kapsulotomie, Argon-Laser-Trabekuloplastik) eingesetzt [30], oder aber als *Additivum* zu einer nicht ausreichenden Kombinationstherapie. Es zeigt eine ausgeprägte Tachyphylaxie über den Zeitraum eines Monats. Akut kann eine Netto-IOD-Senkung von bis zu 40% erreicht werden.

*Brimonidin* 0,2% (Alphagan®) ist als Additivum für eine Langzeittherapie des Glaukoms und der okulären Hypertension geeignet. Es erreicht eine Netto-IOD-Senkung von bis zu 27%. Obwohl ein Sympathomimetikum, zeigt es durch die Alpha<sub>2</sub>-Selektivität nahezu keinen mydriatischen Effekt und eine deutlich reduzierte vasokonstriktive Wirkung [31, 32]. Aufgrund *oxidativer Labilität* liegt jedoch die topische Allergisierungsrate bei über 25%, die in einer niedrigeren Konzentration von 0,15% und einer Purite-Formulierung vom Hersteller gesenkt zu werden versucht wird. Combigan® ist ein Kombinationspräparat aus Brimonidin 0,2% und Timolol 0,5%. Nach Herstellerangaben wird hierdurch eine

Tab. 3. Kontraindikationen topischer Alpha-Agonisten

Kontraindikationen
Gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern
Kinder wegen möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen (Sedation, Apnoe)

Tab. 4. Nebenwirkungen von Brimonidin 0,2 %, einem topischen Alpha<sub>2</sub>-Agonisten [nach Tsai und Forbes, Medical Management of Glaucoma, PCIBooks 2004]

Nebenwirkungen	Häufigkeit [%]
Allergische Konjunktivitis	10–30
Verschwommensehen	10–30
Blepharitis	3–9
Fremdkörpergefühl	10–30
Follikuläre Bindehautreaktion	10–30
Hornhaut-Epitheldefekte	3–9
Sicca-Symptomatik	3–9
Liderythem	3–9
Lidödem	3–9
Photophobie	3–9
Tränen	3–9
Geschmackssensationen	<3
Trockener Mund	10–30
Arrhythmien	<3
Schwindel	3–9
Schläfrigkeit	10–30
Kopfschmerzen	10–30
Hypertonie	<3

Druck-Senkung von bis zu 33% erreicht. Klinische Langzeitergebnisse stehen jedoch noch aus [33]. Die Nebenwirkungen von Brimonidin sind in **Tabelle 4** aufgeführt. *Clonidin* 0,125% (*Isoglaucan*<sup>®</sup>) besitzt die höchste Lipophilie und somit die *ausgeprägteste ZNS-Gängigkeit*. Dementsprechend zeigt Clonidin das höchste systemische Nebenwirkungsprofil. Es wird heutzutage nur noch als additives Reservemedikament angewandt, ein Vorteil ist die unkonservierte Darreichungsform (*Clonid-Ophthal sine*<sup>®</sup>).

## Parasympathomimetika, Miotika

*Pilocarpin* ist seit 1870 als Augeninnendruck-senkendes Medikament bekannt, erhältlich in den Konzentrationen 0,5 bis 6%. Es zeigt eine IOD-Senkung von etwa 20%. Miotika werden heute meist nicht mehr als Medikamente der ersten oder zweiten Wahl eingesetzt, jedoch begründet sich ihr Einsatz aus der Pathophysiologie mancher Glaukom-Formen. So werden sie beim *Engwinkelglaukom* oder dem *Plateau-Iris-Syndrom* zum *Offenhalten* des *Trabekelmaschenwerks* eingesetzt. Beim *Pigmentdispersionsglaukom* und dem *Pseudoexfoliationsglaukom* werden sie zur Ruhigstellung der Iris verwandt, um die Pigmentfreisetzung und die Abschlüpfung von Pseudoexfoliationsmaterial zu verringern, ebenso wie den Kammerwasserabfluss über das *Trabekelmaschenwerk* zu verbessern. Jedoch kann die induzierte Miosis Schmerzen durch Ziliarkörperspasmen verursachen. Des Weiteren kann durch die Kontraktion des Ziliarmuskels eine Myopie von bis zu –8 Dioptrien induziert werden, die Miosis selbst zusätzlich zu erheblichen visuellen Einbußen führen, dies vor allem bei Dämmerung

Tab. 5. Okuläre und systemische Nebenwirkungen topischer Parasympathomimetika (Miotika)

Okuläre Nebenwirkungen	
Fremdkörpergefühl	Kataraktbildung
Ziliarspasmen/Schmerzen	Netzhautablösung
Schlechtes Dämmerungssehen	Oberflächenkeratitis
Induzierte Myopie	Tränen
Extreme Miosis	
Systemische Nebenwirkungen	
Kopfschmerzen	Vermehrter Speichelfluss
Gastrointestinale Überaktivität	Blutdruckabfall/Synkope
Erbrechen	Luftnot/Asthma bronchiale
Vermehrtes Schwitzen	Arrhythmien

und bei bestehender Katarakt. Weitere Nebenwirkungen sind in **Tabelle 5** aufgelistet.

Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist *Carbachol* (0,75–3%). Dies ist synthetisiert aus Acetylcholin und Physostigmin, und gilt somit als kombiniert direktes und indirektes Parasympathomimetikum. Es zeigt im Vergleich zu Pilocarpin eine höhere lokale Nebenwirkungsrate, vor allem bezüglich Kopfschmerzen und Ziliarspasmen.

Miotika sind als Kombinationspräparate meist in Verbindung mit Betablockern in vielen Variationen erhältlich. Ein unkonserviertes und klinisch gut verträgliches Präparat ist zum Beispiel *Fotil sine*<sup>®</sup> EDO aus Pilocarpin 2% und Timolol 0,5%.

## Carboanhydrasehemmer

Topische Carboanhydrasehemmer zur Behandlung des Glaukoms und der okulären Hypertension sind *Brinzolamid* 1% (*Azopt*<sup>®</sup>) und *Dorzolamid* 2% (*Trusopt*<sup>®</sup>), deren Netto-IOD-Senkung jeweils 20 bis 25% beträgt. Topische Carboanhydrasehemmer reduzieren die Kammerwasserproduktion über die Hemmung der Carboanhydrase des nichtpigmentierten Ziliarkörperepithels. Zusätzlich wird gemäß der bekannten chemischen Gleichgewichtsreaktion deren Gewicht in Richtung des freien CO<sub>2</sub> verschoben. Es soll somit die retinale Perfusion verbessert und die Sauerstoffspannung retinaler Gefäße erhöht werden. Die Studienergebnisse hierzu sind jedoch kontrovers [34, 35].

Brinzolamid ist lipophiler als Dorzolamid, des Weiteren ist die Darreichungsform pH-neutral. Dies resultiert in einer guten lokalen Verträglichkeit und Patientenakzeptanz von Brinzolamid. Dorzolamid zeigt eine deutlich höhere Rate von Allergien, Brennen und bitterem Geschmack. Seit kurzem ist *Trusopt-S*<sup>®</sup> als unkonservierte Form von Dorzolamid im Handel.

Topische Carboanhydrasehemmer hemmen auch die Carboanhydrase der kornealen Endothelzellen. Diese jedoch ist essenziell für den Erhalt der physiologischen Funktionen der Hornhaut. Bei vorbestehender Endothelerkrankung oder nach perforierender Keratoplastik sollte die Indikation für Dorzolamid dementsprechend streng gestellt werden [36, 37]. Für weitere Nebenwirkungen sei auf **Tabelle 6** verwiesen.

*Cosopt*<sup>®</sup> (unkonserviert *Cosopt-S*<sup>®</sup>) ist ein Kombinationspräparat aus Dorzolamid 2% und Timolol 0,5% (Hemmung

Tab. 6. Okuläre und systemische Nebenwirkungen der topischen Carboanhydrasehemmer Brinzolamid und Dorzolamid im Vergleich [nach Tsai und Forbes, Medical Management of Glaucoma, PCIBooks 2004]

Nebenwirkungen	Häufigkeit [%]	
	Brinzolamid 1 %	Dorzolamid 2 %
Allergische Konjunktivitis	<1	10
Verschwommensehen	5-10	1-5
Blepharitis	1-5	1-5
Fremdkörpergefühl	1-5	33
Konjunktivale Hyperämie	1-5	1-5
Keratitis	1-5	10-15
Sicca-Symptomatik	1-5	1-5
Photophobie	-	1-5
Pruritus (lokal)	1-5	<1
Allergische Reaktion (systemisch)	<1	<1
Geschmackssensationen	5-10	25
Brustschmerzen	<1	-
Dermatitis	1-5	<1
Schwindel	<1	<1
Dyspnoe	<1	<1
Kopfschmerzen	1-5	<1
Übelkeit	<1	<1
Urolithiasis	-	<1
Urtikaria	<1	<1

Tab. 7. Nebenwirkungen systemisch verabreichter Hyperosmotika

Rückenschmerzen	Konfusion
Kopfschmerzen	Schwindel
Niereninsuffizienz	Intrakranielle Blutungen
Kardiovaskuläre Dekompensation	Übelkeit/Erbrechen
Lungenödem	Diarrhö

der Carboanhydrase und der Na-K-ATPase). Timolol besitzt einen additiven Druck-senkenden Effekt von 15 % zu Dorzolamid, sodass hierdurch eine Netto-IOD-Senkung von etwa 30 % bei zweimaliger täglicher Applikation erreicht wird. Cosopt®/Cosopt-S® wird als gefäßneutral propagiert, was ein Vorteil gegenüber den Prostaglandinderivaten sein soll, dies bei zweimal täglicher Applikation und nahezu gleicher IOD-Senkung [35].

Die systemische Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid (Diamox®, Glaucox®) kann intravenös oder oral erfolgen. Die intravenöse Gabe ist der Therapie des akut dekompensierten Augeninnendrucks vorbehalten, beispielsweise im Glaukom-Anfall. Eine 500-mg-Ampulle senkt den Augeninnendruck nach maximal 30 Minuten um bis zu 30 %. Die orale Therapie (bis zu maximal 1000 mg/Tag) wird meist eingesetzt, wenn topische Medikamente nicht (mehr) vertragen werden und die Zeit bis zur Glaukom-Chirurgie überbrückt werden muss. Dosierung und Anwendungsdauer sind limitiert durch zum Teil schwere Nebenwirkungen wie Entgleisen des Elektrolythaushalts (Kaliumionen werden mit der forcierten Diurese ausgeschieden und müssen

entsprechend oral substituiert werden, cave bei Niereninsuffizienz!), Parästhesien, Konfusion, Müdigkeit, Bildung von Nierensteinen, Kreislaufprobleme, Übelkeit, Diarrhö und bitterer Geschmack. Acetazolamid ist ein Sulfonamid und darf dementsprechend bei bestehender Allergie nicht eingenommen werden!

Topische Carboanhydrasehemmer haben keinen additiven Effekt zu systemischen Carboanhydrasehemmern, eine simultane Verabreichung ist daher nicht sinnvoll!

## Hyperosmotika

Hyperosmotika sind reserviert für den kurzzeitigen Notfall-einsatz, wie beispielsweise beim akuten Glaukom-Anfall mit extrem hohen Augeninnendruck-Werten. In ausgewählten Fällen werden sie präoperativ zur osmotischen Verminderung des Glaskörpervolumens eingesetzt.

Mannitol wird intravenös verabreicht und senkt den Augeninnendruck nach etwa 30 Minuten für bis zu sechs Stunden. Glycerol wird oral eingenommen, der Druck-senkende Effekt kann bereits nach etwa zehn Minuten einsetzen. Beide Substanzen entziehen über einen osmotischen Gradienten dem Glaskörper Flüssigkeit und reduzieren so das intraokulare Volumen. Beide Substanzen werden mit 1,0 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht (KG) dosiert.

Mannitol ist bei Nierenversagen kontraindiziert. Die nach intravasal gezogene Flüssigkeit kann nicht ausgeschieden werden, es resultieren teils lebensgefährliche Verschiebungen im Elektrolythaushalt. Auf Mannitol sind schwere allergische Reaktionen beobachtet worden. Glycerol wird zu Glucose verstoffwechselt, und sollte folglich bei Diabetikern nach Möglichkeit nicht angewandt werden. Für weitere Nebenwirkungen siehe Tabelle 7.

## Besonderheiten beim Normaldruckglaukom

Beim Normaldruckglaukom sollten potenziell vasoaktive Substanzen nach Möglichkeit vermieden werden, insbesondere Sympathomimetika/Alpha-Agonisten und Betablocker.

Neben der Augeninnendruck-Senkung steht beim Normaldruckglaukom die Verbesserung der okulären Durchblutung im Vordergrund. Hierzu können niedrig dosierte Calciumkanalblocker eingesetzt werden, beispielsweise Nifedipin 2 mg/Tag [38]. Die betont niedrige Dosierung soll den vasodilatativen Effekt nutzen, ihn jedoch von der negativen Inotropie dissoziieren, welche erst ab höherer Dosierung auftritt. Magnesiumsalze haben ebenfalls eine Calciumkanalblockierende Wirkung und können in einer Dosierung von 5 mmol/l einmal täglich bis zu 10 mmol/l zweimal täglich eingenommen werden. Des Weiteren wird das Mineralocorticoid Fludrocortison eingesetzt, um nächtlichen, hämodynamisch relevanten Blutdruck-Senkungen („dips“) und, als zusätzlicher Effekt, einer vasospastischen Komponente entgegenzusteuern. Es wird ebenfalls mit einer niedrigen, nebenwirkungsarmen Dosierung von 0,1 mg zweimal wöchentlich begonnen, bis zum Erreichen eines therapeutischen Effekts sind mehrere Wochen notwendig [39].

Die Verordnung aller durchblutungsfördernder Medikamente sollte generell nur in enger Absprache mit dem behandelnden Hausarzt oder Internisten erfolgen.

## Glaukom-Medikation in der Schwangerschaft

Es ist wichtig, vor Initiieren oder Weiterführen einer Therapie mit der Schwangeren das Prozedere gemeinsam festzulegen und den Zieldruck anhand bestehender Befunde zu definieren. In der Regel hat die Schwangerschaft für sich keinen Druck-steigernden Effekt und Glaukom-Patientinnen können bei Kinderwunsch dahingehend beruhigt werden. Ein vorübergehendes Absetzen der Glaukom-Medikation im 1. Trimenon bei guter Papille und nicht extrem erhöhten Augendruck-Werten ist ebenfalls zu erwägen.

Betablocker, Epinephrin, Apraclonidin, Carboanhydrasehemmer, Parasympathomimetika und Prostaglandinderivate werden nach offizieller Richtlinie wie folgt eingestuft:

■ Sicherheit in der Schwangerschaft ungewiss;

■ Studienerkenntnisse beim Menschen liegen nicht vor.

Allein Brimonidin wird wie folgt eingestuft: vermutlich sicher, dies basierend auf Tierversuchen.

Besondere Vorsicht sollte besonders im 1. Trimenon gelten, da alle topischen Ophthalmika plazentagängig sind. Betablocker können intrauterin Arrhythmien und Bradykardie verursachen und gehen beim Stillen in die Muttermilch über. Für Metipranolol ist Fetotoxizität im 2. und 3. Trimenon belegt. Prostaglandinderivate können intrauterin Reifungsprozesse beschleunigen und zu Frühgeburten führen. Brimonidin sollte vor der Geburt abgesetzt werden, da es beim Neugeborenen Hypotension, Sedation bis hin zur lebensbedrohlichen Apnoe bedingen kann. Carboanhydrasehemmer, besonders wenn systemisch eingenommen, können zu schweren Elektrolytverschiebungen beim Föten führen, sie sind im ersten Trimenon möglicherweise teratogen [40].

### Medical glaucoma therapy

Glaucoma is a multifactorial disease resulting in optic nerve atrophy if not treated properly. Large clinical trials (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, Early Manifest Glaucoma Trial, Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, Ocular Hypertension Treatment Study, Advanced Glaucoma Intervention Study) have identified intraocular pressure as the main risk factor for disease progression. The aim of modern medical glaucoma therapy is to reach reliably the patient's individual target pressure, furthermore to avoid significant diurnal fluctuations. Current medications from betablockers, prostaglandin-analogues, alpha-agonists, parasympathomimetics (miotics), carboanhydrase-inhibitors, hyperosmotics, as well as medications improving ocular blood flow, are listed and discussed.

Keywords: Glaucoma, medical therapy

### Literatur

1. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2nd Edition 2003. www.eugs.org
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996;80:389–93.
3. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:83–91.
4. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population based study in the Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmology 1994;101:1851–5.
5. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The blue mountains eye study. Ophthalmology 1996;103:1661–9.
6. Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, Hodge DO, et al. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. Am J Ophthalmol 2002;133:764–72.

7. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Hodge DO, et al. Probability of filtration surgery in patients with open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1999;117:1211–5.
8. Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 1960;64:494–501.
9. Tamm ER. The mechanism of intraocular pressure increase in primary open-angle glaucoma. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy. Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:17–25.
10. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology 2001;108:1943–53.
11. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2002;120:1268–79.
12. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003;121:48–56.
13. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998;126:487–97.
14. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126:498–505.
15. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). Ophthalmology 2001;108:1779–88.
16. Palmberg P. Answers from the ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmol 2002;120:829–30.
17. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators 2000;130:429–40.
18. Messmer C, Flammer J, Stumpf D. Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. Am J Ophthalmol 1991;112:678–81.
19. Boger WP. III. Shortterm "escape" and longterm "drift." The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. Surv Ophthalmol 1983;28(Suppl):235–42.
20. Pfeiffer N, Grierson I, Goldsmith H, Hochgesand D, et al. Histological effects in the iris after 3 months of latanoprost therapy: the Mainz 1 study. Arch Ophthalmol 2001;119:191–6.
21. Pfeiffer N, Grierson I, Goldsmith H, Appleton P, et al. Fine structural evaluation of the iris after unilateral treatment with latanoprost in patients undergoing bilateral trabeculectomy (the Mainz II study). Arch Ophthalmol 2003;121:23–31.
22. Selen G, Stjernschantz J, Resul B. Prostaglandin-induced iridial pigmentation in primates. Surv Ophthalmol 1997;41(Suppl 2):S125–8.
23. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. Surv Ophthalmol 1997;41(Suppl 2):S129–38.
24. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. Surv Ophthalmol 2002;47(Suppl 1):S185–202.
25. Zimmerman TJ. Latanoprost: A novel agent for the treatment of glaucoma. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy: Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:69–90.
26. Thygesen J. Travoprost. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy: Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:97–112.
27. Gandolfi SA. Bimatoprost. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy: Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:91–6.
28. Dasgupta S, Oates V, Bookhart BK, Vaziri B, et al. Population-based persistency rates for topical glaucoma medications measured with pharmacy claims data. Am J Manag Care 2002;8(Suppl 10):S255–61.
29. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. Am J Ophthalmol 1999;128:8–14.
30. Brown RH, Stewart RH, Lynch MG, Crandall AS, et al. ALO 2145 reduces the intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. Ophthalmology 1988;95:378–84.
31. Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. Arch Ophthalmol 1998;116:1591–4.
32. Dinslage S, Strauss B, Jordan JF, Diestelhorst M, et al. The effect of brimonidine on the pupillary reflex. A pupillographic study in healthy volunteers. Ophthalmology 2005;102:879–87.
33. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, et al. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther 2005;21:337–48.



34. Hollo G. Influence of intraocular pressure lowering medication on vascular supply. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy: Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:143–61.
35. Hoste A. Cosopt versus xalatan. In: Shaarawy T, Flammer J (editors). Glaucoma therapy: Current issues and controversies. London: MDunitz, 2004:123–42.
36. Adamsons I. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. Am J Ophthalmol 1999;128:774–6.
37. Konowal A, Morrison JC, Brown SV, Cooke DL, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. Am J Ophthalmol 1999;127:403–6.
38. Tomita G, Niwa Y, Shinohara H, Hayashi N, et al. Changes in optic nerve head blood flow and retrobulbar hemodynamics following calcium-channel blocker treatment of normal-tension glaucoma. Int Ophthalmol 1999;23:3–10.
39. Gugleta K, Orgul S, Stumpfig D, Dubler B, et al. Fludrocortisone in the treatment of systemic hypotension in primary open-angle glaucoma patients. Int Ophthalmol 1999;23:25–30.
40. Coleman AL, Mosaed S, Kamal D. Medical therapy in pregnancy. J Glaucoma 2005;14:414–6.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## — Bücherforum —

### Langenscheidt Fachwörterbuch Kompakt Biotechnologie Englisch

Von Prof. Dr. Wolfgang Babel und Prof. Dr. Wolfgang Höhne. Englisch-Deutsch rund 12 600 Fachbegriffe und 18 000 Übersetzungen, Deutsch-Englisch rund 15 100 Fachbegriffe und 19 000 Übersetzungen, Langenscheidt Fachverlag München 2007, 480 Seiten, Kunststoffeinband, 29,90 Euro (D), 30,80 Euro (A), 50,50 sFr

Das Langenscheidt Fachwörterbuch Kompakt Biotechnologie umfasst auf 480 Seiten insgesamt rund 28 000 Einträge in den beiden Sprachrichtungen Englisch-Deutsch und Deutsch-Englisch. Mitarbeiter der biotechnischen Forschung und Industrie, Studenten und Lehrende unterschiedlichster Disziplinen sowie Wissenschaftsredakteure können damit ihr Fachvokabular auf den neuesten Stand bringen. Der ausführliche Anhang bietet unter anderem eine Auflistung biotechnisch relevanter Organismen.

Die Biotechnologie ist multidisziplinär wie kaum ein anderes Forschungsgebiet. Dies spiegelt sich auch in ihrer

Unterteilung in vier Farbbereiche: So steht die „grüne“ Biotechnologie für Landwirtschaft und Pflanzenbiotechnologie, die „graue“ für Umwelt, die „rote“ für medizinische und die „weiße“ für industrielle Biotechnologie. Dazu vereint sie Biochemie und Bioinformatik, Bioverfahrenstechnik, Genetik und Gentechnologie unter ihrem Dach. Immun- und Zellbiologie spielen ebenso in ihren Bereich hinein wie Medizin, Mikro- und Molekularbiologie oder Ökologie. Daher haben die Autoren Wolfgang Babel und Wolfgang Höhne versucht, ausschließlich Begriffe auszuwählen, die akzeptierten Biotechnologie-Definitionen standhalten. Trotz dieser Beschränkung wartet das neue Fachwörterbuch Kompakt allein in der Sprachrichtung Englisch-Deutsch mit 12 600 Fachbegriffen und 18 000 Übersetzungen auf. Vice versa stehen 15 100 Wörter aus dem deutschen Spezialvokabular und 19 000 Übersetzungen in der Sprachrichtung Deutsch-Englisch zur Verfügung. Ergänzt wird dieses Fachvokabular durch einen umfangreichen Anhang,



zum Beispiel mit Tabellen zu „Konstanten und Symbole“ und zur „Klassifizierung von Antibiotika gemäß chemischer Struktur“, die allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann. Eine Auflistung biotechnisch relevanter Organismen macht das Fachwörterbuch für Studium, Beruf und Weiterbildung komplett.

Red.

# Methylphenidat (Concerta®) und Leistungssport?

Gesine Picksak und Dirk O. Stichtenoth, Hannover

Ein Arzt für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Chirotherapie und Notfallmedizin fragt: Ein 15-jähriger Patient ist seit Jahren mit Methylphenidat (Concerta®) gut eingestellt. Er fährt in der U17-Nationalmannschaft Rad. Daher die Frage, ob er für seinen Patienten für Methylphenidat, welches auf der Dopingliste steht, eine Ausnahmegenehmigung für eventuelle Dopingkontrollen erstellen oder die Therapie gänzlich auf ein anderes Präparat umstellen muss, falls sich Methylphenidat und leistungsbetriebener Radsport nicht vereinbaren lassen.

Arzneimitteltherapie 2007;25:63-5

## Definition von Doping

Die Definition von „Doping“ lautet: „Doping ist das Vorhandensein einer verbotenen Substanz, seines Metaboliten oder eines Markers in Körperbestandteilen eines Athleten. Doping ist die Verwendung von Substanzen aus den verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden“ [1].

Die verbotenen Substanzen werden in die in **Tabelle 1** aufgeführten Gruppen unterteilt.

Die aktuelle Dopingliste ist im Internet verfügbar [3, 4].

Nach Arzneimittelgesetz (AMG) § 6a (Verbot von Arzneimitteln zu Dopingzwecken im Sport) ist es verboten, Arzneimittel zu Dopingzwecken im Sport in den Verkehr zu bringen

(durch den Apotheker), zu verschreiben (durch den Arzt) oder bei Anderen anzuwenden (durch den Trainer). Die Missachtung von § 6a ist eine Straftat und wird laut § 95 Abs. 1 mit einer Geldstrafe oder einer Freiheitsstrafe von bis zu drei Jahren bestraft. § 95 Abs. 3 AMG sieht in besonders schweren Fällen (z.B. Abgabe oder Anwendung von Arzneimitteln zu Dopingzwecken im Sport an Personen unter 18 Jahren) eine Freiheitsstrafe von einem Jahr bis zu zehn Jahren vor [5].

Tab. 1. Als Doping verbotene Substanzen

I. Verbotene Substanzen (S) und Methoden (M) während und außerhalb des Wettkampfs
S1) Anabole Wirkstoffe
S2) Hormone und verwandte Substanzen (bisher Peptidhormone)
S3) Beta <sub>2</sub> -Rezeptoragonisten
S4) Substanzen mit antiestrogener Wirkung
S5) Diuretika und andere maskierende Substanzen
M1) Verbesserung des Sauerstofftransports
M2) Chemische und physikalische Manipulationen
M3) Gendoping
II. Verbotene Substanzen (S) und Methoden (M) während des Wettkampfs: Zusätzlich zu den unter S1-S5 und M1-M3 verbotenen Kategorien sind für den Wettkampf folgende Wirkstoffe verboten:
S6) Stimulanzien
S7) Narkotika
S8) Cannabinoide
S9) Glucocorticoide
III. Verbotene Substanzen in speziellen Sportarten
P1) Alkohol
P2) Beta-Blocker
IV. Spezifizierte Substanzen
Substanzen unter diesem Punkt können auf Grund ihrer leichten Verfügbarkeit und weiten Verbreitung in medizinischen Produkten unter Umständen unbeabsichtigt verwendet werden. Ein Dopingverstoß kann in diesem Fall zu einer reduzierten Sanktion führen [2].

## Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADS/ADHS)

Zwischen 3 bis 9% aller Kinder leiden an Aufmerksamkeitsstörungen, Jungen sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Mit den Begriffen ADS und ADHS werden besonders starke Aufmerksamkeitsstörungen beschrieben. Die Beschwerden treten vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter auf.

Die Ursache ist nach neuesten Forschungsergebnissen eine gestörte Signalübermittlung im Gehirn. Mindestens die Hälfte aller ADHS-Fälle soll genetisch bedingt sein. Das Lebensumfeld, in dem die betroffenen Kinder aufwachsen, kann diese Anlagen verstärken oder abschwächen. Auch

Apothekerin Gesine Picksak, Zentralapotheke, Priv.-Doz. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth, Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, 30623 Hannover, E-Mail: Picksak.Gesine@mh-hannover.de

**Doping mit Methylphenidat?**

? Ist Methylphenidat Doping? Muss bei Verordnung an einen Sportler eine Ausnahmegenehmigung beantragt werden?

! Ja, Methylphenidat gehört als Psychostimulanz zu den Dopingmitteln und zählt damit nach dem Arzneimittelgesetz zu den Arzneimitteln, die im Leistungssport verboten sind. Wenn Methylphenidat indiziert ist (z.B. bei ADHS), kann bei der Nationalen Anti-Doping-Agentur (NADA) eine Ausnahmegenehmigung beantragt werden. Die Voraussetzungen für eine Stattgebung der Ausnahmegenehmigung der NADA sind selbstverständlich sehr strikt, zudem besteht in diesem „Graubereich“ immer noch eine erhebliche Unsicherheit.

Zigarettenrauchen, Stress und Alkohol während der Schwangerschaft haben einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung.

ADHS-typisch sind Konzentrationschwäche und Impulsivität – mit oder ohne deutliche Überaktivität – sowie begleitende Symptome wie gesteigerte Reizbarkeit, Misslauligkeit oder Depression, Vergesslichkeit und Angst. Meist kann eine Diagnose schon durch die Betrachtung und Befragung des Patienten gestellt werden. Gewissheit über die richtige Diagnose erhält der Arzt über Zusatzinformationen wichtiger Vertrauenspersonen (Eltern, Lehrer), über die genaue körperliche Untersuchung und neuropsychologische Tests [6].

**Behandlung der ADHS**

Beratungen, Verhaltens- und Psychotherapien sowie Medikamente (z.B. Methylphenidat) kommen zur Behandlung in Betracht. Dabei besteht eine positive Wechselwirkung zwischen pädagogischen Maßnahmen, psychologischer Verhaltenstherapie und medikamentöser Therapie.

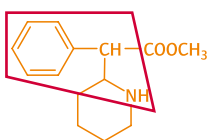


Abb. 1. Strukturformel von Methylphenidat (rote Markierung: Phenylethylaminstruktur, analog zu Amphetamin)

Manchmal ist eine Behandlung nur über wenige Jahre, bei einigen Menschen auch lebenslang erforderlich. Ziel ist es, ein „normales Leben“ mit guten sozialen Kontakten, einer qualifizierten Ausbildung und damit eine gute Lebensqualität zu erreichen.

**Methylphenidat**

Methylphenidat (Abb. 1) ist in Concerta®, Ritalin® und Medikinet® enthalten. Es unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung [7].

**Wirkungen**

Methylphenidat ist ein Psychostimulanz. Es besitzt analog zu Amphetamin eine Phenylethylaminstruktur (siehe rote Markierung in der Abbildung) und ist als Betäubungsmittel für die Verschreibung bei Narkolepsie und bei hyperkinetischem Syndrom (attention deficit-hyperactivity disorder) zugelassen. Die Wirkungen, die im Tierexperiment aufgezeigt werden konnten, sind analog zu Amphetamin indirekt, wobei es zu einer Freisetzung von Noradrenalin aus intraneuronalen Speichern sowie zu einer Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Speicherneuronen kommt. Diese indirekte sympathomimetische Wirkung kann zum Blutdruckanstieg und zur Pulsfrequenzbeschleunigung führen. Die zentralstimulierenden Wirkungen sind eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit sowie der Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft. Eine Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit kann bei missbräuchlicher Anwendung zur Falscheinschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit führen. Damit verbunden ist ein Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme. In extremen Situationen und bei Überdosierung kann dieses bis zum Tod führen [8, 9].

**Anwendung**

Behandelt werden hyperkinetische Verhaltensstörungen wie ADHS bei Kindern im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie und zwanghafte Schlafanfalle während des Tages (Narkolepsie), ebenfalls im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Zur Anwendung von Methylphenidat bei Kindern mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen gibt es sehr viele kritische Meinungen. Sie sollte mit entsprechender Vorsicht erfolgen: „Ritalin® ist nicht in allen Fällen einer hyperkinetischen Verhaltensstörung indiziert und seine Anwendung sollte nur auf der Grundlage einer vollständigen Anamnese und Exploration des Kindes in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, Ritalin® zu verschreiben, sollte von der ärztlichen Beurteilung der Chronizität und des Schweregrades der Symptome in Relation zum Alter des Kindes abhängig gemacht werden. Die Verschreibung sollte nicht allein auf Grund einzelner Verhaltensmerkmale erfolgen.“ [10, 11].

**Nebenwirkungen**

Als unerwünschte Wirkungen können auftreten:

- Schlaflosigkeit,
- Appetitlosigkeit und
- Magenbeschwerden.

Bei Kindern mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- Übererregbarkeit
- Müdigkeit
- Traurigkeit
- Ängstlichkeit
- Weinerlichkeit
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Gewichtsverlust
- Mundtrockenheit
- Durchfall und Verstopfung
- Psychotische Reaktionen (in Einzelfällen)

Bei Erwachsenen, die an Narkolepsie litten, wurde von Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, Geräuschempfindlichkeit, Mundtrockenheit, Herzjagen, Herzklopfen, ventrikulären Rhythmusstörungen, Veränderungen (meist Erhöhung) des Blutdrucks und Schwitzen berichtet, gelegentlich kommen Unruhe, Übererregbarkeit, Aggressivität, Verfolgungsideen, Angst, Entzündungen der Mundschleimhaut und Überempfindlichkeitsreaktionen vor, in Einzelfällen sogar Entzündung oder Verschluss von Hirngefäßen. Außerdem kann Methylphenidat die Krampfbereitschaft erhöhen.

Bei plötzlichem Absetzen können Rebound-Phänomene wie erhöhtes Schlafbedürfnis, Heißhunger, Verstimmungen, Depression, psychotische Reaktionen und Kreislaufregulationsstörungen auftreten.

## Doping

Methylphenidat zählt nach den Dopingregeln des International Olympic Committee (IOC), der World Anti-Doping-Agency (WADA) und der nationalen und internationalen Sportfachverbände zur Gruppe der Stimulanzien und ist somit für den Wettkampf nicht zugelassen. Dieses Verbot erstreckt sich im Radsport nach den Vorgaben des Internationalen Radsportverbandes (Union Cycliste Internationale=UCI) auch auf die Zeit außerhalb des Wettkampfes.

Im Jahr 2000 wurden weltweit insgesamt 3 positive Dopingbefunde mit Methylphenidat von den IOC-akkreditierten Laboratorien berichtet [12].

## Empfehlung

Methylphenidat (z. B. Concerta®) gehört als Psychostimulanz zu den Dopingmitteln. Die geschilderte Problematik ist häufig und wurde unter anderem in der Zeitschrift für Sportmedizin diskutiert [13]. Von den Lösungsansätzen kommt, vorausgesetzt die Therapie ist nach wie vor indiziert, nur eine Ausnahmegenehmigung bei der Nationalen Anti-Doping-Agentur (NADA) in Betracht. Antragsformulare für eine medizinische Ausnahmegenehmigung und Medikamentenanfrage, ob ein Arzneimittel auf der Dopingliste steht, gibt es im Internet [14, 15]. Beispiele für Wettkampfsportler erlaubte Medikamente findet man ebenfalls im Internet [16]. Die Voraussetzungen für eine Stattgebung sind

selbstverständlich sehr strikt, zudem besteht in diesem „Graubereich“ eine erhebliche Unsicherheit.

Bisher wurden bei der Diagnose ADHS für Methylphenidat 21 Anträge auf Freistellung gestellt. 11 Anträge wurden befürwortet, bei 3 Fällen ist die Therapie nach einem Hinweis der NADA auf das nicht verbotene Atomoxetin (Strattera®) umgestellt worden [17].

### Methylphenidate (Concerta®) and professional cycling?

Methylphenidate is normally used as a psychostimulant and belongs therefore to stimulant drugs. According to the German "Law on the Trade in Drugs" its use is forbidden for sport professionals. As long as the therapy for ADHD (attention deficit-hyperactivity disorder) is indicated an exception can be applied for at the NADA (National Anti-Doping Agency). However every application will be very carefully evaluated by the NADA.

**Keywords:** Methylphenidate, DHD (attention deficit-hyperactivity disorder), doping, professional sports, exception

### Literatur

1. WADA-Dopingdefinition, World Anti-Doping Code, Artikel 1 und 2.
2. Rote Liste Service GmbH. Rote Liste. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2006.
3. [http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07\\_info/wada\\_list\\_07.pdf](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07_info/wada_list_07.pdf) (Verbotsliste, gültig ab 01.01.2007) (01.12.2006).
4. [http://www.nada-bonn.de/uploads/tx\\_nfdnloads/Verbotsliste\\_2007\\_-\\_26.10.06.pdf](http://www.nada-bonn.de/uploads/tx_nfdnloads/Verbotsliste_2007_-_26.10.06.pdf) (deutsche Übersetzung der Verbotsliste 2007 der WADA) (01.12.2006).
5. [http://www.pei.de/cln\\_042/nn\\_432310/SharedDocs/Downloads/gesetze/arzneimittelgesetz-mit-aenderungen,templateId=raw,property=publicationFile.pdf](http://www.pei.de/cln_042/nn_432310/SharedDocs/Downloads/gesetze/arzneimittelgesetz-mit-aenderungen,templateId=raw,property=publicationFile.pdf) (AMG) (01.12.2006).
6. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. 2. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 2002.
7. <http://www.gesetze.2me.net/btmg/index.html> (BtMG) (01.12.2006).
8. Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen. 8. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001.
9. Frölich JC, Kirch W. Praktische Arzneitherapie. 4. Auflage. Hamburg, Berlin: Springer-Verlag, 2006.
10. Fachinformation. Fachinfo CD. BPI Service GmbH 2006.

11. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ (Eds.). MICROMEDEX® Arzneimittel-Information. Vol. 130. Englewood, Colorado: DRUGDEX® System Inc., 2006.
12. <http://www.dshs-koeln.de/biochemie/frameset.html> (Methylphenidat) (01.12.2006).
13. Steinacker JM, et al. Methylphenidat (Ritalin®), TUE-1 und Wettkampffähigkeit. Dtsch Z Sportmed 2004;55:110-1.
14. [http://www.nada-bonn.de/uploads/tx\\_nfdnloads/Formular\\_Medizinische\\_Ausnahmegenehmigung\\_f\\_r\\_die\\_Anwendung\\_von\\_Beta-2-Agonisten\\_zur\\_Inhalation\\_und\\_nicht-systemisch\\_verabreichten\\_Glukokortikosteroiden.pdf](http://www.nada-bonn.de/uploads/tx_nfdnloads/Formular_Medizinische_Ausnahmegenehmigung_f_r_die_Anwendung_von_Beta-2-Agonisten_zur_Inhalation_und_nicht-systemisch_verabreichten_Glukokortikosteroiden.pdf) (medizinische Ausnahmegenehmigung) (01.12.2006).
15. [http://www.nada-bonn.de/uploads/tx\\_nfdnloads/Medikamentenanfrage\\_-\\_online\\_01.pdf](http://www.nada-bonn.de/uploads/tx_nfdnloads/Medikamentenanfrage_-_online_01.pdf) (Medikamentenanfrage) (01.12.2006).
16. [http://www.nada-bonn.de/uploads/tx\\_nfdnloads/Beispielliste\\_2006\\_\\_2\\_\\_01.pdf](http://www.nada-bonn.de/uploads/tx_nfdnloads/Beispielliste_2006__2__01.pdf) (erlaubte Medikamente) (01.12.2006).
17. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“. Dtsch Ärztebl 2005;102:A3609-16.

Weitere Informationen zum Thema Doping unter:

- Löllgen H, Clasing D. Verbotene Arzneimittel im Sport. Dtsch Ärztebl 2006;103:B2907-11. <http://www.dopinginfo.de/> (01.12.2006)
- <http://www.wada-ama.org/> (World Anti-Doping-Agentur, (in Englisch und Französisch) WADC-Informationen) (01.12.2006)
- <http://www.nada-bonn.de> (Nationale Anti-Doping-Agentur, aktuelle Dopingliste, Liste mit erlaubten Medikamenten etc.) (01.12.2006)
- <http://www.dopinginfo.ch> (Aktuelle Dopingliste, Wirkungen und Nebenwirkungen von Doping, Kontrollablauf, gesetzliche Grundlagen, News, Lehrunterlagen, Supplemente etc.) (01.12.2006)



# Aggressive Senkung des LDL-Cholesterols zur Schlaganfall-Prävention

## Ergebnisse der SPARCL-Studie

Bei Patienten nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und ohne bekannte koronare Herzkrankheit senkt eine Behandlung mit 80 mg Atorvastatin (Sortis®) täglich die Inzidenz von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen trotz einer leichten Zunahme der hämorrhagischen Schlaganfälle. Dies ergab die SPARCL-Studie (The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels).

Beachten Sie hierzu das Editorial auf Seite 39

### Hintergrund

In großen Studien mit CSE-Hemmern konnte gezeigt werden, dass sie die Häufigkeit von Schlaganfällen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren. In der SPARCL-Studie wurde nun untersucht, ob eine Behandlung mit dem CSE-Hemmer Atorvastatin bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall oder TIA das Risiko für erneute Schlaganfälle verringern kann.

### Studiendesign

In 205 Zentren weltweit wurden 4731 Patienten aufgenommen, die in-

nerhalb der letzten sechs Monate einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, nicht an koronarer Herzkrankheit litten und deren LDL-Cholesterolspiegel zwischen 100 mg/dl und 190 mg/dl lagen. Sie wurden randomisiert und doppelblind mit dem CSE-Hemmer Atorvastatin in einer Dosierung von 80 mg/Tag oder Placebo behandelt, und zwar solange, bis 540 primäre Endpunkte aufgetreten waren. Primärer Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Schlaganfall. Darüber hinaus gab es sieben sekundäre zusammengesetzte Endpunkte, in denen beispielsweise Schlaganfallhäufigkeit, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Revaskularisationsverfahren, Häufigkeit der instabilen Angina pectoris oder ischämische Symptome mit Hospitalisierung berücksichtigt wurden. Die Studie wurde von Pfizer unterstützt.

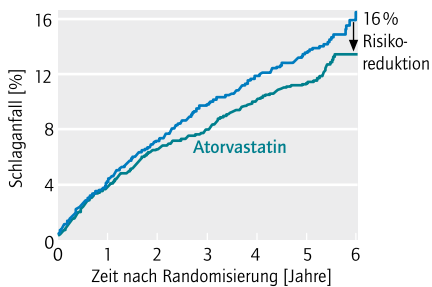


Abb. 1. SPARCL-Studie: Kaplan-Meier-Kurve des primären Endpunkts

### Ergebnisse

Im Median wurden die Patienten 4,9 Jahre beobachtet. Über 90% nahmen Thrombozytenfunktionshemmer, knapp 70% Antihypertensiva.

Einen Monat nach Randomisierung war der LDL-Cholesterolspiegel in der Atorvastatin-Gruppe (n=2365) um 53% niedriger als in der Placebo-Gruppe (n=2366). Insgesamt sank der LDL-Cholesterolspiegel über den ganzen Verlauf der Studie um 38% im Vergleich zum Ausgangswert, in der Placebo-Gruppe um 7%. Der primäre Endpunkt trat bei 265 Patienten der Atorvastatin- und bei 311 Patienten der Placebo-Gruppe auf. Dies bedeutet eine Senkung des relativen Risikos um 16% (p=0,03) (Abb. 1 und Tab. 1).

Auch das Risiko für sekundäre Endpunkte wurde in der Atorvastatin-Gruppe signifikant verringert, beispielsweise das Risiko für schwere koronare oder schwere kardiovaskuläre Ereignisse, das Risiko für alle Koronarerkrankungen oder für Revaskularisationsverfahren. Die Sterblichkeit war in beiden Gruppen gleich: 9,1% in der Atorvastatin- und 8,9% in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen an Muskulatur und Skelettsystem wie Myalgie, Myopathie und Rhabdomyolyse waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar häufig.

### Fazit

Der Nutzen der CSE-Hemmer-Therapie dürfte auf eine Senkung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall zurückzuführen sein. Dieser Mechanismus basiert auf der Senkung des LDL-Cholesterolspiegels.

Die Ergebnisse der SPARCL-Studie stimmen nicht mit denen der Heart Protection Study (HPS) überein, in der keine Risikosenkung für einen Schlaganfall bei Patienten mit früheren zerebrovaskulären Erkrankungen gezeigt werden konnte, die einen CSE-Hemmer

Tab. 1. Endpunkte in der SPARCL-Studie

	Atorvastatin (n=2365)	Placebo (n=2366)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt	265 (11,2%)	311 (13,1%)	0,84 (0,71-0,99)	0,03
Tödlicher Schlaganfall	24 (1,0%)	41 (1,7%)	0,57 (0,35-0,95)	0,03
Nichttödlicher Schlaganfall	247 (10,4%)	280 (11,8%)	0,87 (0,73-1,03)	0,11
<b>Post-hoc-Analyse</b>				
Ischämischer Schlaganfall	218 (9,2%)	274 (11,6%)	0,78 (0,66-0,94)	0,01
Hämorrhagischer Schlaganfall	55 (2,3%)	33 (1,4%)	1,66 (1,08-2,55)	0,02

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

einnahmen. Möglicherweise kann dies dadurch erklärt werden, dass Patienten in der HPS-Studie erst 4,3 Jahre nach dem zerebralen Ereignis aufgenommen wurden. Eine weitere Erklärung könnte die stärkere Senkung des LDL-Cholesterols in der SPARCL-Studie sein.

Die Daten der SPARCL-Studie weisen darauf hin, dass bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA bald nach dem Ereignis eine Therapie mit Atorvastatin 80 mg/Tag begonnen werden sollte.

**Quellen**

Amarenco P. The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study,

World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, 3. September 2006.

The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.

Kent DM. Stroke – an equal opportunity for the initiation of statin therapie. *N Engl J Med* 2006;355:613-5.

sh

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

— **Bücherforum** —

**Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter**

*Hinweise und Tipps für Klinik und Praxis. Herausgegeben von Tobias Ankermann, Rainer Pankau und Armin Wessel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. XVIII, 398 Seiten. 1 CD-ROM. Kunststoff. 34,- Euro.*

Das vorliegende Buch gliedert sich in zwei Teile. Der erste, weitaus größere Teil widmet sich der „Medikamentösen Therapie“, der zweite Teil befasst sich mit der „Ernährung und Ernährungstherapie ausgewählter Erkrankungen“.

Im ersten Teil des Büchleins findet sich eine alphabetische Auflistung der wichtigsten in der Pädiatrie verwendeten Medikamente und ihrer pädiatrischen Dosierungen, teilweise, aber nicht systematisch ergänzt mit Warnhinweisen zu Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen. Hinweise zur Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik sind in diesem als Kitteltaschenbüchlein konzipierten Werk nicht enthalten. Lobenswert ist eine diesem Kapitel vorangestellte Auflistung der Medikamente nach Herstellernamen und Konvertierung in Wirkstoffnamen, was im klinischen Alltag oft hilfreich und zeitsparend ist.

Im folgenden Kapitel werden einige wichtige Medikamentengruppen wie Analgetika, Antiarrhythmika, Antihypertensiva und Antibiotika genauer vorgestellt und zum Teil Indikationen

zu ihrer Verwendung dargestellt. Die Abgrenzung dieses Kapitels zum folgenden erscheint etwas willkürlich und unklar. Im nachfolgenden, größten Teil des Buchs finden sich „Therapievorschläge für Krankheitsbilder von A bis Z“. Dieser Teil umfasst oft nicht nur Vorschläge zur Therapie, sondern auch eine kurze Vorstellung der klinischen Symptomatik und Hinweise zur Diagnostik. Leider ist der Aufbau der einzelnen Unterkapitel nicht systematisch und damit ist es oft nicht leicht, in der Fülle der dargestellten Informationen schnell die momentan gesuchte zu finden. Die alphabetische Auflistung der Krankheitsbilder wird leider nicht konsequent durchgeführt. Verschiedene kardiologische Krankheitsbilder wie Herzrhythmusstörungen oder persistierender Ductus arteriosus Botalli werden einzeln gemäß dem Alphabet aufgeführt, während „Harnwegsinfekt“, „Hämaturie“ oder „akutes Nierenversagen“ nicht unter H oder A zu finden sind, sondern zusammengefasst unter „Nephrologie“.

Anders als der Titel „Arzneimitteltherapie“ vermuten lässt, findet sich eine Fülle von Informationen, die nichts mit dem Titel zu tun haben, wie Diagnostik bei Schädel-Hirn-Trauma, die manuelle Therapie bei Radiusköpfchensubluxation oder der nicht mehr ganz aktuelle STIKO-Impfkalender.

Der zweite Teil des Buchs enthält eine Darstellung der Empfehlungen zur Er-

nährung von Säuglingen, Klein- und Schulkindern sowie Ernährungsempfehlungen bei einigen speziellen Erkrankungen (z.B. Adipositas, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, zystische Fibrose) und eine kurze, für die Praxis hilfreiche Zusammenfassung zur totalen parenteralen Ernährung.

Insgesamt enthält dieses für die Kitteltasche konzipierte Buch eine große Fülle von Informationen und Tipps für die Klinik und die Praxis. Allerdings ist die Struktur für den in der Benutzung des Buchs ungeübten Leser etwas unübersichtlich und verwirrend; für den eingearbeiteten Leser wird es jedoch in vielen Situationen hilfreich sein. Der Titel „Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter“ erscheint mir unglücklich und missverständlich gewählt, da weit mehr als diese Themen im Buch behandelt werden.

*Priv.-Doz. Dr. Susanne Liptay,  
München*



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Aus Forschung & Entwicklung

## Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

### Ophthalmika

Im Folgenden werden viel versprechende neue Ansätze zur Therapie von Augenkrankheiten aufgeführt, die sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich (meist) bereits in Phase II der klinischen Prüfung oder einem bereits fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befinden.

#### Rebamipid

##### Stoffgruppe

Rebamipid (OPC-12759; Novartis Pharma, Otsuka Pharmaceuticals) wird in der Indikation „Syndrom des trockenen Auges“ (Keratoconjunctivitis sicca) untersucht. Die Substanz wurde zunächst zur Prävention und Therapie der Ulkuskrankheit entwickelt (zugeschrieben z. B. in Japan [Mucosta]) (Abb. 1) [1, 2].

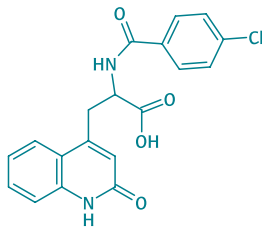


Abb. 1. Rebamipid

##### Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch unklar. Für die Wirkung beim Syndrom des trockenen Auges wird an-

genommen, dass Rebamipid selektiv die Mucin-Sekretion fördert [3].

Interessante Wirkungen im Zusammenhang mit dem Einsatz von Rebamipid bei Ulkuskrankheiten sind: Steigerung der Prostaglandin-Synthese, antiinflammatorische Wirkung durch beispielsweise einen hemmenden Effekt auf proinflammatorische Zytokine und die Aktivierung neutrophiler Granulozyten.

##### Pharmakokinetik

Gabe in Form von Augentropfen.

##### Studien

- Phase III läuft: Patienten, die seit mindestens 6 Monaten Symptome einer Keratoconjunctivitis sicca zeigen

##### Besonderheiten, Kurzbewertung

Viel versprechend durch „kausalen Ansatz“: Die vermehrte Mucin-Sekretion sorgt für eine bessere „endogene“ Benetzung der Bindehaut mit der Tränenflüssigkeit.

Weitere Substanzen zur Therapie der Keratoconjunctivitis sicca zeigt Tabelle 1 [4, 5].

Tab. 1. Substanzen in der Entwicklung: Therapie der Keratoconjunctivitis sicca (Auswahl)

Substanzname, Hersteller	Entwicklungsstand
Ecabet, ISTA Pharmaceuticals	Phase II läuft; erste Daten liegen bereits vor
Moli1901, Lantibio Inc. & TRB Chemedica	Phase II läuft
Pimecrolimus, Novartis Pharma	Phase II läuft (Konzentration 0,3 und 1,0%)

### Squalamin

##### Stoffgruppe

Squalamin (MSI-1256F, vorgesehener Handelsname Evizon™; Genaera Corporation) wird in Studien zur Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, aber auch zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen untersucht [8]. Es ist ein Aminosterol mariner Herkunft (Abb. 2), isoliert aus dem Magen des Dornhais (Squalus acanthias) [9].

##### Pharmakokinetik

Intravenöse Injektion.

##### Wirkungsmechanismus

Squalamin hemmt über verschiedene Mechanismen die Angiogenese [10, 11]:

- Hemmung verschiedener angiogener Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF=vascular endothelial growth factor)
  - Beeinträchtigung der Zytoskelettförmung
  - Hemmung der Integrin-Expression
- Squalamin wirkt auch antimikrobiell.

##### Nebenwirkungen

Es wurden bislang keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

##### Studien

- Phase II und Phase III läuft: Patienten mit feuchter altersabhängiger Makuladegeneration

##### Besonderheiten, Kurzbewertung

Je nach Stadium der Erkrankung scheint eine Verkleinerung neovaskularisierter Bereiche in der Retina oder eine Stabilisierung des Zustands

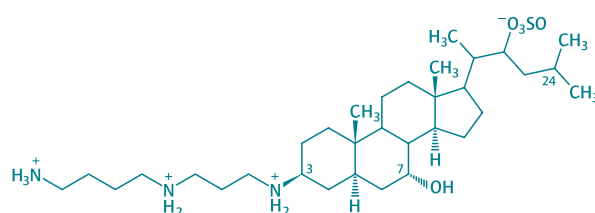


Abb. 2. Squalamin

möglich. Vorteilhaft könnte die Applikationsweise sein – beispielsweise verglichen mit den Risiken einer intravitrealen Injektion. Möglicherweise ist auch eine vierwöchige Therapie und die anschließende Erhaltungstherapie alle 4 Wochen ausreichend, um ein über mehrere Monate andauerndes gutes Behandlungsergebnis zu erzielen. Die Substanz hat seit Oktober 2004 Fast-track-Status in den USA.

## OT-551

### Stoffgruppe

OT-551 (Othera Pharmaceuticals) ist ein Antioxidans [7]. Bei Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen haben, soll durch die Gabe von OT-551 einem Katarakt (Cataracta nuclearis, häufiges unerwünschtes Ereignis bei einer Vitrektomie) vorgebeugt werden bzw. eine bereits erfolgte Linsentrübung stabilisiert, in ihrem Fortschreiten gebremst werden. Weiterhin wird die Substanz in der Therapie der fortgeschrittenen altersabhängigen Makuladegeneration (trockene Form) untersucht.

### Wirkungsmechanismus

OT-551 wird rasch nach der Applikation zu Tempol-H (4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-1-hydroxypiperidin, TP-H) metabolisiert, das als Radikalfänger wirkt. Es scheint ähnlich wie die Superoxiddismutase zu wirken, die wesentlich an der Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies beteiligt ist. Reaktive Sauerstoffspezies spielen bei verschiedenen Augenerkrankungen eine wichtige Rolle in der Pathogenese, sie fördern die Radikalbildung. Auf diese Weise kann oxidativer Zellschädigung entgegengewirkt werden.

### Pharmakokinetik

Gabe in Form von Augentropfen.

### Studien

- Phase II läuft: Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen haben
- Phase II läuft: Patienten mit trockener altersabhängiger Makuladegeneration in fortgeschrittenem Stadium (geographische Atrophie, flächiger Zelltod im Bereich der Makula)

### Besonderheiten, Kurzbewertung

Ziel der Therapie bei Patienten nach einer Vitrektomie ist es, eine zweite Operation zur Entfernung der Linsentrübung zu vermeiden, dies kann möglicherweise hier erreicht werden, da ein wichtiger Trigger in der Pathogenese gehemmt wird. Ähnliches gilt auch für die Behandlung von Patienten mit weit fortgeschrittener altersabhängiger Makuladegeneration: Hier soll dies dazu führen, das flächige Absterben von Netzhautzellen in der Makula einzudämmen.

## RKI983/Y-39983

### Stoffgruppe

RKI983 (Novartis Pharma, Senju Pharmaceuticals) soll zur topischen Glaukom-Therapie eingesetzt werden [6, 12]. Die Substanz befindet sich aber noch in einer sehr frühen Phase der klinischen Entwicklung.

### Wirkungsmechanismus

Rho-Kinase wird im Trabekelwerk und im Ziliarmuskel exprimiert und ist vermutlich an der Regulation des intraokulären Drucks beteiligt. Durch die Hemmung des Enzyms scheint der Flüssigkeitsabfluss verbessert und

der intraokuläre Druck reduziert zu werden.

### Pharmakokinetik

Gabe in Form von Augentropfen.

### Studien

- Phase I läuft in Japan

### Besonderheiten, Kurzbewertung

Neuer Ansatz zur Glaukom-Therapie – RKI983 hier nur beispielhaft genannt. Allerdings sind die bislang beobachteten Wirkungen der einzelnen Substanzen recht unterschiedlich, so dass möglicherweise verschiedene Mechanismen zugrunde liegen.

### Literatur

1. <http://ctd.mdibl.org/voc.go;jsessionid=FCF5C86DC4AC503A3B8F9036DF31C11D?voc=chem&acc=C052785>
2. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/11045-v.htm#mN11045-v>
3. Urashima H, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613–9.
4. [http://www.istavision.com/research/products\\_ecabetsodium.asp](http://www.istavision.com/research/products_ecabetsodium.asp)
5. [http://www.lantibio.com/dry\\_eye.htm](http://www.lantibio.com/dry_eye.htm)
6. <http://www.senju.co.jp/english/index.html>
7. [http://www.othera.com/producttech\\_ot551.html](http://www.othera.com/producttech_ot551.html)
8. <http://www.genaera.com/squalamine.html>
9. Moore KS, et al. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1354–8.
10. Brunel JM, et al. Squalamine: a polyvalent drug of the future? *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:267–72.
11. Connolly B, et al. Squalamine lactate for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin N Am* 2006;16:381–91.
12. Nakajima E, et al. Contribution of ROCK in concentration of trabecular meshwork: proposed mechanism for regulating aqueous outflow in monkey and human eyes. *J Pharm Sci* 2005;94:701–8.

am



## Diabetische Retinopathie

# Proteinkinase-C- $\beta$ -Inhibitor Ruboxistaurin

Mit dem Proteinkinase-C- $\beta$ -Inhibitor Ruboxistaurin konnte bei Patienten mit diabetischer Retinopathie das Risiko für einen Sehverlust signifikant reduziert werden. Dies war das Ergebnis einer Analyse der gepoolten Daten von zwei randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien, das auf einer von der Firma Lilly veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der 42. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Kopenhagen im September 2006 vorgestellt wurde.

Die Zulassung für Ruboxistaurin zur Behandlung der diabetischen Retinopathie wurde in den USA und Europa im Frühjahr 2006 beantragt.

Die diabetische Retinopathie ist auf mikrovaskuläre Veränderungen zurückzuführen und ist eine Spätfolge des Diabetes mellitus. In der Entstehung mikrovaskulärer Veränderungen scheint die Aktivierung der Proteinkinase-C- $\beta$  (PKC $\beta$ ) eine wichtige Rolle zu spielen. Das Enzym gehört zur Familie der Proteinkinasen C, einer Familie von Serin-/Threonin-Kinasen, die über die Phosphorylierung verschiedener intrazellulärer Proteine Signaltransduktionen beeinflussen. Hyperglykämien führen zu einer PKC $\beta$ -Aktivierung und so zu:

- Verminderter NO- und erhöhter Endothelin-1-Sekretion (endothelialer Dysfunktion, verminderter Durchblutung)
- Vermehrter Sekretion von VEGF (Vascular endothelial growth factor)

### Diabetische Retinopathie:

Sie ist definiert als Mikroangiopathie der Netzhautblutgefäße als Spätfolge bei Diabetes mellitus. Man unterscheidet die nichtproliferative und die proliferative Form, wobei zunächst die nichtproliferative Form auftritt, die in das proliferative Stadium übergehen kann.

Bei der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie kommt es durch Veränderungen der Kapillargefäßwände und des hämostatischen Gleichgewichts zu Netzhautblutungen, Mikroaneurysmen, harten Exsudaten (Lipidablagerungen) und Netzhautödem mit Sehschärfenverlust. Das fortgeschrittene Stadium (proliferative diabetische Retinopathie) ist durch die Bildung neuer Blutgefäße gekennzeichnet; es treten rezidivierende Blutungen in den Glaskörperraum auf und es kann zur Netzhautablösung kommen.

und verminderter Expression der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (gesteigerter Permeabilität der Gefäße)

- Vermehrter Sekretion von TGF- $\beta$  (Transforming growth factor beta; vermehrter Synthese von Extrazellulärmatrix und Verdickung der Basalmembran)
- Gesteigerter Expression von PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor 1; Beeinträchtigung der Fibrinolyse)

Eine möglichst normnahe Blutzucker-Einstellung kann der PKC $\beta$ -Aktivierung vorbeugen. Mit der Hemmung dieses Enzyms könnte fortschreitenden Gefäßveränderungen entgegengewirkt werden. Ein selektiver Inhibitor der beiden PKC $\beta$ -Isoformen 1 und 2 ist Ruboxistaurin (vorgesehener Handelsname Arxxant<sup>®</sup>) (Abb. 1).

Die Auswertung gepoolter Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien (PKC-DRS, PKC-DRS2) zeigte, dass die Gabe von Ruboxistaurin bei Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter nichtproliferativer diabetischer Retinopathie (siehe Kasten) das Risiko für einen Sehkraftverlust signifikant reduzieren konnte.

Es wurden die Daten von insgesamt 813 Patienten analysiert: 412 von ihnen waren für den Zeitraum von 3 Jahren der Behandlung mit täglich 32 mg Ruboxistaurin zugeteilt worden, 401 Patienten dementsprechend der Gabe von Plazebo. Der Sehkraftverlust war in den Studien definiert als ein anhaltender mäßiger Sehkraftverlust, das heißt ein in den letzten 6 Monaten der Behandlung andauernder Visusverlust von  $\geq 3$  Zeilen ( $= \geq 15$  Buchstaben) auf der ETDRS-Tafel (Early treatment of diabetic retinopathy study group).

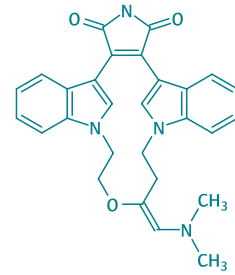


Abb. 1. Ruboxistaurin

Das relative Risiko wurde über den Studienzeitraum von 3 Jahren um 41% reduziert: Bei 6,1% der mit Ruboxistaurin behandelten Patienten trat Sehkraftverlust ein, in der Plazebo-Gruppe wurde dieser bei 10,2% der Patienten festgestellt. Ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinn eines Fortschreitens des nicht proliferativen zum proliferativen Stadium konnte durch die Gabe von Ruboxistaurin allerdings nicht verhindert werden.

### Quellen

- John Lechleiter, USA, Joachim Becker, USA, Prof. Dr. Michael Nauck, Deutschland, Prof. Dr. Anthony Barnett, Großbritannien, Dr. James Malone, USA, Vince Mihalik, USA, Dr. Paul Dodson, Großbritannien, Prof. Dr. Antoine Avignon, Frankreich. Press Briefing „Diabetes: The Future is Now“, veranstaltet von Eli Lilly & Company im Rahmen der 42. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Kopenhagen, 14. September 2006.
- Dodson PM, et al. Effect of ruboxistaurin on diabetic macular edema and visual loss: integrated analysis of the PKC-DRS and PKC-DRS2. 42nd EASD Annual Meeting, Copenhagen – Malmö, 14–17 September 2006: Abstract 0249.
- The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188–97.
- PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;Epub ahead of print.

Dr. Annemarie Musch,  
Stuttgart

**Vorhofflimmern****Neue therapeutische Optionen in Sicht?**

Dronedaron, ein deiodiertes Amiodaron-Derivat, könnte eine neue Behandlungsoption für die Therapie von Vorhofflimmern werden. Vorteilhaft ist das im Vergleich zu Amiodaron bessere Nutzen-Risiko-Profil. Aktuelle Daten wurden auf einem Symposium von Sanofi-Aventis im Rahmen des 33. internationalen Elektrokardiologie-Kongresses in Köln im Juni 2006 vorgestellt.

Herzrhythmusstörungen beruhen auf Erregungsbildungsstörungen und/oder -leitungsstörungen. Zu den häufigsten Rhythmusstörungen zählt Vorhofflimmern, das durch eine besonders hohe Erregungsbildungsfrequenz in den Vorhöfen gekennzeichnet ist. Es tritt mit zunehmendem Alter – auch infolge von Grunderkrankungen wie koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, oder aber Bluthochdruck und Diabetes mellitus – häufiger auf. Die Betroffenen sind nicht nur in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, sondern auch durch thromboembolische Ereignisse, insbesondere einen Schlaganfall, gefährdet. Weiterhin kann sich infolge unzureichender Pumpfunktion und steigender Schlagfrequenz eine Herzinsuffizienz manifestieren.

Vor der Therapieentscheidung muss zunächst geklärt werden, ob es sich um ein Epiphänomen beispielsweise einer kardialen Grunderkrankung handelt, die es primär zu behandeln gilt. Leidet der Patient weiterhin an Vorhofflimmern, so stehen zwei therapeutische Strategien zur Verfügung: Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Kardioversion, Rhythmuskontrolle) oder eine Beeinflussung der Filterfunktion des AV-Knotens (Frequenzkontrolle), um bei missglückter Kardioversion eine normale Kammerfrequenz sicher zu stellen.

Bislang ist nicht abschließend geklärt, welche Strategie vorteilhafter ist. Wichtig ist eine patientenindividuelle Entscheidung, die sich an Erkrankungsdauer, Symptomatik und Begleiterkrankungen orientiert. Als Vorteile einer medikamentösen Rhythmuskontrolle – sofern tatsächlich ein Sinusrhythmus erhalten gelingt – werden eine bessere Belastbarkeit, eine Verbesserung der Symptomatik und Hämodynamik genannt. Diesen stehen die Nebenwirkungen der eingesetzten

Substanzen, beispielsweise ihr proarrhythmisches Potenzial, gegenüber. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich beim Vorhofflimmern um eine fortschreitende Erkrankung handelt, so dass die Rhythmusstörung mit der Zeit immer schwerer zu behandeln ist. Durch das so genannte elektrische Remodeling kommt es zu Veränderungen der Vorhöfe – diese neigen dann dazu, das Flimmern aufrechtzuerhalten. Hier gewinnt die Frequenzkontrolle an Bedeutung.

In der medikamentösen Rhythmuskontrolle hat sich Amiodaron bewährt, sowohl zur Kardioversion als auch zum Erhalt des Sinusrhythmus bei den Patienten.

Als neue therapeutische Optionen werden derzeit beispielsweise Antiarrhythmika mit verbessertem Nutzen-Risiko-Profil und nicht Ionenkanal-blockierende Substanzen wie Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten untersucht. Gründe für den Einsatz von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind:

- Angiotensin II ist als wichtiger profibrotischer Faktor an der Narbenbildung im Vorhofgewebe beteiligt, letztere scheint das Auftreten von Vorhofflimmern zu begünstigen
- Der Fibrosegrad im Vorhofgewebe und das Auftreten von Vorhofflimmern kann durch die Gabe von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten reduziert werden (Tierversuch)

In aktuellen prospektiven Studien wird der Einsatz von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht (ACTIVE-1 = Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events; ANTIPAF = Angiotensin II receptor blocker in paroxysmal atrial fibrillation trial).

Dronedaron (Abb. 1) ist ein Ionenkanal-blockierendes Antiarrhythmikum,

das sich bereits in einer weit fortgeschrittenen Phase der klinischen Entwicklung befindet (geplanter Handelsname Multaq<sup>TM</sup>). Es ist ein deiodiertes Amiodaron-Derivat. Amiodaron zählt entsprechend der Einteilung von Vaughan-Williams zu den Antiarrhythmika der Klasse III, es bewirkt vorwiegend durch Blockade von Kaliumkanälen am Herzen eine Verlängerung des Aktionspotenzials, blockiert aber unter anderem auch Natrium- und Calciumkanäle. Dronedaron wirkt ähnlich wie Amiodaron, scheint aber ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis zu besitzen, da die bei der Therapie mit Amiodaron gefürchteten Nebenwirkungen wie Schilddrüsenfunktionsstörungen und Lungen- und Lebertoxizität nicht beobachtet wurden.

In zwei multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studien wurden über 1200 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern eingeschlossen (EURIDIS = European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm; ADONIS = American-Australian trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm). Die Patienten erhielten für 12 Monate im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder

- Dronedaron in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich oder
- Plazebo.

Die eingeschlossenen Patienten mussten sich vor der Randomisierung mindestens 1 Stunde im Sinusrhythmus befinden und in den letzten 3 Monaten mindestens eine EKG-dokumentierte Episode erlitten haben.

Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum erneuten Auftreten von Vorhofflimmern oder -flattern, definiert als mindestens 10 Minuten andauernde (beispielsweise mit EKG dokumentierte) Episode. Sekundärer Endpunkt war die durchschnittliche Kammerfrequenz während der ersten wieder aufgetretenen Episode.

Die mediane Zeit bis zum erneuten Auftreten der Rhythmusstörung wurde durch die Therapie mit Dronedaron im Vergleich zur Gabe von Plazebo *signifikant verlängert*: In der EURIDIS-Studie nahm die Zeit im Median von 41 auf 96 Tage und in der ADONIS-Studie von 59 auf 158 Tage zu (jeweils  $p < 0,05$ ).

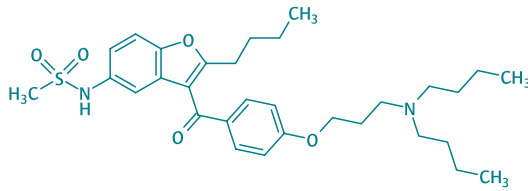


Abb. 1. Dronedaron

Durch die Dronedaron-Therapie wurde das Risiko für erneut auftretende Ereignisse im Vergleich zur Gabe von Placebo signifikant gesenkt, um 22% in der EURIDIS- und 28% in der ADONIS-Studie (Hazard Ratio [HR]=0,78,  $p=0,0138$  bzw. HR=0,72,  $p=0,0017$ ).

Auch im sekundären Endpunkt schnitt die Dronedaron-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant besser ab. Die durchschnittliche Kammerfrequenz bei der Therapie mit Dronedaron betrug im Vergleich zu Placebo 102 versus 118 Schläge pro Minute bzw. 105 versus 117 Schläge pro Minute (EURIDIS- bzw. ADONIS-Studie,  $p<0,001$ ).

Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf. Eine proarrhythmische

Wirkung (insbesondere Torsade-de-pointes-Arrhythmien) von Dronedaron wurde nicht beobachtet.

In einer weiteren Phase-III-Studie (ERATO=Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate) wurde gezeigt, dass auch bei Patienten ( $n=174$ ) mit permanentem Vorhofflimmern seit mindestens 6 Monaten, die mit Betablockern, herzwirksamen Glykosiden oder Calciumkanalblockern bislang nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten, durch die Therapie mit Dronedaron nach 14 Tagen die Herz- und Kammerfrequenz im Vergleich zur Ausgangssituation signifikant reduziert werden konnte: Die durchschnittliche 24-Stunden-Herzfrequenz wurde um 11,7 Schläge pro Minute und die ma-

ximale Kammerfrequenz unter Belastung um durchschnittlich 24,5 Schläge pro Minute gesenkt ( $p<0,0001$ ). In der Placebo-Gruppe wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Der in Europa bereits eingereichte Zulassungsantrag für Dronedaron wurde im September 2006 zurückgezogen, um auf Anforderung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA weitere Daten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dronedaron gewinnen zu können. Die Zulassung soll nun voraussichtlich im Jahr 2008 in Europa und den USA beantragt werden.

#### Quellen

- Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Lewalter, Bonn, Priv.-Doz. Dr. med. Christian Mewis, Homburg/Saar, Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink, Bielefeld. Symposium "Vorhofflimmern – State of the Art und Ausblick auf morgen" veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des 33rd International Congress on Electrocardiology, Köln, 30. Juni 2006.
- Zareba KM. Dronedaron: a new antiarrhythmic agent. *Drugs of today* 2006;42:75–86.

Dr. Annemarie Musch,  
Stuttgart

## Therapiehinweise

### Kniegelenkarthrose

## Etoricoxib über 52 Wochen wirksam und verträglich

Der COX-2-Hemmer Etoricoxib (Arcoxia®) erwies sich in einer Langzeitstudie über 52 Wochen in den Dosierungen 30 mg, 60 mg und 90 mg jeweils einmal täglich bei Patienten mit einer Kniegelenkarthrose ebenso wirksam wie 150 mg Diclofenac. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen unter dem COX-2-Hemmer geringer als unter Diclofenac.

#### Hintergrund

Phasen einer aktivierten Arthrose gehen mit Schmerzen und Entzündung einher und benötigen eine Behandlung. Zur Verfügung stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die unspezifisch die beiden COX-Isoenzyme 1 und 2 hemmen, daneben die neueren COX-2-selektiven Inhibitoren, deren

therapeutische Effektivität mit der von NSAR vergleichbar ist. Dies gilt auch für Etoricoxib, das sich unter anderem in einer doppelblinden Studie Placebo als überlegen und in den Dosierungen 60 mg/Tag und 90 mg/Tag als vergleichbar effektiv wie 150 mg Diclofenac erwiesen hatte. In einer Erweiterung dieser Untersuchung wurden Wirk-

samkeit und Verträglichkeit des neuen COX-2-Hemmers über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht.

#### Design

In die doppelblinde, randomisierte multizentrische Studie waren 617 Patienten mit einer Kniegelenkarthrose einbezogen. Im ersten, sechswöchigen Teil der Studie erhielten die Patienten einmal täglich Etoricoxib in den Dosierungen 5, 10, 30, 60 und 90 mg oder Placebo. Im zweiten, achtwöchigen Teil wurden die Patienten unter Placebo und Etoricoxib 5 und 10 mg den Gruppen mit 30, 60 und 90 mg/Tag Etoricoxib oder einer Behandlung mit 150 mg Diclofenac (dreimal täglich 50 mg) zugewiesen. Diese achtwöchige Phase wurde dann nochmals um insgesamt 38 Wochen erweitert, so dass sich eine maximale Behandlungszeit von 52 Wochen

ergab. Primäre Endpunkte waren Veränderungen auf der Western Ontario and McMaster Universities OA Index (WOMAC) VA 3.0 Schmerzsubskala (eine visuelle Analogskala) und im Investigator Global Assessment of Disease Status. Nebenwirkungen und Sicherheit wurden während der gesamten Studiendauer regelmäßig überprüft.

### Ergebnisse

Im ersten Studienteil erreichten alle eingesetzten Etoricoxib-Dosierungen eine dosisabhängige signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, die nach diesen sechs Wochen erreichte Schmerzstillung unter 30, 60 und 90 mg Etoricoxib blieb während der gesamten Studiendauer erhalten. Während der 46-wöchigen Studierweiterungsphase war die Wirksamkeit in den Etoricoxib-Gruppen vergleichbar mit der Wirksamkeit unter 150 mg Diclofenac, wobei sich die maximale Wirksamkeit bei den Patienten mit 60 mg und 90 mg Etoricoxib ergab. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, die Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen unter dem COX-2-Hemmer

geringer als unter Diclofenac (13,1%, 14,7% und 13,5% unter 30 mg, 60 mg und 90 mg Etoricoxib verglichen mit 22,5% unter Diclofenac). Während der Studie trat ein schweres kardiovaskuläres thrombotisches Ereignis bei einem Patienten unter Diclofenac auf.

### Fazit und Kommentar

Bei Patienten mit einer Kniegelenkarthrose erweist sich der COX-2-Hemmer Etoricoxib in Dosierungen von 30 mg, 60 mg und 90 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 52 Wochen als therapeutisch vergleichbar einer Behandlung mit 150 mg Diclofenac. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen schnitt Etoricoxib besser ab. Renovaskuläre Nebenwirkungen waren insgesamt selten und von begrenzter klinischer Relevanz.

Da sich die Patientenzahlen naturgemäß zum Studienende hin stark reduzierten, sollten speziell zur Überprüfung der gastrointestinalen und der kardiovaskulären Ver-

träglichkeit des COX-2-Hemmers größere und länger dauernde Studien durchgeführt werden. Bisher liegen nur die Daten von gepoolten Analysen des Etoricoxib-Entwicklungsprogramms vor, in denen keine erhöhte Rate von schweren thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen gegenüber konventionellen NSAR zu erkennen war. Allerdings ist diese Datenmenge begrenzt und deckt nur einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen ab.

Sinnvoll wäre auch eine Kosten-Nutzen-Analyse, die zeigt, ob die Kosten durch die COX-2-Hemmer, den Vorteil der geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen rechtfertigen.

### Quelle

Curtis SP, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2005;6:58 (e-pub).

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Empirische Antimykotika-Therapie

### Erfolgsrate bei neutropenischen Patienten schwankt mit der Definition der Fieberfreiheit

Die Ansprechrate einer empirischen Antimykotika-Therapie bei Patienten mit Neutropenie wird mit einem zusammengesetzten Endpunkt ermittelt. Eine der Komponenten ist die Fieberfreiheit der Patienten. Eine neue Analyse belegt, dass Fieberfreiheit nicht zu eng definiert werden sollte, da sonst Unterschiede bei klinisch bedeutsameren Endpunkten maskiert werden können.

Neutropenien nach einer Chemotherapie lassen sich nach der Einführung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und peripherer Stammzelltransplantationen zwar zeitlich verkürzen, aber nicht verhindern. Anhaltendes Fieber bei neutropenischen Patienten, das nicht auf eine adäquate Antibiotika-Therapie anspricht, gilt als Indikation für die Einleitung einer Antimykotika-Therapie auf empirischer Basis. Ihre Wirksamkeit wird anhand eines zusammengesetzten Endpunkts ermittelt, der sich aus folgenden fünf Komponenten zusammensetzt:

- Erfolgreiche Behandlung von zugrunde liegenden invasiven Pilzinfektionen
- Keine Durchbruch-Pilzinfektionen bis zu 7 Tagen nach Therapieende
- Überlebensrate bis zu 7 Tagen nach Therapieende
- Keine Therapieabbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit
- Fieberfreiheit für mindestens 48 Stunden während der neutropenischen Phase

Bei der „Caspofungin Empirical Therapy Study“ handelt es sich um eine

doppelblinde, randomisierte Studie, in der bei neutropenischen Patienten, die nach der Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum nicht fieberfrei waren, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caspofungin (Candidas®) mit der von liposomalem Amphotericin B verglichen wurde. Bei Studieneintritt wurden die Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen eingeteilt. Dabei galten Patienten mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder wiederkehrenden akuten Leukämien als Hochrisikofälle für invasive Pilzinfektionen, die übrigen Studienteilnehmer wurden als Niedrigrisikofälle eingestuft.

Die Patienten erhielten täglich intravenös

- Caspofungin (50 mg/Tag nach einer Einzeldosis von 70 mg) oder
- liposomales Amphotericin B (3 mg/kg)

Hielt das Fieber länger als 5 Tage an und wurde die Medikation gut vertragen, konnte die Dosis von Caspofungin auf 70 mg/Tag und die von liposoma-



lem Amphotericin B auf 5 mg/kg pro Tag erhöht werden.

1095 der 1111 behandelten Studienteilnehmer (99%) wurden in die mITT-Gruppe (modifizierte Intent-to-treat-Analyse) einbezogen. In Primäranalysen wurde der fünfteilige zusammengesetzte Endpunkt zur Auswertung herangezogen, in einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde speziell der Einfluss der Fieberfreiheit auf die Erfolgsrate näher untersucht. Dafür wurden folgende drei Definitionen verwendet:

- Fieberfreiheit über mindestens 24 Stunden während der neutropenischen Phase
- Fieberfreiheit an 7 Tagen nach Therapieende
- Ausschluss des Parameters Fieber vom zusammengesetzten Endpunkt

In der Primäranalyse ergab sich *kein signifikanter Unterschied* zwischen den beiden Studienmedikationen. 41% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe erreichten die Kriterien der Fieberfreiheit. Auffallend war, dass bei Patienten mit niedrigem Risiko für invasive Pilzinfektionen die neutropenische Phase

zwar kürzer andauerte, sie aber die Kriterien zur Fieberfreiheit häufiger verfehlten als Hochrisikopatienten. Dieser paradoxe Effekt, dass Niedrigrisikofälle in der Primäranalyse eine geringere Ansprechrate als Hochrisikopatienten aufwiesen, zeigte sich nicht mehr, wenn die Fieberfreiheit – wie in der Sensitivitätsanalyse – weniger eng definiert wurde. Dabei blieb die Gleichwertigkeit von Caspofungin zu liposomalem Amphotericin B bei allen Varianten der Fieberfreiheit erhalten, allerdings nahmen die Unterschiede zu. Eine *deutlich höhere Erfolgsrate* zeigte sich für Caspofungin, wenn der Parameter Fieberfreiheit ganz aus dem zusammengesetzten Endpunkt herausgenommen wurde. Dann lag die Ansprechrate von Caspofungin bei Niedrigrisikopatienten bei 81,7%, von liposomalem Amphotericin B bei 74,7% (95,2%-Konfidenzintervall 1,9–12,1).

#### Fazit

Die Bedeutung des unspezifischen Befunds Fieber als Komponente des zusammengesetzten Endpunkts bei Neutropenie ist nicht

abschließend geklärt. Erschwert wird die Interpretation von Fieber in dieser Patientengruppe durch seine multifaktoriellen Ursachen, die sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Prozesse einschließen und oft unklar sein können. Die Ergebnisse der vorliegenden Sensitivitätsanalyse deuten darauf hin, dass eine Modifizierung der Komponente Fieberfreiheit eine genauere Bewertung der Erfolgsrate einer empirischen Antimykotika-Therapie ermöglicht. Es wird empfohlen, in künftigen Studien die Fieberfreiheit 7 Tage nach Therapieende und ohne Bezug zur Neutropenie zu erfassen.

#### Quelle

De Pauw BE, et al. Impact of alternate definitions of fever resolution on the composite endpoint in clinical trials of empirical antifungal therapy for neutropenic patients with persistent fever: analysis of results from the Caspofungin Empirical Therapy Study. *Tranpl Infect Dis* 2006;8:31–7.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzerlingen

## Diabetes mellitus Typ 2

### Zusammenhang zwischen Insulin-Therapie und Hypertonie?

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hatten die, die Insulin injizierten, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie. So das Ergebnis einer retrospektiven Analyse von 87 850 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Taiwan.

#### Hintergrund

Eine *endogene Hyperinsulinämie* gilt als früher Marker für eine Insulin-Resistenz, aber auch als Risikofaktor für eine Hypertonie, eine verminderte Reaktion auf antihypertensive Medikamente sowie für Morbidität und Letalität in Zusammenhang mit atherosklerotischen Erkrankungen. Sie steht im Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheiten, wobei dieser Zusammenhang bei Weißen vermutlich stärker ausgeprägt ist als bei Farbigen. Bei einigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 muss Insulin gespritzt

werden. Nicht eindeutig geklärt ist derzeit, ob der Nutzen durch die Senkung des Blutglucose-Spiegels durch den *atherosklerotischen Effekt des Insulins* abgeschwächt wird. Da sich atherosklerotische Erkrankungen oft über Jahrzehnte entwickeln, könnten die meisten Studien zu kurz sein, um ein Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Insulin zu entdecken.

Die Frage, ob exogenes Insulin, das bei Millionen von Diabetikern zur Kontrolle der Blutglucose-Spiegel eingesetzt wird, eine Hypertonie hervorrufen kann, ist von großer klinischer Bedeu-

tung, allerdings wenig erforscht. Ziel dieser taiwanesischen Studie war, das Thema näher zu untersuchen.

#### Studiendesign

Mit Hilfe von Krankenberichten der nationalen Krankenversicherung Taiwans wurden 87 850 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 identifiziert. Zwischen März 1995 und April 2002 führten Interviewer anhand eines strukturierten Fragebogens bei diesen Patienten eine Telefonbefragung durch. Zu den Informationen, die in die Analysen einbezogen wurden gehörten: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, elterliche Vorbelastung mit Hypertonie, Symptome bei Diabetes-Beginn, Jahr der Diabetes-Diagnose, eigene Hypertonie und Rauchverhalten sowie systolische und diastolische Blutdruckwerte.

Berichtete ein Patient über eine Hypertonie oder benutzte Insulin zur Kontrolle der Blutglucose-Spiegel, wurden Fragen über den Zeitpunkt der

Hypertonie-Diagnose und den Beginn der Insulin-Therapie gestellt.

5927 Studienteilnehmer waren insulinpflichtig. Im Vergleich zu den Probanden, die kein Insulin spritzten, waren sie ein Jahr älter und wiesen einen höheren Frauenanteil, eine längere Diabetes-Dauer, einen leicht niedrigeren Körpermassenindex sowie ein weniger ausgeprägtes Rauchverhalten auf.

### Ergebnisse

Eine Hypertonie kam bei den Insulin-Anwendern häufiger vor. Nach Angleichung von Alter, Geschlecht, Körpermassenindex, Diabetes-Dauer, Rauchverhalten und elterlicher Hypertonie ergaben sich für die Patienten mit Insulin-Therapie verglichen mit denen ohne folgende Odds-Ratios für Hypertonie:

- Insulin-Anwendung weniger als fünf Jahre: 1,14 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,06–1,23)

- Insulin-Anwendung fünf bis neun Jahre: 1,35 (95%-KI 1,18–1,54)

■ Insulin-Anwendung über zehn oder mehr Jahre: 1,46 (95%-KI 1,24–1,74)  
In einer Sekundäranalyse wurden die entsprechenden Odds-Ratios bei insulinpflichtigen Probanden, bei denen zu Beginn der Insulin-Therapie keine Hypertonie festgestellt worden war, in Abhängigkeit von der Dauer der Insulin-Injektionen ermittelt. Im Vergleich zu Patienten, die weniger als fünf Jahre Insulin spritzten, lagen die Odds-Ratios bei einer

- Insulin-Therapie von fünf bis neun Jahren bei 1,5 (95%-KI 1,25–1,80).
- Insulin-Therapie von zehn Jahren oder darüber bei 2,15 (95%-KI 1,72–2,70).

### Fazit

Die vorliegende Studie belegt bei einer großen Patientengruppe mit Diabetes mellitus Typ 2 einen Zusammenhang zwischen exogener

**Insulin-Zufuhr und der Entwicklung einer Hypertonie. Angesichts der Stärke der Korrelation, der dosisabhängigen Beziehung, der Übereinstimmung in verschiedenen Analysen, des zeitlich passenden Zusammenhangs und der biologischen Plausibilität ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass exogenes Insulin eine Hypertonie hervorrufen kann. Die Ergebnisse sollten allerdings in einer prospektiven Studie bestätigt werden.**

### Quelle

Tseng Ch-H. Exogenous insulin use and hypertension in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2006;166:1184–9.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### HIV

## Komplexe Aufgabe der Langzeittherapie zusehends besser zu lösen?

Die nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer Tenofovir und Emtricitabin sind in der Therapie von HIV-Infektionen bei nicht vorbehandelten Patienten langfristig wirksam. Die Verträglichkeit der antiretroviralen Therapie scheint durch diese Wirkstoffe verbessert zu werden. Neue Daten und Trends der HIV-Therapie von der Welt-AIDS-Konferenz 2006 in Toronto wurden auf einer von Gilead veranstalteten Pressekonferenz in Hamburg im August 2006 referiert.

Ziel der Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ist es, die Virusvermehrung langfristig so weit wie möglich zu unterdrücken und damit dem Vollbild der Erkrankung (Aids=acquired immune deficiency syndrome) vorzubeugen. Die Wirksamkeit der hierzu erforderlichen Langzeittherapie hängt unter anderem entscheidend mit der Compliance der Patienten zusammen. Wichtig für die Compliance sind die Verträglichkeit

und die möglichst einfache Durchführbarkeit der Therapie. Diese Aspekte finden vermehrt Berücksichtigung in der Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie. Insbesondere, da Therapiepausen nicht durchgeführt werden sollten, weil sich das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung vergrößert. Dieses ist zumindest teilweise auf ein Absinken der CD4-Zellzahl und einen Anstieg der Virusmenge zurückzuführen. Der vermutete Zugewinn

der Patienten an Lebensqualität durch die Therapiepause konnte zudem nicht bestätigt werden.

In der HIV-Therapie hat sich der Einsatz von zwei nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) als „Rückgrat“ (Backbone) der Therapieregime etabliert, wobei Patienten insbesondere von dem Einsatz von Nicht-Thymidinanaloga zu profitieren scheinen. Wahlweise erfolgt eine Kombination des NRTI-Backbone-Regimes mit einem nicht-nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) oder einem Proteasehemmer.

### Tenofovir/Emtricitabin versus Zidovudin/Lamivudin

Für die Kombination der NRTI Tenofovir (Viread®) und Emtricitabin (Emtriva®) mit dem NNRTI Efavirenz (Sustiva®) konnte bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten nach 48 Wochen Therapie bereits eine Nichtunterlegenheit gegenüber dem bisherigen Standard-NRTI-Backbone-Regime, beste-

Tab. 1. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: NRTI-Backbone-Regime im Vergleich bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten (vorläufige Analyse der 96-Wochen-Daten) [nach Gallant JE, et al. 2006]

Unerwünschtes Ereignis, das zum Studienabbruch führte	Tenofovir + Emtricitabin (n=257)	Zidovudin + Lamivudin (n=254)
Insgesamt [n]*	12 (5%)	28 (11%) <sup>†</sup>
Anämie / Abfall des Hämoglobinwertes [n]	0	14 (6%) <sup>§</sup>
Müdigkeit [n]	0	5 (2%)
Übelkeit [n]	1 (<1%)	4 (2%)
Rash [n]	4 (<2%)	1 (<1%)
Arzneimittel-Exanthem [n]	2 (<1%)	0
Erbrechen [n]	0	2 (<1%)
Neutropenie [n]	0	2 (<1%)

\* Alle Ereignisse bei mehr als einem Patienten in einem der Gruppen; mehr als ein Ereignis kann bei einem Patienten aufgetreten sein

<sup>†</sup> p=0,023

<sup>§</sup> p<0,001

hend aus den beiden Thymidinanaloga Zidovudin (Retrovir®) und Lamivudin (Epivir®), gezeigt werden. Die Nichtunterlegenheit der Therapie – vielmehr ein deutlich größeres Ansprechen auf die Therapie – nach 48 Wochen zeigte sich sowohl in der Reduktion der Virusmenge <400 Kopien/ml bzw. <50 Kopien/ml als auch im Anstieg der CD4-Zellzahl. Die Studie soll insgesamt bis Woche 144 fortgesetzt werden. 509 nicht vorbehandelte Patienten mit zum Teil relativ weit fortgeschrittener Erkrankung (Virusmenge >10000 Kopien/ml bei etwa 50% der Patienten und CD4-Zellzahl <200 Zellen/mm<sup>3</sup> bei etwa 40% der Patienten) erhielten in dieser offenen Studie (GS-934) randomisiert eines der beiden folgen Regime:

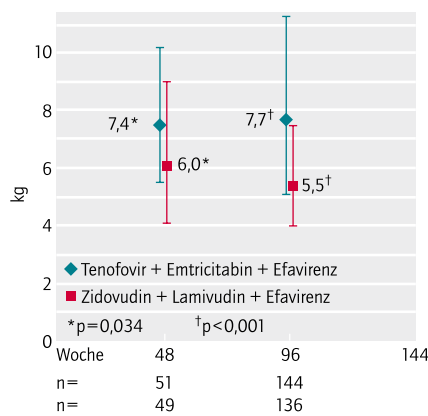


Abb. 1. Einfluss verschiedener NRTI-Backbone-Regime auf das Gesamttextremitätenfett bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten (vorläufige Analyse nach 96 Wochen im Vergleich zum Zeitpunkt 48 Wochen; alle Patienten mit DEXA-Scan) [nach Gallant JE, et al. 2006]

- Tenofovir plus Emtricitabin (300 mg bzw. 200 mg einmal täglich; das Kombinationspräparat Truvada® war zu Studienbeginn nicht zugelassen, nach der Zulassung erfolgte in Woche 96 eine Umstellung) plus Efavirenz (600 mg einmal täglich; n=255)

- Zidovudin (300 mg) plus Lamivudin (150 mg) als fixe Kombination (zweimal täglich) plus Efavirenz (600 mg einmal täglich; n=254)

Erste Ergebnisse nach 96-wöchiger Behandlung liegen vor: Die Kombination von Tenofovir mit Emtricitabin führte auch nach 96 Wochen Therapie zu einem besseren Therapieansprechen als die Kombination von Zidovudin und Lamivudin:

- Anteil Patienten mit Virusmenge <400 Kopien/ml: 75% der Patienten (n=232 insgesamt) versus 62% der Patienten (n=231 insgesamt) (p=0,004)

- Anteil Patienten mit Virusmenge <50 Kopien/ml: 67% versus 61% der Patienten (p=0,16)

- Anstieg der CD4-Zellzahl: um 270 versus 237 Zellen/mm<sup>3</sup> seit Therapiebeginn (p=0,036)

In der Tenofovir-Emtricitabin-Gruppe brachen signifikant weniger Patienten die Studie ab als in der Zidovudin-Lamivudin-Gruppe (25% vs. 38%, p=0,004): Signifikante Unterschiede bestanden bei Studienabbrüchen aufgrund eines erneuten Anstiegs der Virusmenge (<1% vs. 5%, p=0,007) und aufgrund unerwünschter Ereignisse (0 vs. 6%, p<0,001; Tab. 1).

So konnte auch die im Vergleich zum Standard-NRTI-Backbone-Regime die bessere Verträglichkeit der Kombination von Tenofovir mit Emtricitabin bestätigt werden. Renale Nebenwirkungen traten in der Tenofovir-Emtricitabin-Gruppe nicht häufiger auf.

Das Körpergewicht der Patienten stieg durch die antiretrovirale Therapie, wobei die Patienten der Tenofovir-Emtricitabin-Gruppe insgesamt im Mittel 2,7 kg zunahmen, die der Zidovudin-Lamivudin-Gruppe hingegen nur 0,5 kg (p<0,001).

Bemerkenswert ist, dass Patienten die mit der Kombination Tenofovir plus Emtricitabin behandelt wurden, signifikant mehr Extremitätenfett aufwiesen als Patienten, die die beiden Thymidinanaloga erhielten (im Median 7,7 kg versus 5,5 kg; p<0,001) (Abb. 1). Eine abschließende Beurteilung dieser Beobachtung sollte aber erst nach 144 Wochen erfolgen.

Eine Genotypisierung bei 14 Patienten in der Tenofovir-Emtricitabin- und 29 Patienten in der Zidovudin-Lamivudin-Gruppe deckte bei 30 Patienten eine Resistenz auf. Die bei der Therapie mit Tenofovir mögliche Selektion der Resistenzmutation K65R wurde nicht nachgewiesen, die Mutation M148V trat signifikant seltener bei mit Tenofovir und Emtricitabin behandelten Patienten auf (p=0,037).

### Umstellung des NRTI-Backbone-Regimes auf Tenofovir/Emtricitabin

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tenofovir konnte in einer weiteren Studie mit nicht vorbehandelten HIV-Patienten gezeigt werden (GS-903). 602 Patienten erhielten in dieser randomisierten doppelblinden Studie entweder

- Tenofovir (300 mg einmal täglich) plus Lamivudin (150 mg zweimal täglich) plus Efavirenz (600 mg einmal täglich; n=299) oder

- Stavudin (Zerit® XR in der Regel 40 mg zweimal täglich) plus ebenfalls Lamivudin und Efavirenz (n=303).

Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit beider Therapieregime. Veränderungen von Lipidwerten und Lipodystrophie bei den Patienten scheinen aber bei der Therapie mit Tenofovir eine geringere Rolle zu spie-

len: In der Stavudin-Lamivudin-Gruppe wiesen die Patienten signifikant weniger Gesamtextremitätenfett auf als die Patienten der Tenofovir-Lamivudin-Gruppe und die Inzidenz einer Lipodystrophie war größer.

Diese positiven Behandlungsergebnisse konnten nun auch in einer offenen Extensionsphase (GS-903E) dieser Studie bestätigt werden. 171 Patienten, bei denen in der vorangegangenen doppelblind durchgeführten Studienphase nach 144 Wochen die Virusmenge < 50 Kopien/ml betrug, wurden weiterhin mit dem Tenofovir-haltigen Regime behandelt (n=86) oder auf dieses Therapieregime umgestellt (n=85). Nach insgesamt 192 Wochen Therapie betrug bei 87% der Patienten in der Tenofovir-Lamivudin- bzw. 92% der Patienten in der Stavudin-Lamivudin-Gruppe die Virusmenge weiterhin < 50 Kopien/ml.

Das Extremitätenfett bei Patienten, die mit dem Tenofovir-haltigen Regime behandelt wurden, lag zwischen Woche 96 und 192 im Normbereich (7 bis 9 kg), bei den Patienten, die nach 144 Wochen Therapie mit der Kombination von Stavudin und Lamivudin behandelt wurden, wurde eine signifikante Zunahme des Extremitätenfetts beobachtet.

Die Lipidwerte der Patienten in der Tenofovir-Lamivudin-Gruppe veränderten sich nicht deutlich, erhöhte Werte bei Patienten, die zuvor mit Stavudin plus Lamivudin behandelt wurden, sanken bei der Umstellung auf Tenofovir.

## Fazit

Die neuen Daten zeigen eine dauerhafte Wirkung der antiretroviralen Therapie mit Tenofovir und sprechen für einen initialen Einsatz bei Patienten mit HIV-Infektion. Positiv zu bewerten ist, dass die Therapie im beobachteten Zeitraum von bis zu 4 Jahren gut vertragen wurde, so gab es beispielsweise keine Anzeichen für deutliche Veränderungen von Lipidwerten und ein Auftreten stigmatisierender Lipodystrophie. Auch scheint eine Umstellung auf ein Tenofovir-haltiges Therapieregime bei Patienten, die bereits diese unerwünschten Wirkungen

**bei der Therapie mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zeigten, positive Auswirkungen zu haben. Neben der guten Verträglichkeit könnte auch die einfache Durchführung der Therapie durch eine reduzierte Einnahmehäufigkeit für die Compliance der Patienten und damit ein Ansprechen auf die Therapie über lange Zeit förderlich sein.**

**In den USA ist seit dem 12. Juli 2006 eine Dreifachkombination von Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz (Atripla®) zur Therapie zugelassen: Dies ermöglicht erstmals eine antiretrovirale Therapie mit der einmal täglichen Einnahme einer Kombinationstablette.**

## Quellen

- Dr. med. Thomas Mertenskötter, Martinsried/München, Prof. Dr. med. Schlomo Staszewski, Frankfurt/Main, Dr. med. Knud Schlewe, Hamburg, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Bonn. Pressekonferenz „Wege zur Optimierung der HIV-Therapie“, Hamburg, 31. August 2006, veranstaltet von der Gilead Sciences GmbH.
- Cohn D, et al. Severity and types of clinical events by proximal CD4 cell counts in the SMART study. AIDS 2006, XVI International AIDS Conference 2006, Toronto, Canada: Abstract THPE0047.
- Lundgren JD, et al. Progression of HIV-related disease or death (POD) in the randomised

SMART study: why was the risk of POD greater in the CD4-guided ((re)-initiate ART at CD4 < 250 cells/μL) drug conservation (DC) vs the virological suppression (VS) arm? AIDS 2006, XVI International AIDS Conference 2006, Toronto, Canada: Abstract WEAB0203.

- El-Sadr W, et al. Inferior clinical outcomes with episodic CD4-guided antiretroviral therapy Aimed at drug conservation (DC) in SMART study: consistency of finding in all patient subgroups. AIDS 2006, XVI International AIDS Conference 2006, Toronto, Canada: Abstract WEAB0204.
- Grund B, et al. Predictors for the initial CD4 decline after antiretroviral treatment interruption in the SMART study. AIDS 2006, XVI International AIDS Conference 2006, Toronto, Canada: Abstract THPE0144.
- Gallant JE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. New Engl J Med 2006;354: 251-60.
- Gallant JE, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV through 96 weeks in antiretroviral treatment-naïve patients. AIDS 2006, XVI International AIDS Conference 2006, Toronto, Canada: Abstract TUPE0064.
- Gallant JE, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. JAMA 2004;292: 191-201.
- Enejosa J, et al. Tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral naïve HIV-infected patients: a 4-year follow-up. 10th European AIDS Conference 2005, Dublin, Ireland: Abstract PE7.3/13.

Dr. Annemarie Musch,  
Stuttgart

## Nierenzellkarzinom und GIST

### Neue Therapieoption verfügbar

Der orale Multi-Tyrosinkinase-Hemmer Sunitinib erhielt im Sommer 2006 von der europäischen Arzneimittelbehörde die Zulassung für zwei verschiedene Krebserkrankungen: zur Therapie des fortgeschritten und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer Therapie mit Interferon alfa oder Interleukin-2 und zur Therapie nicht resezierbarer und/oder metastatisch maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit. Aktuelle Daten wurden auf einer von der Firma Pfizer veranstalteten Pressekonferenz in Hamburg im September 2006 vorgestellt.

Sunitinib (Sutent®) hemmt das Wachstum von Tumoren, indem es mehrere verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen inhibiert. Als Folge wird die Signalweiterleitung verschiedener Wachstumsfaktor-Rezeptoren blockiert, die für das Tumorstadium und die Angiogenese wichtig sind: VEGF(vascular endothelial growth factor)-Rezeptor, PDGF(platelet derived growth factor)-Rezeptor, Stem-cell-factor-Rezeptor

(c-KIT) und die FMS-like Tyrosinkinase (FLT3). Dieses Prinzip des „Multi-Targeting“ beeinflusst gleichzeitig die Proliferation, Migration sowie das Überleben von Krebszellen und wirkt bei verschiedenen Tumorarten. Ein Therapiezyklus mit Sunitinib dauert insgesamt sechs Wochen: vier Wochen lang einmal täglich eine Hartkapsel mit der empfohlenen Dosis 50 mg gefolgt von zwei Wochen Pause.



Tab. 1. Nierenzellkarzinom: Ansprechraten in der Zweitlinientherapie [nach Hudes GR, ECCO 13, Paris 2005, Abstract 797]

Tumoransprechraten nach RECIST	2 Studien (n = 168)	Progressionsfreies Überleben
Gesamtansprechraten	42*	14,8 Monate
Komplettes Ansprechen	1	
Partielles Ansprechen	42	
Stabile Erkrankung $\geq$ 3 Monate	24	7,9 Monate
Progression, stabile Erkrankung $<$ 3 Monate oder nicht auswertbar	33	

\*entspricht 71 von 168 Patienten mit komplettem/partiellem Ansprechen in beiden Studien zusammen

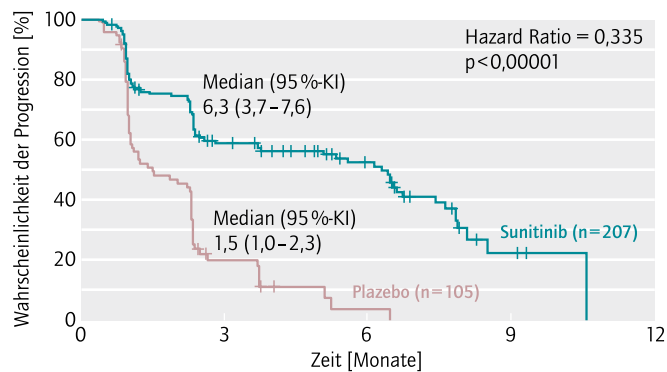


Abb. 1. GIST: Zeit bis zur Progression durch die Gabe von Sunitinib signifikant länger (der Placebo-Arm wurde frühzeitig abgebrochen, um allen Patienten die Behandlung mit Sunitinib zu ermöglichen) [nach Demetri GD, et al. ASCO 2005, Orlando, Abstract 4000]

## Zweitlinientherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 13 000 Menschen an einem Nierenzellkarzinom. Bei einem lokalisierten Nierenzellkarzinom ist die einzige kurative Therapie die Entfernung des Tumorgewebes, denn Chemo- und Radiotherapie wirken beim Nierenzellkarzinom nicht: Die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Operation beträgt 90%. Etwa 4000 Patienten haben jedoch ein metastasiertes Nierenzellkarzinom, bei dem eine Heilung nicht möglich ist. Bestehen bereits Fernmetastasen beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate nur 20%. Für die bisherige Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Zytokinen sind Datenlage und Zulassungsstatus international uneinheitlich. Am besten belegt ist eine Therapie mit Interferon alfa, die das Überleben um 3,8 Monate verlängert.

Sunitinib zeigt beim metastasierten Nierenzellkarzinom dagegen eine ungewöhnlich hohe Antitumoraktivität und ein langes Ansprechen. Der

Grund: Beim klarzelligen Nierenzellkarzinom, das 80% aller Nierenzellkarzinom ausmacht, ist die Konzentration der Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF erhöht und Sunitinib hemmt beide Signalwege.

So sprachen in den beiden Phase-II-Studien 42% von 168 Patienten auf die Zweitlinientherapie mit Sunitinib objektiv an und bei 24% stabilisierte sich die Erkrankung für mindestens drei Monate, bewertet nach den RECIST-Kriterien (Response evaluation criteria in solid tumors). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Monate, bei Patienten mit objektivem Ansprechen sogar 14,8 Monate (Tab. 1). Sunitinib wurde zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Europa auf Grundlage der beiden Phase-II-Studien unter besonderen Bedingungen erteilt, da noch weitere Nachweise für den Nutzen und das Risiko der Substanz erwartet werden.

## Zweitlinientherapie bei GIST

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind selten: In Deutschland erkranken pro Jahr 1 200 bis 1 600 Per-

sonen. Zirka drei Viertel der Tumoren sind im Magen und Dünndarm lokalisiert, eine Metastasierung erfolgt vor allem in der Leber (60%) und im Peritoneum (20%). Die mediane Überlebenszeit bei fortgeschrittener Erkrankung beträgt 1 bis 1,5 Jahre. Bei fast allen (95%) GIST können eine oder mehrere aktivierende Mutationen im KIT-Gen nachgewiesen werden, die zu einer Liganden-unabhängigen Daueraktivierung der entsprechenden Tyrosinkinase führen. Bei 5 bis 7% der Tumoren besteht eine aktivierende Mutation im Gen des PDGF-Rezeptors. Standard in der Erstlinientherapie ist die Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib. Allerdings lässt die Wirkung dieser Substanz nach durchschnittlich zwei Jahren nach und die Erkrankung schreitet voran. Bis zur Zulassung von Sunitinib gab es für die Patienten in diesem Fall keine weitere Therapieoption. Basis der Zulassung von Sunitinib ist eine doppelblinde Phase-III-Studie, in der 312 mit Imatinib vorbehandelte Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 Sunitinib oder Placebo erhielten. Im Mittel hatten die Patienten vorher 800 mg Imatinib als Tagesdosis erhalten. Nach der ersten geplanten Zwischenanalyse wurde der Placebo-Arm abgebrochen, denn bei 70% der Patienten schritt die Erkrankung bei der Gabe von Placebo fort. Die Patienten konnten mit Sunitinib weiter behandelt werden. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Sunitinib die Zeit bis zur Progression von im Median 5,1 auf 28,9 Wochen (Abb. 1). Das Gesamtüberleben war bei der Therapie mit Sunitinib signifikant länger (Hazard Ratio 0,49) und es verstarben weniger Patienten (25% vs. 14%).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Sunitinib sind Müdigkeit, gastrointestinale Störungen sowie eine reversible Hautverfärbung. Derzeit wird die Substanz bei weiteren Krebsarten wie Brust-, Lungen-, Darm- und Hautkrebs geprüft.

## Quelle

Prof. Dr. Axel Ullrich, Martinsried, Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Berlin, Prof. Dr. Jan Roigas, Berlin. Pressekonferenz „Multi-Targeting: Eine Idee wird zum Medikament“, Hamburg, 19. September 2006, veranstaltet von Pfizer.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Philadelphia-Chromosom-positive ALL

### Zulassungserweiterung für Imatinib

Seit September 2006 ist der orale Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) in Europa auch zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie und bei rezidivierter oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie zugelassen. Aktuelle Daten präsentierte die Firma Novartis Pharma auf einer Pressekonferenz anlässlich der Zulassungserweiterung in Frankfurt im Oktober 2006.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist mit einer Inzidenz von 1 bis 2 pro 100 000 Erwachsenen und 6,5 pro 100 000 Kindern in Deutschland eine eher seltene, dafür aber aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Eine besonders schlechte Prognose hat die häufigste genetische Unterart der ALL, die Philadelphia-Chromosom-positiv akute lymphatische Leukämie (Ph+ ALL). So überlebt die Hälfte der Erkrankten mit ALL etwa zwei Jahre, mit Ph+ ALL sind es nur acht bis neun Monate.

Das Philadelphia-Chromosom entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 und kann bei 20% bis 30% der ALL-Patienten nachgewiesen werden. Die Folge dieser Translokation ist das onkogene Fusionsgen bcr-abl. Das entsprechende Protein BCR-ABL zeichnet sich durch eine gesteigerte Tyrosinkinase-Aktivität aus, die zu einer Überproduktion von Leukozyten führt. Der Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib hemmt gezielt dieses Protein und unterdrückt so die unkontrollierte Zellproliferation.

Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL sollten wegen der rasch fortschreitenden Erkrankung so schnell wie möglich intensiv behandelt werden. In den drei Phasen der Behandlung – Induktion, Konsolidierung und Erhaltung – bildet nach wie vor die Chemotherapie die Grundlage der Therapie.

Bisher war eine allogene Stammzelltransplantation der einzige kurative Behandlungsansatz, der jedoch nicht für jeden Patienten in Frage kommt. Vor allem für ältere Patienten sind Transplantation und intensive Chemotherapie eine große Belastung.

#### Bei älteren Patienten primär besser Imatinib als Chemotherapie

In einer randomisierten Phase-II-Studie der German Multicenter ALL Study Group (GMALL) erhielten 52 Patienten im Alter über 55 Jahre mit neu diagnostizierter Ph+ ALL in der Induktion entweder für vier Wochen täglich 600 mg Imatinib (n=25) oder

eine altersangepasste Chemotherapie (n=27). Die Patienten waren im Median 68 Jahre alt (Bereich 58–79 Jahre). In der Imatinib-Gruppe erreichten 96% der Patienten eine komplette hämatologische Remission (<5% Blasten,  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  Neutrophile,  $\geq 100 \times 10^9/l$  Thrombozyten) und 4% eine partielle hämatologische Remission (unvollständige Erholung des peripheren Blutbilds, 5% bis 25% Blasten). In der Chemotherapie-Gruppe waren es 50% komplette und 8% partielle Remissionen, 35% der Patienten sprachen nicht auf die Chemotherapie an und 8% verstarben. Von den elf Patienten, die nur teilweise oder gar nicht auf die Chemotherapie ansprachen, hatten neun nach einer weiteren Induktionsbehandlung mit Imatinib eine komplette Remission, zwei sprachen wiederum nicht an. Schwerwiegende Infektionen traten bei 12% der Patienten unter Imatinib und 57% der Patienten unter Chemotherapie auf. Bei 80 bzw. 85% der Patienten konnte eine Stammzelltransplantation vorgenommen werden.

#### Erstlinientherapie mit Chemotherapie plus Imatinib

Eine andere GMALL-Studie mit 92 neu diagnostizierten Patienten mit Ph+ ALL belegte, dass die gleichzeitige (n=45) im Vergleich zur sequenziellen (n=47) Gabe von Imatinib und Chemotherapie als Erstlinientherapie wirksamer war. Nach Abschluss der Induktion erreichten mit der parallelen Gabe und mit zwei sequenziellen Induktionszyklen jeweils 95% der Patienten eine komplette hämatologische Remission. Eine komplette molekulare Remission – mit der PCR sind keine bcr-abl-Transkripte mehr nachweisbar – erreichten dagegen 52% der Patienten mit gleichzeitiger und 19% mit sequenzieller Verabreichung.

#### Bessere Prognose bei kompletter molekularer Remission

Haben Patienten nach einer Stammzelltransplantation noch eine minimale Resterkrankung, liegt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei mehr als 90%. Sprechen diese Patienten auf eine Monotherapie mit Imatinib früh mit einer kompletten molekularen

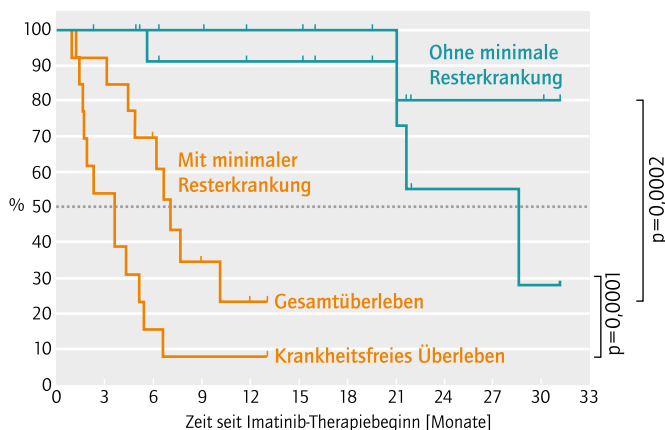


Abb. 1. Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben mit und ohne minimale Resterkrankung unter Imatinib (nach Stammzelltransplantation)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Remission an, kann das krankheitsfreie Überleben verlängert werden. Das belegte eine Studie mit 27 Patienten mit Ph+ ALL, bei denen nach einer Transplantation noch bcr-abl-Transkripte nachgewiesen werden konnten. Bei 52% der Patienten trat nach im Median 1,5 Monaten eine komplette molekulare Remission auf, die unter Imatinib-Therapie weiter anhielt. Von ihnen überlebten 91% bzw. 54% 12 bzw. 24 Monate krankheitsfrei; ohne molekulares Ansprechen waren es nach 12 Monaten nur 8% (Abb. 1). Ist eine minimale Resterkrankung auch noch nach zwei bis drei Monaten nachweisbar, reicht die Monotherapie mit Imatinib für ein molekulares Ansprechen nicht aus und eine zusätzliche Therapie sollte eingeleitet werden.

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Oliver Ottmann, Frankfurt; Pressekongress „Wendepunkt in der Therapie der Ph+ ALL: Zulassungserweiterung von Imatinib“, Frankfurt, 13. Oktober 2006, veranstaltet von Novartis Pharma.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,  
Dr. Annemarie Musch

#### Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245  
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,  
Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

#### Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel. (02235) 770754, Fax (02235) 770753, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 101061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

#### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für

## HOPE-2-Studie

### Homocystein-Senkung ohne Nutzen

Die Einnahme von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> über fünf Jahre senkt zwar erhöhte Homocystein-Spiegel bei Hochrisikopatienten, die kardiovaskuläre Letalität, die Zahl der Herzinfarkte und Schlaganfälle werden jedoch nicht beeinflusst. Weitere Analysen der HOPE-2-Studie, die beim Weltkongress für Kardiologie in Barcelona Anfang September 2006 vorgestellt wurden, zeigten auch in anderen Parametern keinen Nutzen der Homocystein-Senkung.

In der HOPE-2-Studie (siehe Arzneimitteltherapie 2006;24:171) zeigte sich bei Risikopatienten kein Nutzen einer Senkung der Homocystein-Spiegel auf die primären und fast alle sekundären Endpunkte. Lediglich die Zahl der Schlaganfälle ging in der Verumgruppe leicht zurück, dagegen litten mehr Patienten an instabiler Angina pectoris. Weitere Analysen zeigten, dass bei Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate vermehrt Herzinsuffizienz auftrat. Nach den derzeit vorliegenden Daten zur Homocystein-Senkung bei Risikopatienten kann eine Behandlung mit Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> nicht empfohlen werden. Möglicherweise ist der erhöhte Homocystein-Spiegel ein Epiphänomen, das mit anderen Risikofaktoren einer kar-

diovaskulären Erkrankung oder mit dem atheromatösen Prozess selbst vergesellschaftet auftritt. Möglicherweise zeigt sich der Nutzen einer Senkung der Homocystein-Spiegel auch nur bei einer ganz bestimmten Gruppe von Hochrisikopatienten. Unklar ist auch, welche Rolle die Folsäure-Supplementierung in der Ernährung spielt, die bei 70% der Studienteilnehmer vorhanden war. Diese zahlreichen offenen Fragen können nur in weiteren Studien geklärt werden.

#### Quelle

Lonn E, Homocysteine lowering in high risk chronic vascular disease, the HOPE 2 Trial. Hall R. Diskutant, Weltkongress für Kardiologie 2006, Barcelona, 3. September 2006.

sh

Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

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

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

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

#### 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 Wissenstand 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.



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung  
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg  
Straße 722, 70329 Stuttgart