

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
K. Kochsiek
E. Mutschler
J. Schölmerich
C. Unger

Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

Stoffwechselführung und -kontrolle bei
Patienten mit diabetischer Nephropathie

Therapie des Magenkarzinoms

Hypertonie: Initiale Kombinationstherapie mit
ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker

CGRP-Antagonist Telcagepant bei Migräneattacken

Bosentan in frühen Stadien der
pulmonal-arteriellen Hypertonie



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 6
Juni 2009

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. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich)
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
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, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans Christoph Diener, Essen

OTC-Triptane

189

Übersichten

Melanie Henes, Sybille Lessmann-Bechle, Sven Becker und Barbara Lawrenz, Tübingen

Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

191

Zertifizierte Fortbildung



197

Christoph Hasslacher, Heidelberg

Stoffwechselführung und -kontrolle bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

199

Volker Kächele, Ulm, Sandra Hendler, Augsburg, und Thomas Seufferlein, Halle (Saale)

Therapie des Magenkarzinoms

206

Klinische Studie

Hypertonie:

Initiale Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker

212

Referiert & kommentiert

Aus Forschung & Entwicklung

214

Migräne: CGRP-Antagonist Telcagepant lindert akute Migräneattacken

Therapiehinweise

215

Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes mellitus Typ 2: Acetylsalicylsäure in der Primärprävention bei japanischen Patienten nicht wirksam – Diabetes mellitus Typ 2: Exenatid einmal wöchentlich besser als zweimal täglich – Pulmonal-arterielle Hypertonie: Bosentan auch in frühen Stadien wirksam – Asthma bronchiale: Einfluss genetischer Polymorphismen auf den Therapieerfolg?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

219

Therapie der COPD: Tiotropium verbessert Symptomatik, nicht aber den Krankheitsverlauf – Chronisch-myeloische Leukämie: Frühzeitige Umstellung bei Imatinib-Resistenzen – Hepatitis B: Aktuelle Leitlinien empfehlen frühe Therapie – Romiplostim: Neues Fc-Peptid-Fusionsprotein für die Behandlung der ITP – Koronarerkrankungen und Diabetes mellitus: Oxidativer Stress und Entzündung begünstigen Endotheldysfunktion

Impressum

224

OTC-Triptane

Die Einführung der „Triptane“ zur Behandlung akuter Migräneattacken im Jahr 1992 war der größte Fortschritt seit der 100 Jahre zuvor gemachten Entdeckung, dass Acetylsalicylsäure in der Behandlung der Migräne wirksam ist. Für viele Patienten bedeutete dies eine dramatische Wendung in ihrer langjährigen Leidensgeschichte. Triptane sind spezifische Agonisten an 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren. Sie vermitteln ihre pharmakologische Wirkung über eine Konstriktion dilatierter Arterien im Bereich der Dura und der Hirnbasis, über die Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP (Calcitonin gene-related peptide) und die Hemmung der Schmerztransmission im Nucleus caudalis, des Nervus trigeminus und im Thalamus [1]. Im Gegensatz zu den Mutterkornalkaloiden haben Triptane eine relativ vorhersehbare Pharmakokinetik und -dynamik und damit eine weitgehend vorhersehbare Wirksamkeit. Obwohl es auch unter Triptanen zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz kommen kann [2], sind anhaltende körperliche Schäden, wie sie bei dem Ergotismus zu sehen sind, hier nicht beschrieben worden [3]. Zunächst stand nur *Sumatriptan* (Imigran®) in einer oralen und subkutanen Anwendung zur Verfügung. In der Anfangsphase der Einführung kam es dann zu mehreren schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Herzinfarkt, Schlaganfällen und sogar Todesfällen, die fast alle durch eine Fehlanwendung von Sumatriptan-Präparaten zu erklären waren [4]. So wurden beispielsweise Patienten mit transienten ischämischen Attacken unter der fälschlichen Annahme von Migräne-Auren mit repetitiven Dosierungen von subkutanen Sumatriptan-Präparaten behandelt, was dann – ob kausal oder nicht – zu einem Posterior-Infarkt führte. Nachdem Ärzte wie Patienten mit den Kontraindikationen der Triptane, nämlich schwerwiegenden vaskulären Erkrankungen, vertraut waren, nahm die Zahl der Nebenwirkungsmeldungen dramatisch ab. Über viele Jahre betrachtet zeigt sich jetzt, dass Triptane extrem sichere Medikamente sind. Wahrscheinlich liegt insgesamt die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sogar unter der von Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika.

Dies führte dazu, das 2006 *Naratriptan* als erstes Triptan aus der Verschreibungspflicht in Deutschland entlassen wurde und seitdem als Formigran® OTC erhältlich ist. Um zu gewährleisten, dass die Anwendung sicher erfolgt, initiierte die Firma GlaxoSmithKline eine umfangreiche Kampagne bei Apothekern und pharmazeutisch-technischen Assistenten (PTA) und führte ein umfangreiches Schulungsprogramm durch, um dem Apothekenpersonal zu ermöglichen, Patienten mit Migräne zu identifizieren und gleichzeitig Patienten mit Kontraindikationen zu erkennen. Zur Vorbeugung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes wurde die Dosis von Formigran® auf 2 Tabletten pro Packung reduziert.

Nachdem nun über 2,2 Mio. Migräneattacken mit frei verkäuflichem Naratriptan behandelt wurden, ist es Zeit, eine Zwischenbilanz zu ziehen. Hier zeigt sich, dass der anfängliche Widerstand, insbesondere der Hausärzte, gegen die Entlassung von Naratriptan aus der Verschreibungspflicht unberechtigt war. Es gibt fast keine Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich kausal mit der Einnahme von Naratriptan verknüpfen lassen. Viele Patienten genießen es, dass sie sich jetzt nicht mehr in Wartezimmern von Ärzten aufhalten müssen, um ein Rezept für ein Triptan zu bekommen. Befragungen bei Apothekern zeigen auch, dass es nicht De-novo-Patienten sind, die in der Apotheke freiverkäufliches Naratriptan verlangen, sondern Patienten mit einer langjährigen Migräneanamnese, die genau wissen, dass Triptane bei ihnen wirksam sind.

Angesichts des guten Sicherheitsprofils von Naratriptan hat der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht in der Zwischenzeit auch für Sumatriptan 50 mg und Almotriptan 12,5 mg (Almogran®) die Entlassung aus der Verschreibungspflicht empfohlen; die Empfehlung wird erst durch Entscheidung des Bundesgesundheitsministeriums wirksam.

Der einzige Wermutstropfen für Patienten ist, dass OTC-Präparate von der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen sind. Die meisten Migräne-Patienten sind allerdings sehr wohl bereit, für eine wirksame Therapie in die eigene Tasche zu greifen und das Medikament selbst zu bezahlen. Der Geschichte der Triptane ist nach der überzeugenden Wirksamkeit jetzt hinzuzufügen, dass diese Substanzgruppe auch ein exzellentes Sicherheitsprofil hat.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Literatur

1. Goadsby PJ. 5-HT_{1B/1D} agonists in migraine: comparative pharmacology and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998;10:271–86.
2. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurology* 2004;3:475–83.
3. Andersson PG. Ergotism – the clinical picture. In: Diener HC, Wilkinson M (editors). *Drug-induced Headache*. Heidelberg, New-York: Springer, 1988:16–9.
4. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414–25.

Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

Melanie Henes, Sybille Lessmann-Bechle, Sven Becker und Barbara Lawrenz, Tübingen

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) ist eine der häufigsten Erkrankungen und Sterilitätsursachen bei prämenopausalen Frauen und stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und psychische Erkrankungen dar. Die aktuellen Diagnosekriterien beinhalten Oligo-/Amenorrhö, Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus und den sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien. Die genaue Ätiologie ist unklar, von entscheidender Bedeutung sind Hyperandrogenämie und Insulinresistenz.

Der wichtigste Aspekt bei der Therapie des PCOS ist die Gewichtsreduktion. Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch ist ein orales Kontrazeptivum, gegebenenfalls mit antiandrogener Komponente, Therapie der ersten Wahl. Falls erforderlich kann zusätzlich Cyproteronacetat eingenommen werden. Weitere, allerdings in Deutschland nicht zur Therapie der Hyperandrogenämie zugelassene Therapiealternativen sind Flutamid, Finasterid und Spironolacton. Zur Suppression der Androgenproduktion in der Nebennierenrinde kann Dexamethason eingesetzt werden. Bei Patientinnen ohne Kinderwunsch und mit nachgewiesener Insulinresistenz und Kontraindikationen gegen eine der genannten Therapien sowie bei PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch und Insulinresistenz ist eine Off-Label-Therapie mit Metformin möglich. Zur Ovulationsinduktion ist Clomifen Mittel der Wahl. Bei Clomifen-Resistenz muss auf eine Therapie mit follikelstimulierendem Hormon (FSH) übergegangen werden. Ein operativer Therapieansatz (laparoskopisches ovarielles Drilling) ist nur in seltenen Fällen indiziert und Erfolg versprechend. Neue Therapieansätze mit CSE-Hemmern oder Naltrexon sind noch in der Erprobungsphase.

Arzneimitteltherapie 2009;27:191-6.

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von 6 bis 10% eine der häufigsten Erkrankungen bei prämenopausalen Frauen [1] und die Hauptursache für Unfruchtbarkeit in dieser Population. Doch nicht nur die Sterilität, sondern auch die gegenüber gesunden Frauen bis zu dreifach erhöhten Abortraten stellen ein Problem dar [2]. Da Übergewicht in der Pathogenese des PCOS eine entscheidende Rolle spielt, muss aufgrund der steigenden Zahl an übergewichtigen Frauen mit einer weiteren Zunahme der Erkrankungshäufigkeit gerechnet werden. Eine wichtige Ursache ist die in unserer industrialisierten Gesellschaft häufige Kombination aus fettreicher Ernährung und Bewegungsmangel.

Das PCOS ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und psychische Erkrankungen (z. B. Depressionen) [3, 4]. Deshalb spielen Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität in der Therapie des PCOS eine besonders wichtige Rolle.

Klinik und Diagnosekriterien

Bereits 1721 erwähnte der italienische Arzt Antonio Vallisneri eine übergewichtige Patientin mit primärer Sterilität und polyzystischen Ovarien. Im Jahr 1935 beschrieben die

Ärzte Irving Stein und Michael Leventhal das kombinierte Auftreten der Symptome Übergewicht (Adipositas), männlicher Behaarungstyp (Hirsutismus), vergrößerte Eierstöcke mit vielen kleinen Eibläschen (polyzystische Ovarien) und Verlängerung des Menstruationszyklus auf über 35 Tage (Oligomenorrhö). Nach ihnen wurde die Erkrankung lange Zeit als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet.

Das National Institute of Health legte zu Beginn der 90er Jahre in einer Konsensus-Konferenz folgende Diagnosekriterien für das PCOS fest (beide Punkte müssen erfüllt sein):

- Oligo- oder Amenorrhö und
- Hyperandrogenämie (laborchemische Erhöhung der Androgene) oder Hyperandrogenismus (Auftreten von Virilisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Akne und Alopezie ohne laborchemisch nachweisbare Hyperandrogenämie) (In der Literatur wird häufig auch von einem laborchemischen und einem klinischen Hyperandrogenismus gesprochen.)

Die sogenannten Rotterdamkriterien, die 2003 bei einem Treffen der European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Repro-

Dr. med. Melanie Henes, Dr. med. Sybille Lessmann-Bechle, Priv.-Doz. Dr. med. Sven Becker, Dr. med. Barbara Lawrenz, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwer Straße 7, 72076 Tübingen, E-Mail: Melanie.Henes@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Diagnosekriterien des PCOS (nach der internationalen Konsensus-Konferenz in Rotterdam, 2003)

Oligo- und/oder Anovulation
Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen einer Androgenerhöhung
Polyzystische Ovarien

Mindestens 2 der 3 Kriterien müssen erfüllt und andere Ursachen (z. B. Cushing-Syndrom, Late-Onset-AGS [adrenogenitales Syndrom], androgenproduzierende Tumoren) ausgeschlossen sein

ductive Medicine (ASRM) vereinbart wurden, berücksichtigen zusätzlich den sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien [5] (Tab. 1). Beide Definitionen des PCOS setzen den Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen der Hypophyse, des Ovars und der Nebenniere (z. B. Late-Onset-AGS [adrenogenitales Syndrom], Cushing-Syndrom) voraus.

Pathogenese

Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist ungeklärt, ein familiärer Hintergrund wird angenommen. Eine Schlüsselrolle kommt den Androgenen und dem Insulin zu. Das metabolische Syndrom, die Kombination aus stammbetonter Adipositas, Dyslipoproteinämie, essenzieller Hypertonie und gestörter Glucosetoleranz, spielt in diesem Zusammenhang eine große Rolle, da es bei Frauen mit PCOS bis zu zweimal häufiger auftritt [6]. Etwa 25% der PCOS-Patientinnen sind übergewichtig, ungefähr 40% adipös [7]. Als metabolische Ursache findet die Insulinresistenz mit der damit verbundenen Hyperinsulinämie mehr und mehr Beachtung. Von den übergewichtigen Frauen mit PCOS haben etwa 50 bis 100%, von den normalgewichtigen ungefähr 22% eine Insulinresistenz [8].

Insulin hat einen potenten Effekt auf die körpereigene Androgenbildung. Zum einen stimuliert es direkt die Thekazellen des Ovars zur Androgensynthese [9], zum anderen unterdrückt es die Bildung von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in der Leber (Abb. 1). In der Folge nimmt der Anteil des freien, biologisch aktiven Androgens zu [10], wobei die Höhe des Androgenspiegels mit dem Ausmaß der Hyperinsulinämie korreliert. Mögliche klinische Zeichen

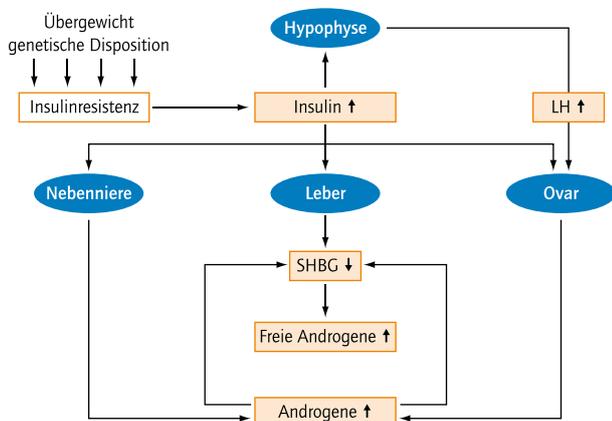


Abb. 1. Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie und Hyperandrogenämie [mod. nach 14]

LH: luteinisierendes Hormon; SHBG: sexualhormonbindendes Globulin



Abb. 2. Sonographische Darstellung eines polyzystischen Ovars. Das Ovar ist vergrößert und weist zahlreiche, randständig (perlschnurartig) angeordnete Follikel auf.

der vermehrten Androgenproduktion sind Virilisierungsscheinungen wie Hirsutismus, Akne und Alopezie.

Des Weiteren haben PCOS-Patientinnen häufig eine höhere Amplitude und pulsatile Frequenz der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Freisetzung und folglich einen höheren LH(luteinisierendes Hormon)-Serumspiegel [11]. Dies stimuliert wiederum die Thekazellen zur Androgensynthese (Abb. 1). Infolge der erhöhten Androgen- und LH-Spiegel und des relativ erniedrigten FSH(follikelstimulierendes Hormon)-Spiegels (LH/FSH-Quotient > 2) kommt es zur Ausbildung multipler kleiner Follikel. Die zahlreichen, meist randständig (perlschnurartig) angeordneten Follikel prägen das typische sonographische Bild des PCOS (Abb. 2). Die Follikel werden meist atretisch, die Weiterentwicklung zum dominanten Follikel ist gestört und die Ovulation bleibt aus. Folgen sind Zyklusstörungen wie Oligo- und Amenorrhö und primäre oder sekundäre Sterilität.

Als weiterer wichtiger Aspekt hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit PCOS eine bis zu dreifach höhere Abortrate aufweisen als gesunde Frauen [12]. Der Grund scheint die Kombination aus verschiedenen Faktoren wie erhöhtem LH-Spiegel, häufig vorhandenem Übergewicht, Hyperandrogenämie und Insulinresistenz zu sein. Erstaunlicherweise fanden sich bei PCOS-Patientinnen mit Schwangerschaftseintritt nach assistierter Reproduktion (ART) gegenüber Patientinnen ohne PCOS nach ART keine Unterschiede im Abortrisiko [13].

Therapie des PCOS

Die Therapie des PCOS orientiert sich an der Symptomatik und muss entsprechend individuell festgelegt werden. Zur Behandlung der reproduktiven und metabolischen Störungen sowie der kutanen Symptome gibt es verschiedene medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieansätze.

Als wichtigster und erster Schritt sollte eine Gewichtsreduktion mit Ernährungsumstellung angestrebt werden. Allein durch eine Gewichtsabnahme von 5% des Körpergewichts kann es zu einer Zyklusnormalisierung mit Ovulationen, Senkung der Androgenspiegel und spontanen Konzeptionen bei PCOS-Patientinnen kommen [14].

Des Weiteren ist die Aufnahme von *körperlicher Betätigung* zur Gewichtsoptimierung, aber auch zur Verbesserung der sonstigen Risikofaktoren, die mit einem PCOS vergesellschaftet sind, sehr wichtig. Durch Sport wird die Insulinsensitivität im Körper verbessert und der Insulinspiegel deutlich gesenkt. Wichtig ist eine langfristige Stabilisierung des Gewichts.

Die weiteren Therapiemaßnahmen richten sich danach, ob ein Kinderwunsch besteht oder nicht.

Therapie bei Patientinnen ohne Kinderwunsch

Zwei Dinge sind bei PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch zu beachten:

- Die dauerhaft unkontrollierte Stimulation des Endometriums durch Estrogene ohne adäquate Transformation bei anovulatorischen Zyklen kann zu einer Endometriumhyperplasie führen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom einhergeht [15].
- Klinische Befunde wie eine ausgeprägte Hyperandrogenämie oder eine metabolische Risikokonstellation stellen wegweisende Parameter zur Wahl der Therapiemethode bei PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch dar.

Orale Kontrazeptiva

Zum Schutz vor einer Endometriumhyperplasie und zur Herstellung eines „normalen“ endokrinologischen Milieus kann ein kombiniertes orales Kontrazeptivum, ein Ovulationshemmer, eingesetzt werden. Dies ist heute – nach Ausschluss von Kontraindikationen – die Therapie der Wahl. Durch Ovulationshemmer werden die klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie (Akne, Seborrhö und Hirsutismus) effektiv verbessert. Kontrazeptiva wirken v. a. über die Gestagenkomponente, unterstützt durch die Estrogenkomponente, hemmend auf die hypophysäre Hormonproduktion, wodurch es zur Suppression der ovariellen Steroidsynthese kommt. Außerdem wird durch Ovulationshemmer die Bildung von SHBG in der Leber stimuliert und dadurch der Anteil der freien, biologisch aktiven Androgene im Blut verringert. Durch die Auswahl eines Gestagens mit antiandrogener Wirkung, das die 5 α -Reductase hemmt und den Steroidhormonrezeptor blockiert, kann die antiandrogene Wirkung deutlich optimiert werden. Häufig in oralen Kontrazeptiva oder bei Hormonersatztherapien zum Einsatz kommende Gestagene sind (geordnet nach abnehmender Potenz der antiandrogenen Wirkung):

- Cyproteronacetat (z. B. in Diane 35[®], Bella Hexal 35[®])
- Dienogest (z. B. in Valette[®], Lafamme[®])
- Drospirenon (z. B. in Yasminelle[®], Petibelle[®], Angeliq[®])
- Chlormadinonacetat (z. B. in Balanca[®], Belara[®], Neo-Eunomin[®])

Als eines der neuesten antiandrogenen Kontrazeptiva sei hier noch auf Yaz[®] verwiesen. Es enthält das Gestagen Drospirenon in Kombination mit einer niedrigen Ethinylestradiol-Dosierung und ist in Europa der erste Ovulationshemmer mit einem neuen Einnahmeschema: Über 24 Tage werden Tabletten mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination eingenommen, anschließend folgt über 4 Tage die Einnahme von Placebo, so dass keine „Pillenpause“ gemacht werden muss. Einen Vorteil stellt die Verringerung des prämenstruellen Syndroms dar [16].

Bei der Wahl des Kontrazeptivums müssen die individuelle klinische Symptomatik und auch eventuell bestehende Kontraindikationen beachtet werden. So kann bei milder Hyperandrogenämie ein weniger potentes Gestagen gewählt werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Abnahme der Libido) kann auf ein schwächeres antiandrogenes Gestagen umgestiegen werden. Es ist wichtig, die Patientin darüber zu informieren, dass eine Reduzierung der Akne oder Verbesserung des Hirsutismus erst nach einer Behandlungsdauer von 3 bis 6 Monaten erwartet werden kann.

Ein Therapieansatz bei Kontraindikationen gegen eine Estrogeneinnahme ist die kontinuierliche Gabe eines Gestagen-Monopräparats. Lediglich Cerazette[®] beeinflusst aufgrund der ovulationshemmenden Dosis die hypophysäre Achse und damit die Hyperandrogenämie. Niedrig dosierte Gestagen-Monopräparate (z. B. Mini 28[®]) haben diesen Effekt nicht. Sie schützen jedoch vor einer Endometriumhyperplasie.

Antiandrogene Gestagene

Persistiert der Hirsutismus trotz Therapie mit einem oralen antiandrogenen Kontrazeptivum, so kann zusätzlich ein Antiandrogen, beispielsweise das Gestagen Cyproteronacetat, als Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum zum Einsatz kommen [17]. Die Medikation sollte eine Dauer von einem Jahr nicht übersteigen. Während im potentesten antiandrogenen Kontrazeptivum 2 mg Cyproteronacetat enthalten sind, enthalten die Antiandrogene 10 bis 50 mg Cyproteronacetat. Nebenwirkungen wie Libidoverlust, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und Metrorrhagien können sehr ausgeprägt sein. Bei Einnahme einer solchen Substanz muss auf eine wirksame Verhütung geachtet werden. Folgende Präparate sind zu nennen:

- Androcur[®] 10 mg, Androcur[®] 50 mg
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg
- Virilit[®]

Weitere Antiandrogene

Bei Flutamid handelt es sich um einen Androgenrezeptorblocker, der die Androgenaufnahme in die Zelle hemmt. Die antiandrogene Wirksamkeit wird als sehr gut beschrieben. Weniger effektiv ist die Medikation mit Finasterid, einem 5 α -Reductasehemmer [18]. Es wirkt antiandrogen, indem es die Umwandlung von Testosteron durch die 5 α -Reductase in das biologisch potentere 5 α -Dihydrotestosteron verhindert. Ein großes Problem sowohl von Finasterid als auch von Flutamid ist die Teratogenität. Beide Medikamente sind in Deutschland nicht für die Behandlung der klinischen Erscheinungsformen der Hyperandrogenämie zugelassen.

Spirolacton

Spirolacton, ein Aldosteronantagonist mit antiandrogener Wirkung, hemmt die adrenale und ovarielle Bildung von Androgenen, bindet am Androgenrezeptor, wirkt als Hemmer der 5 α -Reductase und induziert die Bildung von SHBG in der Leber. Spirolacton zeigt eine effiziente Wirkung gegenüber Virilisierungserscheinungen, jedoch sollte es bei der Behandlung von PCOS-Patientinnen zur Verbesserung der metabolischen Situation mit einem anderen Medikament kombiniert werden [19]. In Deutschland ist Spi-

ronolacton zur Behandlung von Hyperandrogenämie und Hyperandrogenismus derzeit nicht zugelassen.

Dexamethason

Eine weitere Therapiealternative stellt die Suppression der vermehrten Androgenproduktion in der Nebennierenrinde durch die Gabe von Dexamethason mit einer Dosierung von 0,5 mg pro Tag dar. Dies ist eine effektive und zugelassene Therapie einer Hyperandrogenämie im Rahmen eines Late-Onset-AGS. Eine fortwährende Suppression der Nebennierenrinde konnte jedoch keine beständige Ovulationsauslösung bei PCOS-Patientinnen zeigen [20]. Demgegenüber stehen die Nebenwirkungen einer Glucocorticoid-Therapie (verminderte Glucosetoleranz, Gewichtszunahme, Hypercholesterolämie, Hypertriglyzeridämie, Blutdruckerhöhung, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thrombose-risikos). Diese sind gerade bei PCOS-Patientinnen mit Übergewicht und/oder Insulinresistenz nicht erwünscht.

Metformin

Das normalerweise bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzte Metformin wird immer häufiger auch zur Zyklusregulierung bei anovulatorischen Zyklen und zur Senkung der Androgenspiegel angewendet [21]. Bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen ohne Kinderwunsch, bei denen Kontraindikationen gegen eine orale Antikonzeption (z.B. Thrombophilie) vorliegen und eine Insulinresistenz nachgewiesen ist, stellt Metformin eine Therapiealternative dar. Allerdings ist es für die Therapie des PCOS nicht zugelassen („Off-Label-Use“). Metformin führt über eine Erhöhung der Insulinsensitivität mit nachfolgender Senkung des Blutglucosespiegels (durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse und Verbesserung der Glucoseverwertung im peripheren Gewebe) zu einer Abnahme der Insulinfreisetzung. Infolgedessen sinken der erhöhte LH-Spiegel, das Gesamttestosteron, die freien Androgene, das Androstendion, das Dihydroepiandrosteron und der freie Androgen-Index. Außerdem begünstigt Metformin die Bildung von FSH und SHBG. Metformin hat zudem einen appetitsenkenden Effekt, was sich positiv auf das Ziel der Gewichtsreduktion auswirken kann. Die Kontraindikationen für die Einnahme von Metformin sind in **Tabelle 2** angegeben.

Therapie bei Patientinnen mit Kinderwunsch

Metformin

Ein bestehender Kinderwunsch bei Vorliegen eines PCOS ist ebenfalls eine Off-Label-Indikation für eine Therapie mit Metformin. Die Patientinnen müssen sorgsam darüber aufgeklärt werden, dass das Medikament nicht für diese Indikation zugelassen ist und es sich um einen individuellen Heilversuch handelt.

Trotz einer Verbesserung der Stoffwechsellage und Ovulationsinduktion (s.o.) zeigen neuere Daten keine Zunahme der Schwangerschaftsraten und Lebendgeburten bei einer Monotherapie mit Metformin [22]. Durch eine präkonzeptionelle Therapie mit Metformin konnte keine Reduktion des Abort-Risikos erreicht werden [25]. Allerdings gibt es inzwischen einige Daten, die zeigen, dass eine Metformin-

Tab. 2. Kontraindikationen für die Einnahme von Metformin

Diabetische Ketoacidose, diabetisches Präkoma
Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min)
Akute Zustände, die zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können (z. B. Dehydratation, schwere Infektion, Schock)
Erkrankungen, die zur Gewebehypoxie führen können (z. B. kardiale/respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock)
Leberinsuffizienz
Alkoholismus und akute Alkoholintoxikation
i. v.-Applikation jodhaltiger Kontrastmittel
Überempfindlichkeit gegen Metforminhydrochlorid
Stillzeit

Therapie während der Schwangerschaft zu einer Reduktion der Abortrate führt [23, 24].

Aufgrund der bislang noch kleinen Fallzahlen sowie der strengen Indikationsstellung für Metformin in der Schwangerschaft gibt es aktuell noch keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von Metformin bei schwangeren PCOS-Patientinnen, so dass die Medikation nach Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden sollte. Eine Ausnahme stellt die Betreuung in Studien dar. Aktuell laufen zwei Studien an der Norwegian University of Science and Technology, die den Effekt der Metformin-Therapie in der Schwangerschaft an größeren Fallzahlen genau untersuchen. Die Ergebnisse stehen derzeit noch aus.

Clomifen

Eine Stimulationsbehandlung mit Clomifen ist die Therapie der Wahl zur Ovulationsinduktion bei PCOS-Patientinnen. Clomifen ist ein Antiestrogen, das durch Blockade der Estrogenrezeptoren im Hypothalamus den negativen Rückkopplungseffekt der Estrogene aufhebt. In der Folge wird vermehrt Gonadoliberin freigesetzt, was zu einer erhöhten Gonadotropinausschüttung führt. Clomifen wird in einer Dosierung von 50 mg bis maximal 150 mg/Tag über 5 Tage verabreicht. Die Einnahme wird bevorzugt am 3., 4. oder 5. Zyklustag begonnen. Unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die antiestrogene Wirkung an Endometrium und Zervixschleim. Diese Effekte nehmen bei Dosiserhöhungen zu [26]. Bei einer früheren Einnahme im Zyklus scheint die antiestrogene Wirkung weniger ausgeprägt zu sein. Nach etwa 6 Zyklen ist mit einer Geburtenrate von lediglich 40 bis 50% zu rechnen [27], obwohl eine Ovulationsinduktion bei 70 bis 85% der PCOS-Patientinnen erreicht wird [28]. Diese Diskrepanz scheint auf den antiestrogenen Effekt des Clomifens an Endometrium und Zervixschleim zurückzuführen zu sein. Ein Ultraschallmonitoring des Clomifen-stimulierten Zyklus ist obligat:

- zum Ausschluss eines polyfollikulären Wachstums mit dem Risiko einer höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft
- zur Bestimmung von Follikelwachstum und Endometriumdicke, um den Zeitpunkt der Ovulationsinduktion und des Geschlechtsverkehrs festlegen zu können.

Neben der Verwendung von Clomifen bei der normalgewichtigen Frau ohne Insulinresistenz zur Unterstützung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Follikelreifung ist der Arzneistoff auch bei PCOS-Patientinnen mit nachgewiesener Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, die auf einen Therapieversuch mit Metformin nicht angesprochen haben, der nächste Therapieschritt. Eine weitere Einsatzmöglichkeit für Clomifen ist die ältere PCOS-Patientin mit reduzierter ovarieller Reserve, bei der eine Metformin-Therapie und die Veränderung der Lebensgewohnheiten zu viel Zeit in Anspruch nehmen würden. Kommt es nach Clomifen-Gabe – selbst nach Dosiserhöhung – nicht zur Follikelreifung („Clomifen-Resistenz“) oder wird trotz adäquaten Ansprechens nach 3 bis 6 Zyklen Clomifen-Einnahme keine Schwangerschaft erzielt, so sollte auf eine andere Therapie übergegangen werden.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Bei Clomifen-Resistenz sind Gonadotropine die Therapie der Wahl zur ovariellen Stimulation. Da PCOS-Patientinnen viele stimulierbarer Follikel besitzen, besteht ein erhöhtes Risiko einer ovariellen Überstimulation (Vergrößerung der Ovarien durch Reifung zahlreicher Follikel ohne die normalerweise übliche Dominanz eines Follikels; in schweren Fällen auch u. a. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Aszites, Pleuraergüsse, Hydrothorax, Hämokonzentration). Daher sollte die FSH-Stimulation bei PCOS-Patientinnen mit niedrigeren Dosierungen gestartet werden. Meist beginnt man mit einer Dosis von 30 bis 50 I.E./Tag. Tritt keine ovarielle Antwort ein, so kann nach 10 bis 14 Tagen die Dosis um 50 % erhöht werden („Step-up“). In Studien, die solche Step-up-Protokolle verwendeten, traten wenige Überstimulationssyndrome auf und es konnten gute Schwangerschaftsraten von bis zu 53 % nach 6 Zyklen erzielt werden.

Demgegenüber gibt es auch die Step-down-Protokolle, deren FSH-Dosierung sich am physiologischen Ablauf der Follikelphase im Körper orientiert. Zur Follikelrekrutierung werden Dosen bis zu 150 I.E. FSH/Tag verabreicht. Im weiteren Verlauf wird die Dosis reduziert, so dass nur die Follikel mit der größten FSH-Sensitivität weiterreifen können. Während die Schwangerschaftsraten vergleichbar mit denen bei den Step-up-Protokollen waren, zeigten sich in manchen Studien bei den Step-down-Protokollen niedrigere Raten an Komplikationen (z. B. Überstimulation) [29]. Bislang liegen jedoch zu den Step-down-Protokollen noch weniger Erfahrungen vor als zu den Step-up-Protokollen. Die Entscheidung, nach welchem Protokoll man vorgeht, muss individuell getroffen werden.

Auch die Stimulation mit FSH muss aus den bereits im Abschnitt zur Stimulationsbehandlung mit Clomifen aufgeführten Gründen sonographisch kontrolliert werden. Eine Stimulation mit FSH kann sich bei PCOS-Patientinnen als sehr schwierig erweisen. Lässt sich nur ein polyfollikuläres Wachstum erreichen, kann als Ultima Ratio eine In-vitro-Fertilisation (IVF) notwendig sein. Bei der Stimulation bei Maßnahmen der ART haben PCOS-Patientinnen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms. Die Schwangerschaftsraten scheinen vergleichbar mit denen anderer ART-Patientinnen zu sein.

Operative Therapie

Im Rahmen eines operativen Therapieansatzes, dem *laparoskopischen ovariellen Drilling (LOD)*, werden mittels Strom etwa

15 bis 20 „Löcher“ in die Rinde des Ovars gestanzt. Dadurch kommt es zu einer Reduktion des ovariellen Stromas sowie des Kortex und damit zu einer Reduktion der Hyperandrogenämie und des LH-Spiegels. Dies kann als eine Therapiealternative bei Clomifen-resistenten PCOS-Patientinnen oder bei Patientinnen, bei denen häufige Ultraschallkontrollen nicht durchführbar sind, angesehen werden. Allerdings besteht hier die Gefahr der postoperativen Adhäsionsbildung, die ihrerseits Ursache einer Sterilität sein kann.

Neue Therapieansätze

Als neuere Therapieansätze sind die *CSE-Hemmer (Statine)* zu nennen, die durch Hemmung der HMG-CoA-Reductase vor allem die Dyslipoproteinämie, aber auch die Hyperandrogenämie und die Hyperinsulinämie beeinflussen. Aktuell laufen mehrere Studien zur Effektivität und Sicherheit dieser Therapie.

Ein weiterer interessanter Therapieansatz ist der Einsatz des Opioid-Rezeptorantagonisten *Naltrexon* bei Clomifen-resistenten Patientinnen. Hier zeigte sich eine Reduktion des Body-Mass-Index (BMI), des Insulinspiegels, des LH-Serumlevels und der Hyperandrogenämie. Vor allem in Verbindung mit Clomifen konnten zahlreiche Schwangerschaften erfolgreich ausgetragen werden [30]. Auch hier stehen prospektiv randomisierte Daten aus.

Therapy of the polycystic ovary syndrome (PCOS)

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most frequent diseases and cause of sterility in pre-menopausal women. Additionally it is a risk factor for cardiovascular and mental diseases as well as for diabetes. The recent criteria for diagnosis are oligo-amenorrhoea, hyperandrogenemia, hyperandrogenism, and sonographic verification of polycystic ovaries. The definite etiology remains unclear, though hyperandrogenism and resistance to insulin appear to be important causative factors. The most important therapeutic approach is weight reduction. For women not desirous of childbearing, oral contraceptive therapy, if necessary including an antiandrogenic component, is the first choice. For persistent hyperandrogenism an additional antiandrogenic gestagene treatment with cyproterone acetate can be used. Therapy alternatives are the androgen receptor antagonist flutamide, the 5 α -reductase antagonist finasteride and the aldosterone antagonist spironolactone. Dexamethasone can be used to suppress the hyperandrogenemia of the adrenal cortex. For PCOS patients desirous of pregnancy and documented insulin resistance as well as for patients with contraindications to the above mentioned treatments, metformin as an off label therapy is a promising option. For induction of ovulation, stimulation with clomifene should be used. If clomifene does not lead to follicular maturation, follicle stimulating hormone (FSH) is indicated. New therapeutic approaches with statins and naltrexone are currently being studied closely.

Keywords: PCO-Syndrome, metformin, ovulation-induction, clomifene

Literatur

1. Stroh C, Hohmann U, Lehnert H, Manger T. PCO syndrome – is it an indication for bariatric surgery? *Zentralbl Chir* 2008;133:608–10.
2. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000;90:1452–4.
3. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5711–6.
4. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in woman with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human Reprod Update* 2008;14:15–25.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.
6. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929–35.

7. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–9.
8. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of the two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487–91.
9. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075–9.
10. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83–9.
11. Burger CW, Korsen T, van Kessel H, van Dop PA, et al. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1126–32.
12. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000;90:1452–4.
13. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13–21.
14. Heutling D, Schulz H, Randeca H, et al. Das polyzystische Ovarsyndrom. Prototyp eines kardiometabolischen Syndroms. *Internist* 2007;48:144–53.
15. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403–7.
16. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008;53(Suppl 9):729–41.
17. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:221–34.
18. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:231–4.
19. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89–94.
20. Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES, Hines GA, et al. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:946–50.
21. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:47–54.
22. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Uses of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:959–68.
23. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2007;90:727–30.
24. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524–9.
25. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2008, 18 Oct. [E-pub ahead of print].
26. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Falbo A, et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. *Hum Reprod* 2006;21:2823–9.
27. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003;18:2357–62.
28. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853–61.
29. van Santbrink EJ, Donderwinkel PF, van Dessel TJ, Fauser BC. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995;10:1048–53.
30. Ahmed MI, Duleba AJ, El Shahat, Ibrahim ME, et al. Naltrexone treatment in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:2564–9.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum PCOS ist falsch?

- A Die Prävalenz beträgt bei prämenopausalen Frauen 6 bis 10%.
- B Es geht mit einer im Vergleich zu gesunden Frauen dreifach erhöhten Abortrate einher.
- C Es ist die dritthäufigste Ursache für Sterilität bei prämenopausalen Frauen.
- D Aufgrund der steigenden Zahl an übergewichtigen Frauen muss mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit gerechnet werden.

2. PCOS ist ein Risikofaktor für

- A Magenkarzinom
- B Diabetes mellitus Typ 1
- C Mammakarzinom
- D kardiovaskuläre Erkrankungen

3. Welcher Befund gehört nicht zu den 2003 in Rotterdam festgelegten PCOS-Diagnosekriterien?

- A Anovulation
- B Adipositas
- C Polyzystische Ovarien
- D Hyperandrogenämie

4. Kein klinisches Zeichen eines PCOS ist:

- A Sterilität
- B Hirsutismus
- C Oligo- oder Amenorrhö
- D rezidivierender Harnwegsinfekt

5. PCOS-Ätiopathogenese: Welche Aussage ist richtig?

- A Sie ist inzwischen vollständig aufgeklärt.
- B Das metabolische Syndrom ist für die Pathogenese des PCOS von untergeordneter Bedeutung.
- C Etwa 55 % der Patientinnen mit PCOS sind adipös.
- D Ungefähr 22 % der normalgewichtigen Patientinnen mit PCOS haben eine Insulinresistenz.

6. Welche Aussage zur Pathogenese des PCOS trifft nicht zu?

- A Insulin stimuliert die Thekazellen des Ovars zur Androgensynthese.
- B Insulin bewirkt durch Unterdrückung der Bildung von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) eine Zunahme des Anteils an freien Androgenen.
- C Ein LH/FSH-Quotient < 2 ist typisch für PCOS.
- D Eine vermehrte Gonadotropin-Releasinghormon-Freisetzung ist häufig.

7. Therapie des PCOS: Welche Aussage ist richtig?

- A Alle Patientinnen sollten nach einem einheitlichen Schema therapiert werden.

- B Gewichtsreduktion ist von untergeordneter Bedeutung.
- C Körperliche Aktivität geht mit einem Anstieg des Insulinspiegels einher.
- D Eine Gewichtsabnahme von 5 % des Körpergewichts kann bereits eine Zyklusnormalisierung zur Folge haben.

8. Welche Aussage zur Therapie bei Patientinnen ohne Kinderwunsch ist falsch? Ovulationshemmer

- A sind – nach Ausschluss von Kontraindikationen – Mittel der Wahl
- B führen bereits nach 1 bis 2 Monaten zu einer deutlichen Verbesserung von Akne und Hirsutismus
- C supprimieren über eine Hemmung der hypophysären Hormonproduktion die ovarielle Steroidsynthese
- D schützen vor einer Hyperplasie des Endometriums

9. Therapie des PCOS: Welche Aussage ist falsch?

- A Flutamid ist aufgrund seiner 5α -Reductase-hemmenden Wirkung zur Behandlung des PCOS geeignet.
- B Bei persistierendem Hirsutismus unter ausreichend langer Gabe eines antiandrogenen Ovulationshemmers kann zusätzlich ein Antiandrogen verabreicht werden.
- C Metformin ist eine Off-Label-Therapiealternative bei übergewichtigen Patientinnen ohne Kinderwunsch und mit Kontraindikationen gegen orale Kontrazeptiva.
- D Metformin begünstigt die Bildung von SHBG.

10. Therapie von PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch – welche Aussage ist richtig?

- A Es besteht keine Indikation für den „Off-Label-Use“ von Metformin.
- B Das laparoskopische ovarielle Drilling sollte aufgrund seiner hohen Erfolgsraten der medikamentösen Therapie vorgezogen werden.
- C Eine Stimulationsbehandlung mit Clomifen ist Therapie der Wahl zur Ovulationsinduktion.
- D Der Einsatz von follikelstimulierendem Hormon (FSH) ist bei Clomifen-Resistenz kontraindiziert.

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

Lösungen aus Heft 3/2009 (Nachtrag aus Heft 5):

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

Lösungen aus Heft 4/2009:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)

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. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

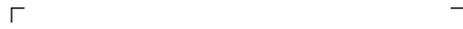
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juni 2009 bis
15. Juli 2009)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Juli 2009 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

Stoffwechselführung und -kontrolle bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

Christoph Hasslacher, Heidelberg

Die renale und die Lebensprognose des Patienten mit Diabetes mellitus mit Nephropathie können in allen Stadien des Nephropathieverlaufs durch eine gute Stoffwechselführung positiv beeinflusst werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist das Erreichen dieses Ziels vor allem durch die veränderte Pharmakokinetik der blutzuckersenkenden Substanzen erschwert. Orale Antidiabetika, die unverändert über die Nieren ausgeschieden werden oder bei deren Abbau renal eliminierbare Stoffwechsel-aktive Metaboliten entstehen, sind bei Niereninsuffizienz kontraindiziert (z. B. Biguanide) oder müssen in der Dosis angepasst werden (Glibenclamid, Glimepirid, Nateglinid). Von den Insulinsekretion-stimulierenden Substanzen sind nur Gliquidon und Repaglinid bis zu einer Creatinin-Clearance von etwa 30 ml/min unproblematisch. Andere Substanzen sind wegen ihres bekannten Nebenwirkungsprofils oder mangels Studienlage bei dieser Patientengruppe ungeeignet (Acarbose, Miglitol, Glitazone). Um eine gute Stoffwechseleinstellung auch bei nachlassender Nierenfunktion zu erreichen, sollte frühzeitig auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Die Dosisfindung kann bei Niereninsuffizienz durch Änderung der Insulinresistenzlage und den veränderten Insulinabbau erschwert sein. Durch vorsichtige Dosierung und engmaschige Blutzuckerkontrolle sind jedoch Hypoglykämien zu vermeiden. Der HbA_{1c}-Wert als Kontrollparameter der Stoffwechseleinstellung kann durch Carbamylierung oder Änderung des Lebenszyklus der Erythrozyten bei Niereninsuffizienz verfälscht werden. Durch Verwendung immunologischer Testverfahren kann dieses Problem umgangen werden. Inwieweit eine veränderte Erythrozyten-Lebensdauer praktische Bedeutung für die HbA_{1c}-Aussage hat, wird noch untersucht.

Arzneimitteltherapie 2009;27:199–205.

Die diabetische Nephropathie ist heute in den Industrienationen die häufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie mit nach wie vor sehr ungünstiger Prognose. So beträgt das 5-Jahres-Überleben eines dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus nur etwa 20% und liegt damit gleich hoch wie die Lebenserwartung bei Vorliegen eines gastrointestinalen Tumors.

Die Entwicklung der diabetischen Nephropathie bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz durchläuft verschiedene Stadien, die zum einen durch die Nierenfunktionsparameter Creatinin-Clearance und Proteinurie, zum anderen durch das Auftreten von weiteren Begleiterkrankungen charakterisiert sind (Tab. 1). Der Verlauf wird durch zahlreiche Faktoren moduliert, von denen die meisten einer therapeutischen Intervention zugänglich sind (Abb. 1). Daraus lässt sich ableiten, dass eine therapeutische Intervention bei diabetischer Nephropathie immer multifaktoriell ausgerichtet sein sollte, um erfolgreich zu sein [1]. In der vorliegenden Übersicht soll jedoch nur auf die Rolle der *Stoffwechseleinstellung* eingegangen werden.

Für die Primärprävention ist die überragende Bedeutung der normnahen Stoffwechselführung durch zahlreiche Studien belegt [2]. Aber auch nach Auftreten einer Nephropathie (= Vorliegen einer Proteinurie und/oder Nierenfunktionseinschränkung) stellt die Stoffwechselführung einen

wesentlichen Faktor zur Vermeidung oder Verzögerung der Progression dar.

Einfluss der Stoffwechseleinstellung auf die Nephropathieprogression

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse von Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 mit Mikroalbuminurie unter intensivierter oder konventioneller Insulinbehandlung [3–6]. Es wird deutlich, dass in allen Studien die Patienten mit intensivierter Insulintherapie bei signifikant besseren HbA_{1c}-Werten eine niedrigere Progressionsrate aufwiesen als die Patienten mit schlechter Stoffwechseleinstellung. Diese Befunde wurden kürzlich durch die ADVANCE-Studie (Action in diabetes and vascular disease) und eine Nachbeobachtung der UKPDS-Studie (United Kingdom prospective diabetes study) bestätigt [7, 8]. Auch bei Patienten mit weiter fortgeschrittenem Nephropathiestadium bleibt der Einfluss der Stoffwechselführung offensichtlich. In einer italienischen Studie wurde nachge-

Prof. Dr. med. Christoph Hasslacher, Diabetesinstitut Heidelberg, c/o St. Josefskrankenhaus, Landhausstr. 25, 69115 Heidelberg, E-Mail: C.Hasslacher@st.josefskrankenhaus.de

Tab. 1. Stadien der diabetischen Nephropathie

Stadium/Beschreibung	Albuminausscheidung [mg/l]	Creatinin-Clearance [ml/min]	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			Serumcreatinin im Normbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie
1a Mikroalbuminurie	20-200	>90	
1b Makroalbuminurie	>200		Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz			Serumcreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung
2 Leichtgradig	>200	60-89	
3 Mäßiggradig		30-59	Rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
4 Hochgradig		15-29	Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
5 Terminal	Abnehmend	<15	

KHK: koronare Herzkrankheit; AVK: arterielle Verschlusskrankheit

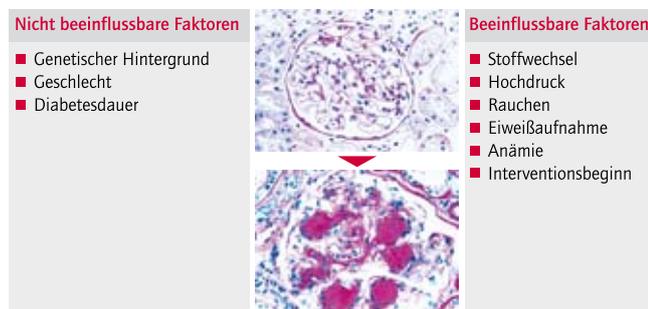


Abb. 1. Einflussfaktoren der Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie; histologisches Präparat: Normalbefund eines Glomerulus (oben), noduläre Glomerulosklerose (unten)

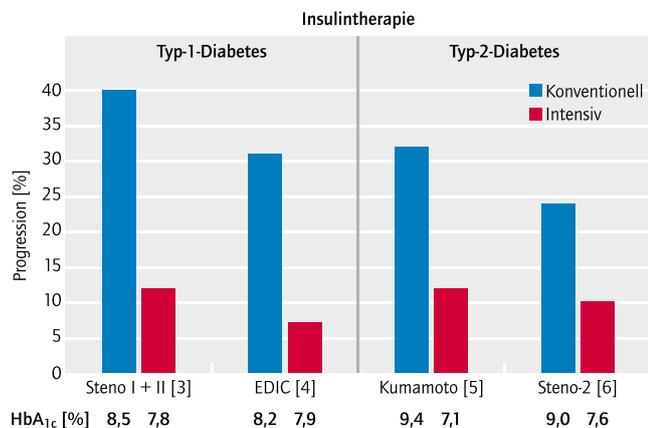


Abb. 2. Qualität der Stoffwechselkontrolle (Grad der Insulintherapie) und Progression der Nephropathie (von der Mikro- zur Makroalbuminurie)

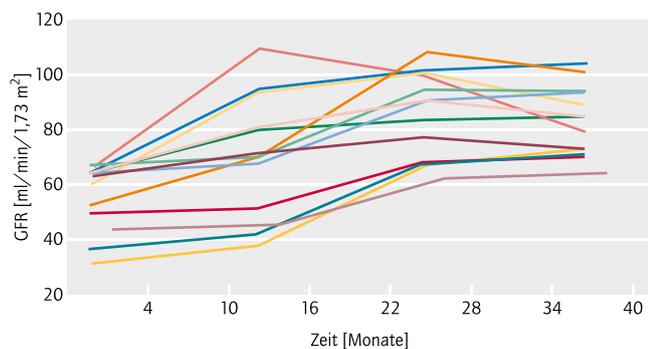


Abb. 3. Verlauf der Nephropathie bei proteinurischen Typ-1-Diabetikern unter multifaktorieller Intervention (Einzelverläufe) [nach 9] GFR: glomeruläre Filtrationsrate

wiesen, dass eine intensiviertere multifaktorielle Therapie mit normnaher Stoffwechseleinstellung (mittlerer HbA_{1c}-Wert ≤6,5%), intensivierter Blutdrucktherapie mit ACE-Hemmern und anderen Substanzen (mittlerer Blutdruck 120/75 mm Hg) und Normalisierung der Eiweißzufuhr (0,8–1,0 g/kg Körpergewicht/Tag) auch zu einer Verbesserung der bereits eingeschränkten Nierenfunktion führen kann [9]. Wie **Abbildung 3** zeigt, stieg nach dreijähriger Therapie die Creatinin-Clearance von im Mittel 58 auf 84 ml/min. Der positive Einfluss einer guten Stoffwechselführung blieb auch nach Dialysebeginn erhalten: Die Lebenserwartung von Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung bei Dialysebeginn lag deutlich höher als bei Patienten mit schlechterer Einstellung [10, 11].

Nach Warram et al. [12] gilt in der Sekundärprävention eine andere Beziehung zwischen HbA_{1c}-Wert und Progressionsrisiko als in der Primärprävention: so stieg das Progressionsrisiko bei einem HbA_{1c}-Wert zwischen 6 und 8,5% fast exponentiell und blieb bei weiterer Zunahme des HbA_{1c}-Werts praktisch konstant. Daraus ist zu schließen, dass nur bei einer Senkung des HbA_{1c}-Werts in einen Bereich <7% ein positiver Effekt von der Stoffwechseleinstellung auf die Nephropathieprogression zu erwarten ist.

Praktische Aspekte der Stoffwechseltherapie

Die Forderungen nach einer guten Stoffwechselkontrolle auch bei eingeschränkter Nierenfunktion sind in der täglichen Praxis nicht einfach umzusetzen. Verschiedene Faktoren sind bei nachlassender Nierenfunktion, also einem Absinken der Creatinin-Clearance unter 90 ml/min, zu berücksichtigen:

- Änderung der Pharmakokinetik der blutzuckersenkenden Substanzen,
- Änderung der Insulinresistenzlage und
- Störung der Gegenregulation bei Hypoglykämien.

Diese Besonderheiten führen in der Praxis dazu, dass Diabetiker mit Niereninsuffizienz in Bezug auf den Stoffwechsel oft schlechter eingestellt sind als Patienten ohne Nephropathie. Insbesondere schwere Hypoglykämien mit protrahiertem Verlauf wurden beschrieben [13, 14]. Um eine sachgemäße antidiabetische Therapie bei niereninsuffizienten Diabetikern durchführen zu können, müssen neben der

aktuellen Nierenfunktion die pharmakokinetischen Besonderheiten der einzelnen Antidiabetika bekannt sein.

Orale Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Alpha-Glucosidasehemmer

Die Vertreter dieser Substanzgruppe, Acarbose und Miglitol, hemmen die intestinale Spaltung von Oligo- in Monosaccharide und verlangsamen so die Resorption von Kohlenhydraten. Beide Substanzen werden unterschiedlich absorbiert und metabolisiert.

Acarbose wird weitestgehend durch Verdauungsenzyme und Darmbakterien abgebaut und nur in geringem Maße enteral resorbiert (1–2% der oral gegebenen Dosis). Die im Darm entstehenden Metaboliten, die zum Teil noch biologisch aktiv sind, werden jedoch zu einem größeren Prozentsatz (35%) aufgenommen. Resorbierte Acarbose und Metaboliten werden beim Gesunden mit einer Plasmahalbwertszeit von 2 Stunden rasch und vollständig über die Nieren ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist jedoch mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substanzen zu rechnen. Da nur wenige Informationen zur längerfristigen Einnahme von Acarbose bei niereninsuffizienten Patienten vorliegen, ist die klinische Bedeutung dieses Befunds offen. Der Einsatz von Acarbose wird daher bei nachlassender Nierenfunktion derzeit nicht oder allenfalls in reduzierter Dosis empfohlen. Entsprechend der Fachinformation ist bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <25 ml/min die Substanz kontraindiziert.

Miglitol wird in höherem Maße (>50%) systemisch aufgenommen, die Bindung an Plasmaproteine ist äußerst gering. Miglitol wird weder im Darm noch nach Resorption metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden (Plasmahalbwertszeit 0,5–1,8 Stunden). Die biliäre Exkretion von Miglitol ist minimal (1%), so dass die Gesamt-Clearance der Substanz der glomerulären Filtrationsrate entspricht. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz kumuliert Miglitol. Die klinische Bedeutung ist mangels Studien bei diesem speziellen Patientenkollektiv ebenfalls unklar. Als Kontraindikation ist in der Fachinformation eine Creatinin-Clearance <25 ml/min festgelegt.

Abgesehen von der spärlichen Studienlage scheint der Einsatz von Alpha-Glucosidasehemmern auch wegen des bekannten Nebenwirkungspotenzials (Flatulenz, Diarrhö) bei einer Patientengruppe, die in der Regel mit zahlreichen Substanzen behandelt wird, eher ungeeignet.

Metformin

Metformin ist erste Wahl zur Behandlung des übergewichtigen Typ-2-Diabetikers. Seine Hauptwirkung besteht in der Hemmung der hepatischen Gluconeogenese. Metformin wird nach oraler Gabe bei gesunden Probanden zu 50 bis 60% resorbiert. Die Substanz weist keine Proteinbindung auf und wird nicht hepatisch metabolisiert, sondern in unveränderter Form renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz kumuliert Metformin mit dem Risiko einer Laktazidose [15, 16]. Das Risiko der Laktazidose er-

scheint nach Schätzungen zwar relativ gering (0,03 Fälle je 1 000 Patientenjahre), die Letalität dieser Komplikation ist mit 30 bis 50% jedoch hoch. Deshalb ist Metformin ab einer eGFR <60 ml/min kontraindiziert.

Die Nierenfunktion ist daher vor Beginn einer Biguanid-Therapie und auch während dieser Behandlung regelmäßig zu überprüfen: mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, mindestens 2- bis 4-mal jährlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Glitazone

Zu dieser Gruppe gehören Rosiglitazon und Pioglitazon, deren blutzuckersenkende Wirkungen in erster Linie auf einer Verringerung der Insulinresistenz beruht. Beide Substanzen unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften bei Niereninsuffizienz nicht wesentlich.

Rosiglitazon wird rasch und vollständig intestinal resorbiert und weist eine hohe Proteinbindung auf (99%). Die Substanz wird hepatisch praktisch vollständig metabolisiert. Die antidiabetische Wirksamkeit der Metaboliten ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Ausscheidung erfolgt zu über zwei Dritteln über den Harn, rund 25% der Dosis werden mit den Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit mit rund 130 Stunden zeigt, dass die Elimination der Metaboliten sehr langsam erfolgt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion konnte kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon festgestellt werden, so dass von renaler Seite keine Kontraindikationen bestehen [17].

Pioglitazon wird ebenfalls nahezu vollständig reabsorbiert und weist eine ähnlich hohe Bindung an Plasmaproteine wie Rosiglitazon auf. Die Substanz wird in der Leber umfassend metabolisiert, 3 der 6 bisher identifizierten Metaboliten sind stoffwechselaktiv. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon wurde der Marker hauptsächlich in den Fäzes (55%) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45%) wiedergefunden. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 bis 6 Stunden, die der gesamten aktiven Metaboliten 16 bis 23 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine erhöhten Plasmaspiegel festgestellt, so dass die Substanz auch bei Niereninsuffizienz gegeben werden kann [18].

Wegen des bekannten Anstiegs des Plasmavolumens bei Gabe von Glitazonen ist vor dem Einsatz beider Substanzen das Bestehen einer Herzinsuffizienz auszuschließen.

Sulfonylharnstoffe

Zu den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen gehören Glibenclamid und Glimperid, die sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften bei Niereninsuffizienz nicht wesentlich unterscheiden. Der Sulfonylharnstoff Gliquidon weist hier dagegen Besonderheiten auf.

Glibenclamid wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und fast vollständig an Proteine gebunden. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden. Glibenclamid wird in der Leber vollständig metabolisiert. Dabei entstehen zwei Hauptmetaboliten, die blutzuckersenkende Wirkung besitzen. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt etwa zu gleichen Teilen über Urin und Galle. Bei Niereninsuffizienz, insbesondere

bei einer eGFR <60 ml/min, kann es zu einer Akkumulation mit Erhöhung des Hypoglykämierisikos kommen [19]. Die Dosis ist daher bei Niereninsuffizienz zu reduzieren, ab einer Clearance <30 ml/min sollte Glibenclamid nicht mehr eingesetzt werden.

Glimepirid hat eine Serumhalbwertszeit von 5 bis 8 Stunden. Die Substanz wird ebenfalls hepatisch abgebaut. Dabei entstehen auch aktive Metaboliten, die überwiegend renal ausgeschieden werden. Nach einer Einmalgabe von radioaktiv markiertem Glimepirid fanden sich 58% der Radioaktivität im Harn, 35% in den Fäzes. Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer Kumulation der beiden stoffwechselaktiven Metaboliten kommen, wodurch sich das Hypoglykämierisiko erhöht [20]. Glimepirid sollte daher ebenfalls bei nachlassender Nierenfunktion nur in reduzierter Dosis, ab einer Clearance <30 ml/min nicht mehr eingesetzt werden.

Gliquidon wird rasch resorbiert und weist eine hohe Eiweißbindung auf (98%). Die Substanz besitzt eine Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und wird in der Leber praktisch vollständig zu mehreren Metaboliten abgebaut. Diese weisen kaum blutzuckersenkende Wirkungen auf und werden zu 95% biliär und zu 5% renal ausgeschieden. Eine Dosisreduktion ist daher bei nachlassender Nierenfunktion nicht erforderlich. Nach der Fachinformation gilt eine höhergradige Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30 ml/min) aber als Kontraindikation.

Meglinide

Die Meglinide zeichnen sich durch eine sehr kurze Halbwertszeit aus und werden daher auch als „prandiale Glucoseregulatoren“ bezeichnet. Die auf dem Markt befindlichen Substanzen Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich deutlich in ihrem Verhalten bei Niereninsuffizienz.

Repaglinid wird rasch resorbiert und hat eine kurze Halbwertszeit (ca. 1 Stunde). Die Substanz wird überwiegend in der Leber abgebaut, nur 8% werden renal eliminiert. Bei der Biotransformation in der Leber entstehen keine stoffwechselaktiven Metaboliten, die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär. Die Substanz kann bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min ohne Dosisreduktion eingesetzt werden, dann sollte die Dosis reduziert werden [21, 22].

Nateglinid wird ebenfalls in der Leber abgebaut, dabei entstehen jedoch stoffwechselaktive Substanzen, die zu 80% renal eliminiert werden. Die Originalsubstanz wird zu 6 bis 16% über die Nieren ausgeschieden. Auch wenn sich die Halbwertszeit der Muttersubstanz (etwa 1,5 Stunden) bei mäßiggradiger und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zum Gesunden nicht änderte, steigt das Risiko für Hypoglykämien durch Kumulation der stoffwechselaktiven Metaboliten [23]. Da wenig Erfahrungen über einen längerfristigen Einsatz von Nateglinid bei nachlassender Nierenfunktion vorliegen, erscheint diese Substanz für einen Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet.

Tab. 2. Pharmakologische Charakteristika der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Substanz (Handelsname)	Abbauort	Metaboliten	Harn-Exkretion	Empfehlung bei Nierenfunktionsstörungen		
				>60 ml/min	60-30 ml/min	<30 ml/min
Alpha-Glucosidasehemmer						
Acarbose (Glucobay®)	Darm	Mäßig bioaktiv	Originalsubstanz <2% Metaboliten ca. 35%		Keine Empfehlung	Kontraindiziert
Miglitol (Diastabol®)	Nicht metabolisiert		Originalsubstanz >90%		Keine Empfehlung	Kontraindiziert
Biguanide						
Metformin (z. B. Glucophage®)	Nicht metabolisiert		Originalsubstanz >90%		Kontraindiziert	Kontraindiziert
Glitazone						
Rosiglitazon (Avandia®)	Leber	Nicht bioaktiv	Originalsubstanz <1% Metaboliten ca. 66%			
Pioglitazon (Actos™)	Leber	Bioaktiv	Originalsubstanz <1% Metaboliten ca. 45%			
Sulfonylharnstoffe						
Glibenclamid (z. B. Euglucon®)	Leber	Bioaktiv	Originalsubstanz <5% Metaboliten ca. 50%		Dosisreduktion	Kontraindiziert
Glimepirid (z. B. Amaryl®)	Leber	Bioaktiv	Originalsubstanz <1% Metaboliten ca. 60%		Dosisreduktion	Kontraindiziert
Gliquidon (Glurenorm®)	Leber	Nicht bioaktiv	Metaboliten ca. 5%			Kontraindiziert
Meglinide						
Repaglinid (NovoNorm®)	Leber	Nicht bioaktiv	Originalsubstanz ca. 8%			Dosisreduktion
Nateglinid (Starlix®)	Leber	Bioaktiv	Originalsubstanz 6-16% Metaboliten ca. 80%			Dosisreduktion
DPP-4-Inhibitoren						
Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®)	Nicht metabolisiert		Originalsubstanz ca. 85%		Kontraindiziert	Kontraindiziert
Vildagliptin (Galvus®)	Niere	Bioaktiv	Originalsubstanz ca. 23% Metaboliten ca. 60%		Kontraindiziert	Kontraindiziert

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

DPP4-Inhibitoren

Über die neuen Antidiabetika, das Inkretin-Mimetikum Exenatid sowie die Inkretin-Verstärker Sitagliptin und Vildagliptin, liegen bisher keine größeren Studien bei niereninsuffizienten Diabetikern vor. *Exenatid* wird renal durch glomeruläre Filtration und anschließenden proteolytischen Abbau eliminiert. Die Exenatid-Clearance war bei Patienten mit leichter oder mäßiggradiger Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 80–50 ml/min bzw. 50–30 ml/min) im Vergleich zu Nierengesunden nur geringfügig um 13% bzw. 36% reduziert. Erst bei terminaler Niereninsuffizienz nahm die Exenatid-Clearance signifikant ab. Exenatid sollte daher bei einer Creatinin-Clearance von 50 bis 30 ml/min nur in reduzierter Dosis (zweimal 5 µg/Tag), bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht gegeben werden [24].

Ähnliches gilt für *Sitagliptin*. Die Substanz wird ebenfalls überwiegend (etwa 85%) über die Nieren durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 80–50 ml/min) kam es im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg des Sitagliptin-Plasmaspiegels. Bei weiterer Nierenfunktionseinschränkung stieg der Plasmaspiegel jedoch um das 2- bis 4fache, so dass Sitagliptin ab einer Creatinin-Clearance < 50 ml/min nicht verordnet werden sollte [25].

Vildagliptin wird zu rund 70% metabolisiert, 23% werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Hauptmetabolit ist Stoffwechsel-inaktiv. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz stiegen die systemischen Vildagliptin-Spiegel an, so dass auch für diese Substanz zurzeit keine Empfehlung ab einer Creatinin-Clearance < 60 ml/min besteht [26].

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Eigenschaften und therapeutischen Konsequenzen der besprochenen oralen Antidiabetika bei abnehmender Nierenfunktion zusammen.

Insulin

Insulin-Clearance bei nachlassender Nierenfunktion

Bei Eintreten einer Niereninsuffizienz kommt es zu Änderungen in der Pharmakokinetik von Insulin. Physiologischerweise wird der Anteil von Insulin, der in den Nieren metabolisiert wird, zu rund 90% in den Glomeruli filtriert, in den Tubuli reabsorbiert und abgebaut. Ein anderer Anteil des zirkulierenden Insulins wird über die peritubulären Gefäße direkt an die Tubuli abgegeben und dort abgebaut. Bei nachlassender Nierenfunktion erhöht sich daher durch einen verminderten Abbau die Halbwertszeit des zirkulierenden Insulins. Svensson et al. [27] fanden bei Typ-1-Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion eine positive Beziehung zwischen Creatinin- und Insulin-Clearance. Rave et al. [28] hatten bei Glucose-Clamp-Untersuchungen von Typ-1-Diabetikern mit und ohne Nephropathie eine 30- bis 40%ige Reduktion der Insulin-Clearance bei Nephropathie-Patienten festgestellt. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern unter guter Stoffwechselführung mit einer Reduktion der Insulin-Dosis um 20 bis 30% zu rechnen ist, wenn die Creatinin-Clearance von normal (> 90 ml/min) auf < 60 ml/min fällt (**Abb. 4**) [29]. Dabei war die individuelle Variationsbreite beträchtlich. Dieser potenziell erhöhten blutzucker-

senkenden Potenz steht der erhöhte Insulinbedarf infolge einer Abnahme der Insulinempfindlichkeit bei Niereninsuffizienz entgegen.

Insulinresistenz bei Niereninsuffizienz

Eine Zunahme der Insulinresistenz ist unabhängig von der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bereits bei leichter Nierenfunktionseinschränkung nachweisbar. Svensson et al. [26] konnten bei Typ-1-Diabetikern mit einem unterschiedlichen Grad der Niereninsuffizienz mittels Glucose-Clamp-Technik eine enge Beziehung zwischen Insulinsensitivität und Nierenfunktion nachweisen. In einem Creatinin-Clearancebereich von 120 bis 40 ml/min nahm sie fast linear ab, das Ausmaß der Albuminurie hatte dabei keinen Einfluss. Bei Nicht-Diabetikern mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen stellten unter anderen Charlesworth et al. [30] mit Hilfe des R-HOMA (siehe **Kasten**) eine exponentielle Zunahme der Insulinresistenz ab einer Creatinin-Clearance < 60 ml/min fest. Als wichtigste Faktoren der Insulinresistenz werden auch bei Niereninsuffizienz Beeinträchtigungen des oxidativen und nichtoxidativen Glucosestoffwechsels der peripheren Muskelgewebe angesehen [30].

R-HOMA: Homeostatic model assessment for insulin resistance; Verfahren zur Ermittlung der Insulinresistenz aus den Nüchternwerten von Plasmaglukose und Insulin

Bedeutung von Stoffwechseleinstellung und Analoginsulinen

Neben dem renal bedingten Anstieg potenziell toxischer Substanzen, die den peripheren Glucosestoffwechsel beeinträchtigen können, spielt auch die Güte der Stoffwechseleinstellung für den Insulinbedarf bei nachlassender Nierenfunktion eine Rolle. In einer Studie mit einer großen Zahl von Typ-1- und insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern konnten wir kürzlich zeigen, dass der Insulinbedarf bei guter Stoffwechselführung ($HbA_{1c} < 7,5\%$) mit nachlassender Creatinin-Clearance abnimmt, bei schlechter Diabeteseinstellung und damit erhöhter Insulinresistenz weitgehend konstant bleibt (**Abb. 4**) [29].

Auch die *Art* des verwendeten Insulins scheint eine Bedeutung für die Änderung der Insulindosis bei Niereninsuffizienz zu haben. Typ-1-Diabetiker, die mit Analoginsulinen

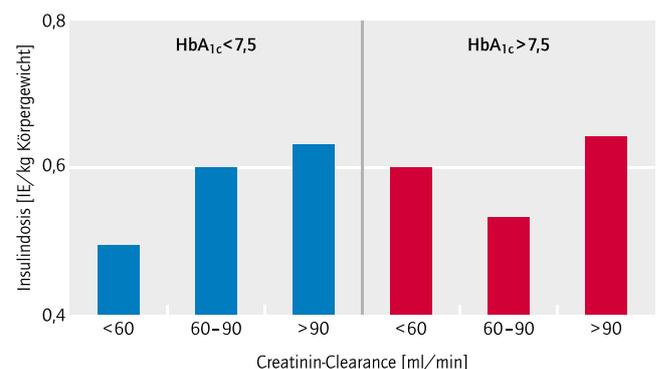


Abb. 4 Insulindosis bei Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Stoffwechselkontrolle [nach 29]

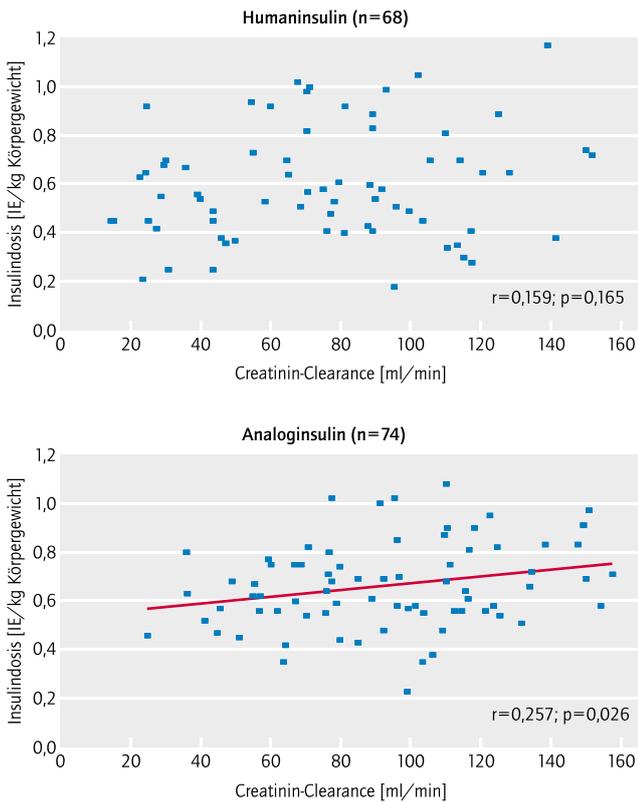


Abb. 5. Mittlere Dosis von Human- und Analoginsulin bei Typ-1-Diabetikern mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion [nach 31]

behandelt wurden, wiesen eine stärkere Dosisreduktion mit abnehmender Nierenfunktion auf als mit Humaninsulin behandelte Patienten (Abb. 5) [31]. Dies könnte Folge einer unterschiedlichen Pharmakokinetik oder -dynamik von Analoginsulinen bei Niereninsuffizienz sein. Aus einer Studie von Rave et al. [28] ist bekannt, dass Insulinlispro bei eingeschränkter Nierenfunktion eine stärkere metabolische Aktivität besitzt als Humaninsulin, also stärker reduziert werden muss. Entsprechende Untersuchungen liegen für die anderen Analoginsuline bisher nicht vor.

Praktische Konsequenzen für die Insulintherapie

Bei nachlassender Nierenfunktion, insbesondere ab einer errechneten Creatinin-Clearance <60 ml/min, sollte frühzeitig auf eine Insulintherapie umgestellt werden, um eine gute Stoffwechseleinstellung zur weiteren Nephroprotektion zu erreichen. Der Zeitpunkt der Umstellung richtet sich jedoch nicht nur nach der Creatinin-Clearance, sondern auch nach anderen Faktoren. So ist bei der Beurteilung der Stoffwechseleinstellung vor allem das Therapieziel (HbA_{1c}-Wert) wichtig, das in erster Linie vom Alter und der Komorbidität des Patienten abhängt. Gehäuft auftretende Hypo- und Hyperglykämien unter oraler Medikation sind Zeichen für eine nicht mehr gegebene Therapiesicherheit und daher auch ein Grund, den Patienten auf Insulin einzustellen. Ein wesentlicher Faktor ist weiterhin das Allgemeinbefinden des Patienten, da bei fortschreitender Niereninsuffizienz oft Unwohlsein, Anorexie und Gewichtsverlust auftreten, die eine Insulintherapie erforderlich machen.

Bei Beginn der Insulintherapie des Diabetikers mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die beschriebenen Änderungen der Pharmakokinetik und -dynamik zu beachten.

Dysbalancen zwischen der herabgesetzten *Insulinclearance* und der *gestiegenen Insulinresistenz* können bei Diabetikern mit Nephropathie zu einer erheblichen Stoffwechsellabilität führen. Bei jeder Form der gewählten Insulintherapie sollte zunächst mit niedrigeren Insulindosen als üblich begonnen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Beim Typ-2-Diabetiker mit Niereninsuffizienz können prinzipiell alle Form der Insulintherapie eingesetzt werden: Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT), supplementäre Insulintherapie (SIT) oder intensivierete Insulintherapieverfahren (ICT, SCII). Die Wahl der Insulintherapie richtet sich – wie beim Diabetiker ohne Niereninsuffizienz – zunächst nach den stoffwechselbedingten Gegebenheiten („Ersetzen, was fehlt“). Während bei BOT und SIT die orale antidiabetische Medikation – angepasst an die Nierenfunktion – beibehalten wird, sollte sie bei Beginn einer intensivierten Insulintherapie abgesetzt werden. Häufigere Blutzucker-Selbstkontrollen sind in der Umstellungsphase erforderlich.

Kontrolle der Stoffwechselführung

Neben der Blutzucker-Selbstkontrolle stellt die HbA_{1c}-Bestimmung das „klassische“ Instrument zur Überprüfung der Diabeteseinstellung dar. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz können verschiedene Faktoren die Aussagekraft des HbA_{1c}-Werts verfälschen:

- Steigende Harnstoffspiegel führen zur Carbamylierung des Hb-Moleküls, das von manchen HbA_{1c}-Bestimmungsmethoden mit erfasst wird [32].
- Das Auftreten einer renalen Anämie mit eventueller konsekutiver Epoetin-Therapie kann den Lebenszyklus der Erythrozyten verkürzen und so die Aussage des HbA_{1c}-Werts als Spiegel der Stoffwechselführung der letzten 10 bis 12 Wochen verändern [33].

Durch Auswahl der geeigneten HbA_{1c}-Bestimmungsmethode (immunologische Tests) kann das Problem der Carbamylierung umgangen werden. Inwieweit die Lebensdauer der Erythrozyten wirklich verkürzt ist und welche Bedeutung dies für die HbA_{1c}-Aussage hat, wird noch untersucht. Kürzlich wurde die Bestimmung des *glykosylierten Albumins* als neuer Parameter der Stoffwechselkontrolle vorgestellt [34, 35]. Vorteil dieses Parameters ist die Unabhängigkeit von Carbamylierung und Anämie, ein Nachteil ist jedoch, dass die Bestimmung bei einer großen Proteinurie mit Veränderung des Albumin-Turnovers unzuverlässig wird. Zur Validierung des glykosylierten Albumins sind weitere Untersuchungen, insbesondere Langzeitbeobachtungen, nötig.

Metabolic control in patients with diabetic nephropathy

The renal as well the life prognosis of the diabetes patient with nephropathy can be positively influenced in all stages of the nephropathy course through a well adjusted metabolic control. In case of a reduced renal function it is difficult to achieve the therapeutical aim, particularly due to the changed pharmacokinetics of the blood glucose reducing drugs. Antidiabetic drugs which are excreted unchanged via the kidneys are contra-indicated in case of renal insufficiency (e. g. metformin) or have to be adjusted regarding the dose (glibenclamide, glimepiride, nateglinide). The same applies to antidiabetic drugs producing renally eliminable active metabolites in the course of their catabolism. Among the insulin-secretion-stimulating substances only gliquidone and repaglinide are unproblematic up to a creatinine clearance of approximately 30 ml/min. Due to their known side effect profiles or missing study results in this patient group, other substances are unsuitable

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(acarbose, miglitol, glitazone). In order to achieve proper metabolic control, insulin therapy should be started early. In case of renal insufficiency, finding the right dose can be difficult due to changing insulin resistance as well as altered insulin degradation. By means of a careful dosage and a continuous blood sugar control, however, hypoglycaemic episodes can be avoided. The HbA_{1c}-value as a control parameter of the metabolic adjustment can be distorted by carbamylation or change in the life cycles of the erythrocytes in case of renal insufficiency. By using immunological test procedures the problem of carbamylation can be avoided. Tests regarding the practical importance of a changed erythrocyte life cycle for the HbA_{1c}-statement still have to be made.

Keywords: Diabetes, diabetic nephropathy, metabolic control, oral antidiabetic drugs, insulin

Literatur

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, et al. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Hasslacher C. Protektion der Nierenfunktion bei Diabetikern. *Internist* 2007;48:686–97.
- Feld-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, et al. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991;34:164–70.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381–9.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21–9.
- Gaede P, Vedel Pernille, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–22.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
- Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
- Manto A, Cotroneo P, Marra G, Magnani P, et al. Effect of intensive treatment in diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 1995;47:231–5.
- Mai-Szu Wu, Chun-Chen Yu, Chih-Wei Yang, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type 2 diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2105–10.
- Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type 2 diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2105–10.
- Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes; nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000;49:94–8.
- Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemia coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999;159:281–384.
- Hasslacher C, Wittmann W. Schwere Hypoglykämien bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:253–6.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25–33.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003;163:2594–2602.
- Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002;30:391–9.
- Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Suppl 2):234–42.
- Jönsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:429–35.
- Rosenkranz R, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996;39:1617–24.
- Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:147–52.
- Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886–91.
- Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60:90–5.
- Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:317–27.
- Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007;30:1862–4.
- He YL, Flannery B, Wang Y, Campestrini J, et al. The influence of renal impairment on the pharmacokinetics of vildagliptin. *Clin Pharm Ther* 2007;81(Suppl 1):113–7.
- Svensson M, Yu ZW, Eriksson JW. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2002;32:100–9.
- Rave K, Heise T, Pfützner A, Heinemann L, et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:886–90.
- Vogt C, Dreyhaupt J, Hasslacher C. Einfluss der nachlassenden Nierenfunktion auf die Insulindosis bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. *Diabetologie* 2006;1:311–8.
- Charlesworth JA, Kriketos AD, Jones JE, Erlich JH, et al. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease. *Metabolism* 2005;54:821–8.
- Hasslacher C, Vogt C, Raupp D, Dreyhaupt J. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2500–04.
- Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycaemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:297–307.
- Nakao T, Matsumoto H, Okada T, et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med* 1998;37:826–30.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycaemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:896–903.
- Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008;73:1062–8.

Therapie des Magenkarzinoms

Volker Kächele, Ulm, Sandra Hendler, Augsburg, Thomas Seufferlein, Halle (Saale) *

Das Magenkarzinom (ICD-O: C16) ist mit einer Inzidenz von 25/100 000 bei Männern und 10/100 000 bei Frauen die fünft- bzw. sechsthäufigste bösartige Neubildung. In 95 % der Fälle handelt es sich um ein Adenokarzinom. Einziges kuratives Therapieprinzip ist die operative Therapie. Die Chemotherapie hat jedoch vor allem in der neoadjuvanten und in der Palliativtherapie ihren Stellenwert. Die Prognose ist vom Stadium, vom Typ nach Laurén (intestinaler, diffuser, Mischtyp) und der Art der initialen Behandlung abhängig. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Diagnose im Frühstadium 95 %, im Stadium I 70 bis 80 %, im Stadium IV unter 5 %. Im Folgenden ist die Therapie von Adenokarzinomen des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs zusammengefasst.

Arzneimitteltherapie 2009;27:206–10.

Grundlagen

- Die operative Therapie ist einzig kuratives Therapieprinzip; im Stadium 0 (Tis) in Zentren Mukosektomie (vor allem Tumoren <1 cm, außer Siegelringzellkarzinome, hier frühe Lymphknotenmetastasierung)
- Multimodale Ansätze sind vor allem bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadien ohne Fernmetastasen sinnvoll
- Maßnahmen erreichen auch bei fortgeschrittenen Tumoren eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität (z. B. Bougierung, Tubus- oder Stentimplantation, PEG, adaptierte Ernährung)

Eine Übersicht zur stadiengerechten Therapie des Magenkarzinoms gibt die **Abbildung 1**.

Operative Therapie

- Standardverfahren bei kurativer Zielsetzung ist die Gastrektomie bzw. subtotale Resektion mit Einhaltung eines adäquaten Sicherheitsabstandes (5 cm intestinaler Typ, 8 cm diffuser Typ), Resektion des großen und kleinen Netzes sowie die systemische Lymphadenektomie (D1 und 2). Die Indikation zur Gastrektomie oder subtotalen Resektion ist abhängig von der Tumorlokalisation, dem histomorphologischen Typ und der individuellen Risikobeurteilung
- Bei fortgeschrittenen Tumoren der oberen Magenhälfte, vor allem bei Tumorsitz großkurvaturseitig, oder bei Gesamtbefall des Magens ist eine zusätzliche Splenektomie indiziert
- Beim Kardiakarzinom zusätzlich distale Ösophagus-Resektion
- Beim intestinalen Typ, Stadium I und II im distalen Drittel gegebenenfalls B-II-Resektion

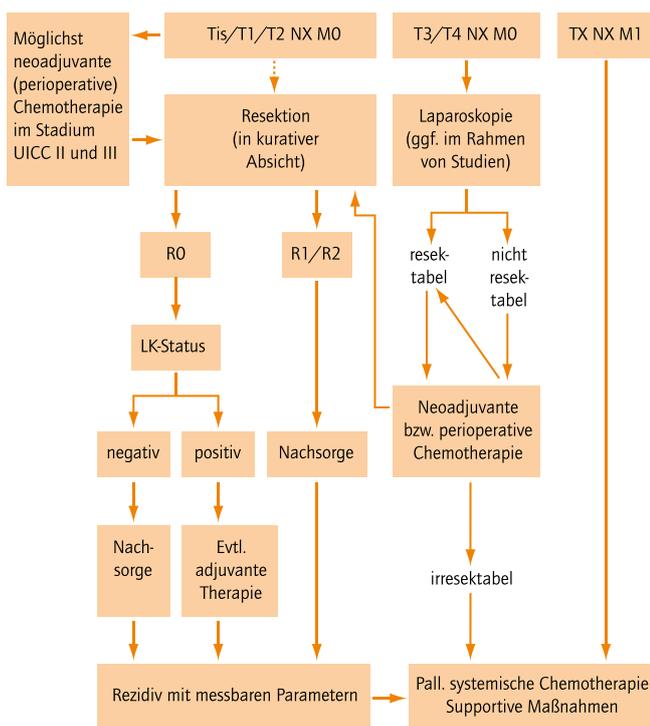
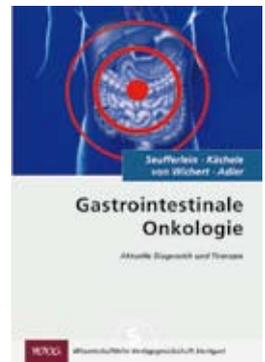


Abb. 1. Stadiengerechte Behandlung des Magenkarzinoms (außerhalb von Studien) (LK: Lymphknoten)



*Nachdruck aus „Gastrointestinale Onkologie – Aktuelle Diagnostik und Therapie“, herausgegeben von Thomas Seufferlein, Volker Kächele, Götz von Wichert und Guido Adler. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2009:20–34.

Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin I, Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale), E-Mail: thomas.seufferlein@medizin.uni-halle.de

Dr. med. Sandra Hendler, Klinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Dr. med. Volker Kächele, Magirushof 23, 89077 Ulm

- Palliative Resektion bei drohenden oder eingetretenen Komplikationen (z. B. Blutung, Stenose, Perforation)
- Bei R1-Resektion ohne Fernmetastasen ist eine Nachresektion anzustreben

Nachsorge nach R0-Resektion

Während der ersten zwei Jahre in 3-monatigen Abständen, dann bis zum 5. postoperativen Jahr halbjährlich: Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, Oberbauchsonographie. Gastroskopie und Röntgen-Thorax halbjährlich bis 24 Monate, dann jährlich. Nach Gastrektomie muss eine vierteljährliche Vitamin-B₁₂-Substitution erfolgen.

Intraoperative Therapie

Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) oder intraoperitoneale Chemotherapie kann außerhalb von Studien derzeit nicht als Therapiestandard empfohlen werden.

Strahlentherapie

- Adjuvant (siehe unten)
- Palliativ bei Schmerzen, Passagestörungen, Metastasen

Endoskopisch

- Palliativ im Kardiabereich zur Sicherung der Nahrungspassage

Chemotherapie

Magenkarzinome sind prinzipiell chemosensibel.

- Wirksame Substanzen: Cisplatin (z. B. Platinex[®]), Fluorouracil (5-FU), Etoposid (z. B. Etopophos[®]), Mitomycin (z. B. Mito-medac[®]), Epirubicin (z. B. Farmorubicin[®]), Doxorubicin (z. B. Adriblastin[®]), Taxane, Oxaliplatin (Eloxatin[®]), Irinotecan (Campto), orale Fluoropyrimidine (Uracil/Tegafur [UFT], Capecitabin [Xeloda[®]])
- Polychemotherapieschemata zeigen Remissionsraten um etwa 30% in Phase-III-Studien, platinhaltige Schemata bis 50% bei medianer Remissionsdauer von 6 bis 9 Monaten
- Potenziell kurative Chemotherapie zur Zeit nicht bekannt

Neoadjuvante Therapie

Bei Patienten mit kleinerem potenziell resektablem Magenkarzinom (T1/2) ist eine präoperative Chemotherapie nicht indiziert.

Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom (T3/4) gibt es seit 1989 18 publizierte Phase-II-Studien; 2005 wurde beim ASCO eine große Phase-III-Studie [1] zur perioperativen Chemotherapie mit ECF (MAGIC) vorgestellt, die einen signifikanten Vorteil im PFS (progressionsfreies Überleben) und im 5-Jahres-Überleben (36% vs. 23%) zur alleinigen Operation bei resektablen Magenkarzinomen zeigte. Die postoperativen Todesfälle und Komplikationen waren bei Patienten mit perioperativer Therapie nicht erhöht. Aufgrund der Ergebnisse der MAGIC-Studie sollte bei geeigneten Patienten, insbesondere in den Stadien UICC II und III, eine perioperative, insbesondere neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Bei lokal fortgeschrittenem, wahrscheinlich nicht R0-resektablem Magenkarzinom konnte gezeigt werden, dass durch präoperative Chemotherapie („down staging“) sekundäre Resektabilität erreicht werden kann. Voll publizierte Daten zur perioperativen Therapie liegen bisher nur für das ECF-Schema vor. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine französische Studie, die im selben therapeutischen Setting ein Epirubicin-freies Schema mit Fluorouracil und Cisplatin verwandte.

Adjuvante Chemotherapie und Radiochemotherapie

Bisher konnte nicht belegt werden, dass eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion die Prognose verbessert. Dies gilt derzeit für alle Subgruppen, so dass eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion außerhalb von Studien momentan nicht begründet ist.

Eine prospektive US-amerikanische Studie [2] zeigt einen Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie: Es konnte durch eine adjuvante Radiochemotherapie ein verlängertes medianes Überleben von 36 Monaten bei Radiochemotherapie versus 27 Monaten bei „Best Supportive Care“ im Stadium Ib–IV nach R0-Resektion erzielt werden. Allerdings war hier im Vergleich zu Europa die Operationstechnik unterschiedlich (weniger radikal), was in der Regel mit einer höheren Rezidivrate einhergeht. Die adjuvante Radiochemotherapie, wie sie in der obigen Studie durchgeführt wurde, ist mit einer hohen Toxizität assoziiert (41% Grad 3, 23% Grad 4, 1% Letalität). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine deutsche Phase-II-Studie [3].

Eine adjuvante Radiochemotherapie kann bei Lymphknoten-positiven Tumoren oder nach limitierter Lymphknoten-Dissektion (D1) durchgeführt werden, wenn keine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist.

Palliative Chemotherapie

Das PLF-Protokoll [4] mit Infusionsgabe von Hochdosis-Fluorouracil gilt in Deutschland derzeit noch als Standard. In anderen europäischen Ländern gelten andere Standards, beispielsweise in Großbritannien das ECF-Protokoll. Während der letzten Jahre wurden jetzt zunehmend modernere Zytostatika in die Therapie des Magenkarzinoms integriert.

Modernere Zytostatika in der palliativen Chemotherapie

Taxane

In einer Phase-III-Studie (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil vs. Cisplatin, Fluorouracil) konnte durch die Taxan-haltige Dreierkombination sowohl das Ansprechen (37 vs. 25%) als auch die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Tumorprogression (5,6 vs. 3,7 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (9,2 vs. 8,6 Monate) signifikant verbessert werden [5], so dass Docetaxel im April 2006 in Europa die Zulassung zur Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Magenkarzinoms erhielt. Allerdings muss mit einer erhöhten Rate an Grad-3/4-Nebenwirkungen wie beispielsweise Neutropenie (Grad 3/4: 82%) gerechnet werden.

Eine andere Phase-III-Studie konnte durch die Taxan-haltige TCF-Kombination (Paclitaxel, Cisplatin, Fluorouracil) eine Ansprechrates von 55% zeigen. Die Toxizität von TCF war aber ebenfalls erheblich (u. a. Granulopenie Grad 3/4 von

76%) und häufig war eine Verwendung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) nötig [6]. Aufgrund der hohen Ansprechraten können Taxan-haltige Kombinationen wie DCF deshalb für lokal fortgeschrittene, primär nicht operable Karzinome eine sinnvolle Option sein.

Irinotecan

In einer randomisierten Phase-III-Studie wird Irinotecan in Kombination mit Fluorouracil/Folinsäure mit Cisplatin/Fluorouracil verglichen [7]. Die Irinotecan-haltige Kombination erreichte im Vergleich zur Platin-haltigen Therapie eine signifikant längere Zeit bis zum Progress (5,0 vs. 4,0 Monate). Beim Ansprechen (31,8 vs. 25,8%) und Gesamtüberleben (9,0 vs. 8,7 Monate) war Irinotecan Cisplatin bei tendenziell günstigerem Toxizitätsprofil zumindest gleichwertig. Irinotecan bietet sich momentan vor allem als Alternative bei Cisplatin-Kontraindikation an.

Oxaliplatin

Die Ergebnisse der REAL-2-Studie [8] zeigen, dass im Rahmen des ECF-Protokolls Cisplatin durch Oxaliplatin mit ähnlicher Wirksamkeit ersetzt werden kann. Die Kombination aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin zeigte sogar die größte Aktivität.

Capecitabin

Die Ergebnisse der REAL-2-Studie [8] legen nahe, dass im Rahmen des ECF-Protokolls Fluorouracil durch Capecitabin mit ähnlicher Wirksamkeit ersetzt werden kann.

Second-Line-Therapie

Es gibt Daten zur Second-Line-Therapie mit Oxaliplatin/Fluorouracil/Folinsäure [9] und Irinotecan/Fluorouracil/Folinsäure [10] nach Versagen einer Behandlung mit Cisplatin-haltigen Kombinationen. Beachtlich ist vor allem die hohe Effizienz hinsichtlich der Kontrolle von Dysphagie,

Tab. 1. Protokoll zur kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie des Magenkarzinoms

Chemotherapie	
Fluorouracil 425 mg/m ² i.v. Bolus (2-5 min)	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Calciumfolinat (Leucovorin) 20 mg/m ² i.v. (2 h)	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Radiochemotherapie	
Radiotherapie 45 Gy Tumorregion und 1,8 Gy/Tag reg. LK	Ab Tag 28 bis Tag 63 (über 5 Wochen)
Fluorouracil 400 mg/m ² i.v. Bolus (2-5 min)	Jeweils an den ersten 4 Tagen und den letzten 3 Tagen der Radiatio
Calciumfolinat 20 mg/m ² i.v. (2 h)	
Pause	
Wiederholung der Chemotherapie ab Tag 91 und 119 (Woche 13 und 17)	
Fluorouracil 425 mg/m ² i.v. Bolus (2-5 min)	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Calciumfolinat 20 mg/m ² i.v. (2 h)	Tag 1, 2, 3, 4, 5

Zubereitung:

Fluorouracil als Spritze oder Kurzinfusion in max. 50 ml NaCl 0,9% Nebenwirkungen Grad 3/4: Myelosuppression, Leukozytopenie (54%), Diarrhö/Mukositis (33%), Infekte (6%), Neuropathie, kardiovaskuläre, metabolische, hepatische, pulmonale Nebenwirkungen (je unter 5%), Exitus (1 %!).

Schmerz und Gewichtsverlust. Vergleichende Studien Chemotherapie versus „Best Supportive Care“ in der Second-Line-Therapie von Magenkarzinomen existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht. Da keine Standardtherapie festgelegt ist, sollten Patienten möglichst in Studien eingeschlossen werden.

Adjuvante und neoadjuvante Therapieprotokolle

Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie [2]

Das Protokoll zur kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Perioperative neoadjuvante Chemotherapie – MAGIC-Studie [1]

Drei Zyklen *neoadjuvante Chemotherapie* (q 3 Wochen)

- Epirubicin 50 mg/m² Tag 1
- Cisplatin 60 mg/m² Tag 1
- Fluorouracil 200 mg/m² als kontinuierliche Infusion Tag 1–21

OP (3 bis 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Therapie)

Drei Zyklen *adjuvante Chemotherapie* (6 bis 12 Wochen nach OP)

- Epirubicin 50 mg/m² Tag 1
- Cisplatin 60 mg/m² Tag 1
- Fluorouracil 200 mg/m² als kontinuierliche Infusion Tag 1–21

Ergebnisse: Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug mit perioperativer Chemotherapie 50%, mit alleiniger OP 41%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 36% bzw. 23%, das mediane Überleben betrug 24 Monate bzw. 20 Monate.

Therapieprotokolle Magenkarzinom palliativ

Eine Übersicht zur systemischen Therapie des Magenkarzinoms gibt **Abbildung 2**.

PLF (Cisplatin, Fluorouracil + Folinsäure) [4]

Das Therapieschema ist in **Tabelle 2** zusammengefasst, Details zur Durchführung in **Abbildung 3**. Die Arzneimittel werden jeweils über einen zentralen Zugang/PORT-System verabreicht. Therapiedauer bis:

- Tumorprogression oder
- Inakzeptable Toxizität oder
- Therapiestopp auf Wunsch des Patienten

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität (Kontrolle der Creatinin-Clearance!!!), Neurotoxizität, Ototoxizität (Audiogramm

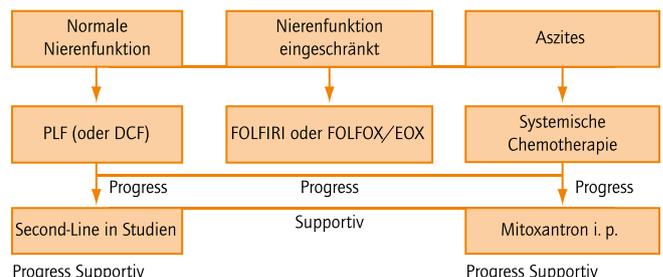


Abb. 2. Systemische Chemotherapie des Magenkarzinoms (außerhalb von Studien)

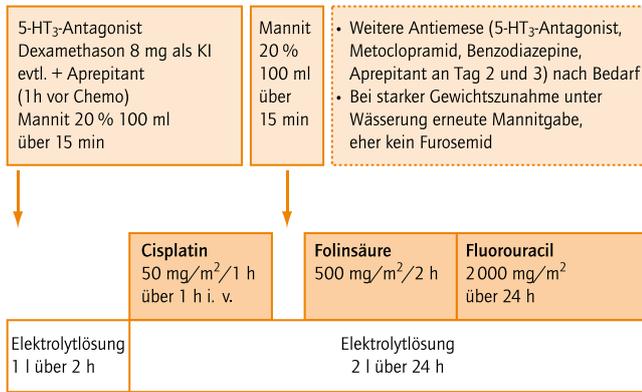
Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. PLF-Protokoll

Medikament	Dosis	Chemotherapie an Tag	WH des Zyklus
Cisplatin	50 mg/m ² i.v.	1-15-29	
Folinsäure	500 mg/m ² i.v.	1-8-15-22-29-36	Tag 50
Fluorouracil	2 000 mg/m ² i.v.	1-8-15-22-29-36	

Tag 1, 15, 29 (in der Regel stationäre Gabe):



Tag 8, 22, 36 (in der Regel ambulante Gabe):

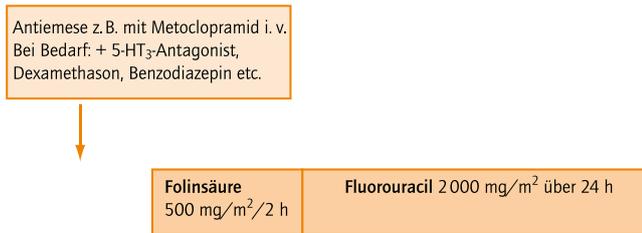


Abb. 3. Durchführung der Chemotherapie nach PLF-Protokoll

vor Therapiebeginn und im Verlauf), Mukositis. Übelkeit und Erbrechen (vor allem bei Cisplatin-Gabe), Diarrhö, pektanginöse Beschwerden, Koronarspasmen (selten). Aufschub der Therapie bei: Toxizität > Grad 1 (außer Alopezie)

Dosismodifikationen:

Cisplatin:

- 20% bei Hämatotoxizität Grad 3
- 50% bei Abfall der Creatinin-Clearance auf 50 bis 75% des unteren Grenzwertes
- Stopp bei persistierender Creatinin-Erhöhung

Fluorouracil:

- 20% bei Mukositis, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom (HFS) oder Hämatotoxizität Grad 3

DCF (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) [5]

Therapiezyklus:

Portimplantation erforderlich

- Docetaxel (Taxotere®) 75 mg/m²/1 Stunde an Tag 1
- Cisplatin 75 mg/m²/1 Stunde an Tag 1
- Fluorouracil 750 mg/m² über 24 Stunden (Dauerinfusion) an Tag 1, 2, 3, 4, 5
- Wiederholung an Tag 22

Die Begleitmedikation besteht aus

- Ondansetron (z.B. Zofran®) 8 mg als Kurzinfusion
- Dexamethason (z.B. Fortecortin®) 8 mg als Kurzinfusion
- Mesna 1 200 mg als Infusion

Portspülung

Vor und nach Platin-Gabe Infusion von Osmofundin® (Mannitol 15%).

Nebenwirkungen: Neutropenie, Alopezie, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Koronarspasmen.

DCF-bw (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil/Folinsäure) [11]

Therapiezyklus:

- Portimplantation erforderlich
- Docetaxel 40 mg/m²/1 Stunde an Tag 1
- Cisplatin 40 mg/m²/1 Stunde an Tag 2
- Folinsäure 200 mg/m²/2 Stunden an Tag 2
- Fluorouracil 2 000 mg/m² über 24 Stunden (Dauerinfusion) an Tag 2, 8
- Wiederholung an Tag 15, Woche 7 Pause

Die Begleitmedikation besteht aus

- Ondansetron 8 mg als Kurzinfusion
- Dexamethason 8 mg als Kurzinfusion
- Mesna 1 200 mg als Infusion
- Portspülung

Vor und nach Platin-Gabe Infusion von Osmofundin® (Mannitol 15%).

Nebenwirkungen: Neutropenie, Alopezie, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Koronarspasmen.

FOLFIRI (Irinotecan, Fluorouracil + Folinsäure) [7]

Das Therapieschema ist in Tabelle 3 zusammengefasst, Details zur Durchführung in Abbildung 4. Die Therapie erfolgt ambulant. Die Arzneimittel werden jeweils über einen zentralen Zugang/PORT-System verabreicht. Therapiedauer bis:

- Tumorprogression oder
- Inakzeptable Toxizität oder
- Therapiestopp auf Wunsch des Patienten

Nebenwirkungen: Diarrhö (Irinotecan!), Übelkeit und Erbrechen, Hämatotoxizität, Mukositis, pektanginöse Beschwerden, Koronarspasmen (selten).

Aufschub der Therapie bei: Toxizität > Grad 1 (außer Alopezie)

Tab. 3. FOLFIRI-Protokoll

Medikament	Dosis	Chemotherapie an Tag	WH des Zyklus
Irinotecan	80 mg/m ² i. v.	1-8-15-22-29-36	
Folinsäure	500 mg/m ² i. v.	1-8-15-22-29-36	Tag 50
Fluorouracil	2 000 mg/m ² i. v.	1-8-15-22-29-36	

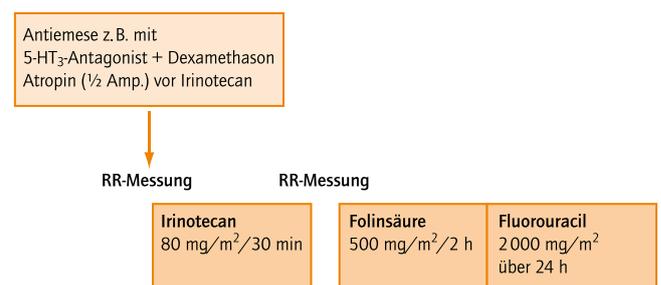


Abb. 4. Durchführung der Chemotherapie nach FOLFIRI-Protokoll

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Dosismodifikationen:

- Irinotecan: 20% bei Diarrhö oder Hämatotoxizität Grad 3
- Fluorouracil: 20% bei Mukositis, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom oder Hämatotoxizität Grad 3

EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin) [8]

Therapieschema:

- Epirubicin 50 mg/m², i. v. über 30 min
- Oxaliplatin 130 mg/m², i. v. über 2 Stunden
- Capecitabin 625 mg/m², p. o., 1–0–1 an Tag 1–14
- Wiederholung an Tag 21

Die Begleitmedikation besteht aus

- Granisetron (z. B. Kevatri[®]) 1 mg als Kurzinfusion
- Dexamethason 8 mg als Kurzinfusion
- Portspülung

Oxaliplatin darf nicht mit chloridhaltigen Infusionen kombiniert werden.

Spezifische Nebenwirkungen:

Oxaliplatin: Übelkeit, sensorische Polyneuropathie (akut und kumulativ)

Capecitabin: Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom

ELF (Etoposid, Fluorouracil + Folinsäure) [12]

Therapiezyklus:

- Folinsäure 300 mg/m² i. v./10 min an Tag 1, 2, 3
- Etoposid 120 mg/m² i. v./1 h an Tag 1, 2, 3
- Fluorouracil 500 mg/m² i. v./10 min an Tag 1, 2, 3
- Wiederholung: Tag 22; Therapiedauer: 6 Zyklen

Nebenwirkungen:

Komplette Alopezie!

Übelkeit, Mukositis, Diarrhö, mäßiggradige Myelosuppression, kardiovaskuläre Ereignisse (Angina pectoris; Blutdruckabfall bei zu rascher Etoposid-Infusion)

Besonderheit:

Reihenfolge der Zytostatika beachten:

1. Folinsäure, 2. Etoposid, 3. Fluorouracil

Antiemese: Metoclopramid i. v., gegebenenfalls Serotoninantagonist i. v.

Dosismodifikation:

Bei Leukozytennadir < 1000 µl und/oder Thrombozytennadir < 50000/µl Etoposid-Dosis auf jeweils 100 mg/m²/Tag reduzieren.

Bei Mukositis WHO Grad 2 (= Erytheme, Ulzera, noch feste Kost möglich) und/oder Diarrhö WHO Grad 2 (= tolerierbar, aber > 2 Tage) Therapieintervall verlängern, bis Symptome vollständig zurückgebildet sind, danach Fluorouracil-Dosis auf jeweils 450 mg/m²/Tag reduzieren.

Therapieprotokoll Magenkarzinom, Aszites/ intraperitoneal

Mitoxantron (Novantron[®]) intraperitoneal [13]

Therapieschema:

- Möglichst komplettes Ablassen des Aszites, gegebenenfalls mit Albuminsubstitution
- Mitoxantron 20 mg/m² in 250 ml NaCl 0,9% über 15 min intraperitoneal über passageren Zugang, gegebenenfalls zusätzlich NaCl 0,9% (das gesamte intraperitoneale Verteilvolumen sollte 2 l betragen)

- Mobilisation bzw. Wechsellagerung

- Begleittherapie mit Diclofenac, beispielsweise Voltaren[®] Resinat 1–0–1

- Wiederholung: Tag 22; Therapiedauer: max. 3 Zyklen

Nebenwirkungen: Neutropenie nach 10 bis 14 Tagen, gelegentlich peritoneale Reizung, selten Übelkeit, sehr selten Ileus/Subileus.

Therapy of gastric cancer

With an incidence of 25/100 000 in men and 10/100 000 in women, gastric cancer (ICD-O: C16) is the fifth- or sixth-most malignancy. In 95% it presents itself as adenocarcinoma. Surgical therapy is the only curative principle. Chemotherapy has its place in the neoadjuvant and palliative therapy. The prognosis depends on the stage, on the Laurén type (intestinal, diffuse, mixed), on the initial therapy. The 5-year survival is 95% if the diagnosis is made in the early stage; in stage I the 5-year survival is 70 to 80%, in stage IV less than 5%. The therapy of adenocarcinomas of the stomach and of the gastroesophageal region is summarized.

Keywords: Gastric cancer, adenocarcinoma, surgical therapy, chemotherapy

Literatur

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
2. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
3. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M, et al. Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. *Ann Oncol* 2005;16:1326–33.
4. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, Vanhoefler U, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25:2580–5.
5. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.
6. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007;25:3217–23.
7. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450–7.
8. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36–46.
9. Louvet C, André T, Tigaud JM, Gamelin E, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543–8.
10. Kim DY, Kim JH, Lee S-H, Kim TY, et al. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2003;14:383–7.
11. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2007;18:1673–9.
12. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer – a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk. *Invest New Drugs* 1990;8:65–70.
13. Nagel JD, Varossieu FJ, Dubbelman R, et al. Clinical pharmacokinetics of mitoxantrone after intraperitoneal administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;29:480–4.
14. Weitere Übersichtsartikel in „Der Onkologe“, Ausgabe Juni 2005

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

— Bücherforum —

Giftlexikon

Ein Handbuch für Ärzte, Apotheker und Naturwissenschaftler. Begründet von Ruth Seeger und Hans-Günter Neumann. Bearbeitet von Dieter Schrenk. Unter Mitarbeit von Stefanie Knerr und Hans-Joachim Schmitz. Grundwerk einschließlich 5. Aktualisierungslieferung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2008. 630 Seiten, Loseblattausgabe. 1 Ringordner 39,90 Euro.

Der Vorteil einer Loseblattausgabe eines Werks liegt darin, dass zeitnah Aktualisierungen vorgenommen werden können. So liegt jetzt auch die mit Datum Oktober 2008 aktualisierte Fassung des Giftlexikons vor. Die Einteilung des Buchs ist sehr übersichtlich und ansprechend. Es enthält einen allgemeinen Teil und einen speziellen Teil mit Monographien.



Wie die Auswahl für die Monographien getroffen wurde, erschließt sich nicht ganz, da viele Stoffe weder bei akuten noch bei chronischen Intoxikationen häufig vorkommen. Leider ist auch die Literatur nicht auf dem aktuellen Stand, was sich teilweise negativ auf die toxische Einschätzung und die Therapieempfehlung auswirkt. Dies gilt insbesondere für den allgemeinen Teil. Die Behandlungsempfehlungen entsprechen leider nicht den derzeitigen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Hier wäre eine Aktualisierung dringend erforderlich. Dennoch ist das Giftlexikon ein wich-

tiges Standardwerk, um sich einen Überblick über den Wirkungsmechanismus unterschiedlicher, auch seltener Substanzen zu machen.

Prof. Dr. med. L. Sacha Weilemann,
Mainz

Molecular Diagnostics in Hematological Oncology

Von Stephan Stilgenbauer und Hartmut Döhner. Uni-Med Science, Bremen 2008. 127 Seiten. Gebunden 39,80 Euro.

Molekulare Diagnostikmethoden haben inzwischen einen großen Stellenwert für das Management von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Die Einteilung dieser Erkrankungen basiert nach der WHO-Klassifikation auf charakteristischen morphologischen, immunologischen und genetischen Kriterien. In der aktualisierten Version werden darüber hinaus zugrunde liegende zytogenetische oder molekulargenetische Veränderungen berücksichtigt.

Das Buch von Stilgenbauer und Döhner fasst den derzeitigen Stand der molekularen diagnostischen Möglichkeiten für maligne hämatologische Erkrankungen (multiples Myelom, Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, myeloproliferative Erkrankungen, chronisch-myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) in übersichtlicher und gut verständlicher Weise zusammen. Molekulargenetische Veränderungen sind dabei nicht nur die Basis für Klassifikation, prognostische Einschätzung und therapeutische Entscheidungen, sie tragen vielmehr zur Verbesserung unseres Verständnisses der Pathogenese bei. Beispielsweise stellt die bei myeloproliferativen Erkrankungen kürzlich entdeckte JAK2-Mutation einen fundamentalen



Baustein im Rahmen der molekularen Pathogenese dar und ist inzwischen für die Diagnostik essenziell. Für die definitive Bestätigung der Diagnose einer chronisch myeloischen Leukämie ist heutzutage der zytogenetische Nachweis des Philadelphia-Chromosoms beziehungsweise der molekulargenetische Nachweis des BCR-ABL-Rearrangements entscheidend. In der Folge führte dies zur Entwicklung einer zielgerichteten Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren.

Im ersten Kapitel werden zunächst die Grundprinzipien der wichtigsten Methoden (z. B. PCR, zytogenetische und Mikroarray-basierte Methoden, Durchflusszytometrie, Proteomics, Sequenzierung) in kompakter und übersichtlicher Form vorgestellt. Dies erleichtert das Verständnis – insbesondere für den weniger mit den Grundlagen vertrauten Leser – für die in den folgenden acht Kapiteln zusammengefassten molekulargenetischen Veränderungen sowie der daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Techniken und Strategien.

Durch die Mitarbeit international anerkannter Experten wird dieses Buch zu einem sehr aktuellen und wertvollen Nachschlagewerk für alle, die sich mit hämatologischen Erkrankungen beschäftigen.

Priv.-Doz. Dr. med. Esther Endlicher,
Regensburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

Klinische Studie

Hypertonie

Initiale Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker

In der ACCOMPLISH-Studie konnten die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität bei Hypertonikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit der fixen Kombination Benazepril plus Amlodipin im Vergleich zur Kombination Benazepril plus Hydrochlorothiazid um fast ein Fünftel gesenkt werden. Wegen des deutlichen Wirkungsunterschieds zwischen Studien- und Vergleichsmedikation wurde die Studie vorzeitig beendet.

Hintergrund

Die traditionelle Hypertonie-Behandlungsstrategie – beginnend mit einer Monotherapie, bei Bedarf ergänzt durch weitere Wirkstoffe – wird zunehmend zur Diskussion gestellt. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stellt sich die Frage, ob die Therapie nicht gleich mit zwei Wirkstoffen eingeleitet werden sollte, und wenn ja mit welchen. Ungeklärt ist auch, ob eine solche Zweifachkombination immer ein Diuretikum enthalten muss.

Studienziel und -design

In der ACCOMPLISH-Studie wurde die Hypothese untersucht, ob eine Behandlung mit dem ACE(Angiotensin-Konversionsenzym)-Hemmer *Benazepril* kombiniert mit dem Calciumkanalblocker

ACCOMPLISH: Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension

Amlodipin seltener zu kardiovaskulären Ereignissen bei Hypertonikern mit einem hohen kardiovaskulären Risiko führt als eine Behandlung mit einer Kombination aus Benazepril und dem Thiazid-Diuretikum *Hydrochlorothiazid (HCT)*. Die beiden antihypertensiven Behandlungsmethoden wurden erst-

mals in einer Endpunkt-Studie initial als Fixkombinationen eingesetzt.

Die doppelblinde randomisierte Multicenterstudie wurde in fünf Ländern (USA und Skandinavien) durchgeführt. Zwischen Oktober 2003 und Mai 2005 wurden insgesamt 11 506 Patienten (Durchschnittsalter 68,4 Jahre, 39,5% Frauen) mit Hypertonie und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in die Studie aufgenommen. So hatten zu Studienbeginn bereits über 20% der Patienten einen Myokardinfarkt oder eine Bypass-Operation, etwa 13% hatten bereits einen Schlaganfall. Bei fast der Hälfte der Patienten (49,6%) lag der Body-Mass-Index über 30 kg/m², 60,4% hatte Diabetes mellitus.

5 744 Patienten wurden randomisiert mit einer Kombination aus Benazepril (20–40 mg) und Amlodipin (5–10 mg) behandelt, 5 762 Patienten mit Benazepril (20–40 mg) und Hydrochlorothiazid (12,5–25 mg). Die angestrebten Blutdruckwerte lagen bei einem Wert unterhalb von 140/90 mm Hg oder unterhalb von 130/80 mm Hg bei den Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung. Bei Bedarf konnten weitere Antihypertensiva aus anderen Substanzklassen (Betablocker, Alphablocker, Clonidin, Spironolacton oder Schleifendiuretika) verabreicht werden, um den Zielblutdruck zu erreichen. Nach einer drei-

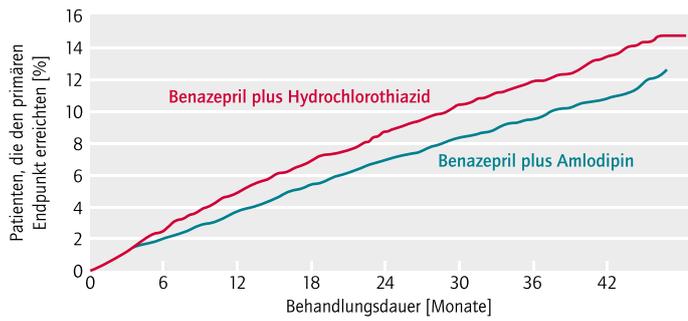
monatigen Dosistitration war die Studie auf eine Beobachtungszeit von fünf Jahren ausgerichtet.

Primärer Endpunkt war der Zeitraum bis zum Auftreten eines ersten Ereignisses, definiert als kardiovaskuläre Mortalität (kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, dekompensierte Herzinsuffizienz oder andere kardiovaskuläre Ursachen) und Morbidität (nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris sowie plötzlicher Herzstillstand mit Reanimation).

Studienergebnisse

Die ACCOMPLISH-Studie wurde im Oktober 2007 nach einer mittleren Behandlungszeit von 30 Monaten vorzeitig beendet, als der präspezifizierte Wert des Unterschieds beim primären Endpunkt zwischen den beiden Behandlungsgruppen überschritten war. Die *mittleren Blutdruckwerte* nach der Dosistitration lagen in der Benazepril/Amlodipin-Gruppe bei 131,6/73,3 mm Hg und im Benazepril/Hydrochlorothiazid-Arm bei 132,5/74,4 mm Hg ($p < 0,001$). Der *primäre Endpunkt* trat in der Benazepril/Amlodipin-Gruppe bei 552 Patienten (9,6%) ein, verglichen mit 679 Patienten (11,8%) in der Benazepril/Hydrochlorothiazid-Gruppe. Dies bedeutet eine relative Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität um 19,6% in der Benazepril/Amlodipin-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,80; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,72–0,90, $p < 0,001$) (Abb. 1).

Auch der *sekundäre Studienendpunkt*, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall war mit der Kombination ACE-Hemmer/Calciumkanalblocker niedriger als mit der Gabe des ACE-Hemmers plus Hy-



Patienten [n]								
Benazepril plus Amlodipin		5 512	5 317	5 141	4 959	4 739	2 826	1 447
Benazepril plus Hydrochlorothiazid		5 483	5 274	5 082	4 892	4 655	2 749	1 390

Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des primären kombinierten Endpunkts

drochlorothiazid (–1,3 Prozentpunkte; HR 0,79; 95%-KI 0,67–0,92; p=0,002). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Studienmedikation beobachtet wurden, entsprachen im Wesentlichen denen, die aus der klinischen Praxis mit den einzelnen Wirkstoffen bekannt sind; dazu zählten in erster Linie Schwindel, periphere Ödeme und Reizhusten.

Fazit

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 36 Monaten war bei Hypertoniepatienten die fixe Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Calciumantagonisten der

ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination beim kardiovaskulären Endpunkt signifikant überlegen. Dieser Effekt kann nicht durch deutliche Unterschiede in der Blutdrucksenkung erklärt werden, da die Differenz zugunsten der Benazepril/Amlodipin-Kombination systolisch nur 0,9 mm Hg und diastolisch 1,1 mm Hg betrug.

Die Überlegenheit der Kombination aus ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker stellt den derzeit häufig gewählten routinemäßigen Ersteinsatz einer ACE-Hemmer/Diuretikum-Kombination bei Hypertonikern infrage.

Besonders gilt dies für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und Diabetes mellitus. Ein Umsetzen der Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie in die klinische Praxis wird derzeit allerdings noch eingeschränkt durch die Nichtverfügbarkeit eines Benazepril-Amlodipin-Kombinationspräparats. Es stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse dieser Studie im Sinne eines Klasseneffekts auch auch auf andere ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker zutreffen. In Deutschland wird derzeit beispielsweise am häufigsten der ACE-Hemmer Ramipril verordnet (Schwabe und Paffrath, 2007). Als Fixkombination aus ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker sind Ramipril/Felodipin und Enalapril/Lercanidipin auf dem Markt. Amlodipin wird mit Angiotensin-II-(AT₁-)Antagonisten (Olmesartan, Valsartan) kombiniert.

Quelle

Jamerson K, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Forschung & Entwicklung

Migräne

CGRP-Antagonist Telcagepant lindert akute Migräneattacken

Telcagepant in einer Dosis von 300 mg ist eine wirksame Therapie für akute Migräneattacken mit vergleichbarer Wirksamkeit wie Zolmitriptan, aber weniger Nebenwirkungen. Das zeigte eine randomisierte, aktiv und Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit über 1 300 Teilnehmern.

Zur Behandlung akuter Migräneattacken kommen im Moment unspezifische Analgetika sowie spezifische Migränemittel wie Serotonin-1B/1D-Agonisten („Triptane“) und Mutterkornalkaloide zum Einsatz. Letztere sind allerdings aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen kontraindiziert. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, das während Migräneattacken ausgeschüttet wird. CGRP ist ein sehr potenter Vasodilatator. Im Jahr 2004 war bereits nachgewiesen worden, dass der CGRP-Antagonist BIBN 4096 bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist. Diese Substanz war damals allerdings nur in intravenöser Form verfügbar. Telcagepant (Abb. 1) ist ein oral verfügbarer CGRP-Antagonist.

Studiendesign und Ergebnisse

Die Wirksamkeit von Telcagepant bei einer akuten Migräneattacke und seine Verträglichkeit wurden in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden Parallelgruppenstudie untersucht. Als aktive Vergleichssubstanz wurde Zolmitriptan (Asco Top®) eingesetzt. An der Studie nahmen 1 380 Patienten mit Migräne teil. Sie behandelten eine Migräneattacke entweder mit 150 oder 300 mg Telcagepant, mit 5 mg Zolmitriptan oder mit Placebo. Es gab fünf primäre Endpunkte: schmerzfrei nach 2 Stunden, Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden sowie Abwesenheit von Lichtempfindlichkeit, von Lärmempfindlichkeit und von Übelkeit nach 2 Stunden.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre. 84% waren Frauen. Die

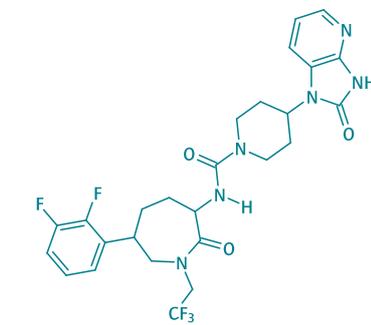


Abb. 1. Telcagepant (MK-0974)

meisten der Betroffenen behandelten ihre Attacken üblicherweise mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Triptanen. 60% hatten mittelschwere Kopfschmerzen und 40% schwere Kopfschmerzen.

Telcagepant war in der Dosierung 300 mg für alle Endpunkte signifikant wirksamer als Placebo. Der Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, betrug jeweils für 300 mg Telcagepant versus Placebo für

- schmerzfrei nach 2 Stunden 27% versus 10% ($p < 0,0001$),
- Linderung der Schmerzen 55% versus 28% ($p < 0,0001$),
- Abwesenheit von Lärmempfindlichkeit 58% versus 37% ($p < 0,0001$),
- Abwesenheit von Lichtempfindlichkeit 51% versus 29% ($p < 0,0001$),
- Abwesenheit von Übelkeit 65% versus 55% ($p = 0,0061$).

Zwischen Telcagepant 300 mg und Zolmitriptan ergab sich kein Wirksamkeitsunterschied. Beide waren allerdings signifikant wirksamer als 150 mg Telcagepant.

Nebenwirkungen waren bei Telcagepant genauso häufig wie bei Placebo und signifikant seltener als bei

Zolmitriptan. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Benommenheit und unsystematischer Schwindel sowie Müdigkeit.

Kommentar

Mit den CGRP-Antagonisten steht eine neue Substanzgruppe zur Behandlung akuter Migräneattacken zur Verfügung. Diese Substanzen können auch bei Patienten eingesetzt werden, die wegen vaskulärer Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, transitorischer ischämischer Attacken oder Schlaganfall keine Serotoninagonisten benutzen können. In dieser Studie war die Wirksamkeit vergleichbar mit der von Zolmitriptan, bei deutlich besserer Verträglichkeit. Ungeklärt ist, ob CGRP-Antagonisten bei Patienten wirken, die nicht auf Serotoninagonisten ansprechen.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Zwischenzeit durch eine zweite Studie, die als Abstract publiziert ist, verifiziert, so dass das Zulassungsverfahren eingeleitet wurde.

Quelle

Ho TW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115–23.

Prof. Dr. H. C. Diener,
Essen

Therapiehinweise

Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes mellitus Typ 2

Acetylsalicylsäure in der Primärprävention bei japanischen Patienten nicht wirksam

In einer japanischen Multicenterstudie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Erkrankungen konnte niedrig dosierte Acetylsalicylsäure in der Primärprävention atherosklerotische Ereignisse nicht verhindern.

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere für den Schlaganfall. Acetylsalicylsäure (ASS) ist in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse gut etabliert. Viele Diabetes-Gesellschaften empfehlen den Einsatz von ASS auch in der Primärprävention bei Patienten mit einem Diabetes mellitus – insbesondere bei einem Alter über 40 Jahre und Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie und positiver Familienanamnese bezüglich koronarer Herzkrankheit (KHK). Die dieser Empfehlung zugrunde liegende Datenlage ist allerdings dürftig. In Japan wurde jetzt in einer großen Studie der Nutzen von ASS in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne vaskuläre Erkrankungen untersucht.

Methodik

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte, die zwischen 2002 und 2008 in Japan durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 2539 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre, 55% der Studienteilnehmer waren männlich. 58% der Patienten hatten eine Hypertonie und der Diabetes mellitus bestand im Schnitt seit 7 Jahren. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,37 Jahre.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt: die Interventionsgruppe erhielt ASS in einer Dosis von 81 oder 100 mg pro Tag, der anderen Gruppe wurde keine

ASS verabreicht. Primärer Endpunkt waren atherosklerotische Ereignisse (tödlicher/nichttödlicher zerebraler Insult, transitorische ischämische Attacke [TIA], tödlicher/nichttödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, periphere arterielle Gefäßerkrankungen). Sekundäre Endpunkte waren sämtliche atherosklerotischen Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts und die Kombination von Erkrankungen des primären Endpunkts mit Tod aufgrund aller Ursachen.

Ergebnisse

Insgesamt traten 154 atherosklerotische Ereignisse auf: 68 in der ASS-Gruppe, 86 in der Patientengruppe, die keine ASS erhielt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,80; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,58–1,10; log-rank test $p=0,16$).

Tödliche koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse traten in der Interventionsgruppe bei einem Patienten (hämorrhagischer Insult), in der Gruppe ohne ASS bei 10 Patienten (5 Myokardinfarkte, 4 hämorrhagische und 1 ischämischer Insult) auf (HR 0,10; 95%-KI 0,01–0,79; $p=0,0037$). In den übrigen sekundären Endpunkte konnten zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

In der Subgruppe der ≥ 65 -jährigen Patienten ($n=1363$) ergab sich eine signifikant niedrigere Inzidenz atherosklerotischer Ereignisse unter ASS (HR 0,68; 95%-KI 0,46–0,99; $p=0,047$).

Unter ASS-Gabe kam es zu einem geringen Anstieg schwerer gastrointestinaler Blutungen (4 transfusi-

onspflichtige Patienten). Die Summe aus hämorrhagischen Insulten und schweren gastrointestinalen Blutungen unterschied sich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen allerdings nicht signifikant.

Kommentar

Die Studie reiht sich in eine ganze Reihe von anderen Studien ein, die in letzter Zeit fertiggestellt wurden und zeigen konnten, dass ASS bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Primärprävention nicht wirksam ist. Bei der hier vorliegenden Studie muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass sie nicht verblindet war. Auch ist nicht klar, ob die Ergebnisse wegen möglicher Unterschiede im genetischen Muster auf Diabetiker westlicher Länder übertragbar sind. Außerdem trat während des Beobachtungszeitraums lediglich ein Drittel der theoretisch für das Patientenkollektiv berechneten Ereignisse auf, so dass die Studienpower insgesamt zu niedrig war, um tatsächlich statistisch aussagekräftig zu sein.

Die Studie belegt eindrucksvoll, dass Therapieempfehlungen nur dann ausgesprochen werden sollten, wenn sie sich auf die Ergebnisse von großen kontrollierten Studien stützen können.

Quelle

Ogawa H, et al.: Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134–41.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Diabetes mellitus Typ 2

Exenatid einmal wöchentlich besser als zweimal täglich

Das Inkretin-Mimetikum Exenatid wurde in einer Formulierung zur verzögerten Wirkstofffreisetzung, die eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht, in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie mit der bisher üblichen zweimal täglichen Injektion verglichen und erzielte eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Das Inkretin-Mimetikum Exenatid (Byetta®) hat mehrere in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 erwünschte Wirkungen: Es stimuliert, ähnlich wie das beim Gesunden postprandial freigesetzte Inkretin Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Glucose-abhängig die Insulinfreisetzung, reduziert die Glucagon-Sekretion, verlangsamt die Magenentleerung und bewirkt eine verminderte Nahrungsaufnahme.

Die zweimal tägliche Gabe verbesserte in klinischen Studien bei Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin, Sulfonylharnstoffstoffen und Thiazolidindionen nicht optimal eingestellt werden konnten, die Blutzuckerkontrolle. Die HbA_{1c}-Werte konnten signifikant reduziert werden.

Weitere Verbesserungen könnte eine Formulierung zur verzögerten Wirkstofffreisetzung bringen, die eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht.

Studiendesign

In die 30 Wochen dauernde, offene, randomisierte Studie wurden 295 Typ-2-Diabetiker mit einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,3%, einem mittleren Nüchternblutzucker-Wert von 9 mmol/l (162 mg/dl), einem mittleren Körpergewicht von 102 kg und einer mittleren Diabetesdauer von 6,7 Jahren eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren bislang entweder noch gar nicht medikamentös antidiabetisch behandelt worden oder nahmen eines oder mehrere orale Antidiabetika ein. Während der Studiendauer wurde eine Gruppe mit Exenatid 2 mg einmal wöchentlich, die andere Gruppe mit Exenatid 10 µg zweimal täglich behandelt.

Primärer Studienendpunkt war der HbA_{1c}-Wert nach 30 Wochen.

Ergebnis

In beiden Gruppen war der HbA_{1c}-Wert ab Woche 6 signifikant geringer als zu

Studienbeginn, wobei der HbA_{1c}-Wert bei der einmal wöchentlichen Exenatid-Gabe ab Woche 10 signifikant stärker gesenkt wurde als bei zweimal täglicher Applikation. Nach 30 Wochen lag der HbA_{1c}-Wert bei einmal wöchentlicher Gabe um 1,9%-Punkte und bei zweimal täglicher Gabe um 1,5%-Punkte unter dem Ausgangswert ($\Delta = -0,33$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-0,54$ bis $-0,12$; $p = 0,0023$). Unter der retardierten Form erreichten deutlich mehr Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von $\leq 7\%$ (77% vs. 61%; $p = 0,0039$). Die Gewichtsreduktion war in beiden Gruppen ähnlich ($-3,7$ kg vs. $-3,6$ kg; 95%-KI $-1,3$ bis $1,1$; $p = 0,89$).

Die einmal wöchentliche Einnahme von Exenatid ging nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko einher. Zu den häufigsten bei einmal wöchentlicher Exenatid-Gabe berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehörten leichte Übelkeit und Juckreiz um die Einstichstelle, allerdings trat Übelkeit signifikant seltener auf als bei zweimal täglicher Applikation.

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Bosentan auch in frühen Stadien wirksam

Auch Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II profitieren von einer sechsmonatigen Behandlung mit Bosentan. In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie wurde eine Verzögerung der Verschlechterung des klinischen Zustands gezeigt. Die Zahl der Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung in die WHO-Funktionsklassen III und IV festgestellt wurde, verringerte sich.

Studien zum Einsatz von Bosentan (Tracleer®) und verschiedenen anderen Präparaten bei pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) wurden bisher vor allem mit Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien durchgeführt.

In beiden Gruppen kam es zur Bildung von Antikörpern gegen Exenatid, wobei unter der einmal wöchentlichen Gabe höhere Titer gemessen wurden. Zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern und dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Fazit

Exenatid einmal wöchentlich verbesserte die Blutzuckerkontrolle gegenüber der zweimal täglichen Verabreichung signifikant. Die gastrointestinale Verträglichkeit war gut und die einmal wöchentliche Gabe stellt eine deutliche Vereinfachung der Therapie gegenüber der zweimal täglichen Applikation dar. Die einmal wöchentliche Applikation von Exenatid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist daher ein vielversprechender Ansatz. In den USA wurde der Zulassungsantrag für die einmal wöchentliche Dosierung am 5. Mai 2009 eingereicht.

Quellen

Drucker D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240–50.
Scheen AJ. Exenatide once weekly in type 2 diabetes. *Lancet* 2008;372:1197–8.

Bettina Christine Martini,
Legau

Studiendesign

An der doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie nahmen 185 Patienten mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II teil. Die 6-Minuten-Gehstrecke, die als Maß der körperlichen Beeinträchtigung herangezogen wird, betrug bei den Patienten weniger als 80% des Normalwerts.

93 Patienten wurde Bosentan verabreicht (zunächst 4 Wochen lang 62,5 mg zweimal täglich, danach über 6 Monate 125 mg zweimal täglich, sofern die Patienten mehr als 40 kg wogen), 92 Patienten bekamen Placebo.

Primäre Endpunkte der Studie waren die prozentuale Veränderung des Lungengefäßwiderstands (pulmonary vascular resistance, PVR) und die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert.

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde außerdem anhand verschiedener sekundärer Endpunkte, wie der Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands und der Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse während des Studienzeitraums, beurteilt.

Ergebnisse

Der Lungengefäßwiderstand hatte sich in der Bosentan-Gruppe nach 6 Monaten auf 83,2% des Ausgangswerts ver-

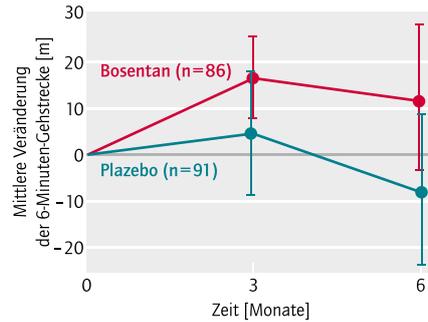


Abb. 1. Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (WHO-Klasse II) unter Bosentan oder Placebo

bessert und in der Placebo-Gruppe auf 107,5% verschlechtert. Das entspricht einem Unterschied zugunsten von Bosentan von 22,6 Prozentpunkten ($p < 0,0001$).

Die 6-Minuten-Gehstrecke konnte in der Bosentan-Gruppe im Mittel um 11,2 m verlängert werden, in der Placebo-Gruppe nahm sie im Mittel um 7,9 m ab. Dieser Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz ($p = 0,0758$, Abb. 1).

Verschlechterungen des klinischen Zustands (definiert als Tod aufgrund aller Ursachen, Krankenhausaufenthalt aufgrund von Komplikationen der pulmonal-arteriellen Hypertonie oder Verschlechterung der Symptome, z. B. Auftreten oder Verschlechterung einer Rechtsherzinsuffizienz) traten unter Bosentan später ($p = 0,0114$) und seltener auf als unter Placebo. Während unter Bosentan nur bei 3 Patienten (3%) eine klinische Verschlechterung auftrat, waren es in der Placebo-Gruppe 13 Patienten (14%). Der Unterschied beruhte vor allem auf unter Placebo häufiger vorkommenden Verschlechterungen der Symptomatik.

Folglich mussten mit Bosentan behandelte Patienten auch signifikant seltener in eine schlechtere WHO-Funktionsklasse eingestuft werden (3,4% gegenüber 13,2%, $p = 0,029$).

Die Ergebnisse der Placebo-Gruppe zeigen, dass die pulmonal-arterielle Hypertonie bereits in frühen Stadien rapide fortschreitet. Die Ergebnisse der Verum-Gruppe deuten auf eine verzögerte Krankheitsprogression durch Bosentan hin.

Das Sicherheitsprofil von Bosentan stimmte mit den Ergebnissen aus früheren Placebo-kontrollierten klinischen Studien überein.

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Untersuchungsgruppen gleich.

Diskussion

Dass die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke keine statistische Signifikanz erreichte, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer zu Beginn der Studie nur wenig eingeschränkt und damit schwer zu verbessern war. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass auch Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie der Funktionsklasse II von einer Bosentan-Therapie profitieren können.

Positives Votum der EMEA

Das CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat im Juni 2008 bereits eine positive Beurteilung zur Anwendung von Bosentan bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie der Funktionsklasse II publiziert. In den Fachinformationen wurde bei den Indikationen inzwischen folgender Absatz hinzugefügt: „Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt.“

Quelle

Galiè N, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093–100.

EMA. Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Tracleer. Juni 2008.

Fachinformation Tracleer® Stand Juli 2008.

Bettina Christine Martini,
Legau

Schweregrade der pulmonal-arteriellen Hypertonie (WHO-Funktionsklassen):

Klasse I: keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Synkopen bei normaler physischer Belastung

Klasse II: leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Symptome in Ruhe; bereits bei normaler physischer Belastung Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Synkopen

Klasse III: erhebliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Symptome in Ruhe; bereits bei leichter physischer Belastung Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Synkopen

Klasse IV: körperliche Aktivität ohne Symptome nicht möglich; Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz; Dyspnoe und Ermüdung können bereits in Ruhe vorhanden sein und verschlechtern sich durch jegliche körperliche Aktivität

Asthma bronchiale

Einfluss genetischer Polymorphismen auf den Therapieerfolg?

Die Hypothese, dass Polymorphismen des Beta-2-Adrenozeptor(ADRB2)-Gens mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika assoziiert sind, wurde in einer Analyse zweier großer randomisierter Studien nicht bestätigt.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika kombiniert mit inhalierbaren Glucocorticoiden sind ein etabliertes Therapieprinzip bei Asthma bronchiale. Allerdings weiß man, dass es große interindividuelle Unterschiede beim Ansprechen auf Beta-2-Sympathomimetika gibt. Diskutiert wird, ob diese Schwankungen auf Unterschiede im Beta-2-Adrenozeptor(ADRB2)-Gen zurückzuführen sind. Der Beta-2-Adrenozeptor wird auf der glatten Muskulatur der Bronchien exprimiert und ist die Zielstruktur der Beta-2-Sympathomimetika. Die Stimulation des Rezeptors führt zur Bronchodilatation. Polymorphismen des ADRB2-Gens, die zu einer Modifikation der Zielstrukturen führen, könnten daher einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Beta-2-Sympathomimetika haben. Mehrere Varianten im ADRB2-Gen sind bekannt – besondere Beachtung finden Einzel-Nukleotid-Polymorphismen, die zum Austausch von Aminosäuren in Position 16 und 27 führen (Gly16Arg, Gln27Glu).

Einige Studien haben gezeigt, dass homozygote Träger von Arginin an Position 16 (Arg/Arg) weniger von einer Therapie mit den Beta-2-Sympathomimetika Salbutamol und Salmeterol profitieren als Personen mit dem Genotyp Gly/Gly.

Da Beta-2-Sympathomimetika in der Asthma-Therapie eine große Rolle spielen und mögliche negative Aspekte der Behandlung entsprechend von großer Relevanz wären, wurden die Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien hinsichtlich eines möglichen Einflusses von ADRB2-Polymorphismen auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus Beta-2-Sympathomimetika und inhalierbaren Glucocorticoiden analysiert.

Die Ergebnisse folgender Studien gingen in die Analyse ein:

Studie 1 war eine 6 Monate dauernde randomisierte, doppelblinde Studie, an der 2250 Asthma-Patienten teilnahmen. Sie erhielten entweder:

- 160 µg Budesonid in Kombination mit 4,5 µg Formoterol (Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg) 2×/d als Dauermedikation und Budesonid + Formoterol als Bedarfsmedikation oder
- 320 µg Budesonid und 9 µg Formoterol (Symbicort® Turbohaler® 320/9 µg) 2×/d als Dauermedikation und Terbutalin (z. B. Aerodur® Turbohaler®) als Bedarfsmedikation oder
- 50 µg Salmeterol und 250 µg Fluticason (z. B. Viani® 50 µg/250 µg Diskus) 2×/d als Dauermedikation und Terbutalin (z. B. Aerodur® Turbohaler®) als Bedarfsmedikation.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthma-Exazerbation.

Studie 2 war eine 7 Monate dauernde randomisierte, offene Studie mit 405 Asthma-Patienten. Sie bekamen entweder eine bedarfsadaptierte Dosierung von Budesonid und Formoterol oder die Fixkombination Budesonid und Formoterol 320 µg/9 µg 2×/d bzw. Salmeterol und Fluticason 50 µg/250 µg 2×/d jeweils für 7 Monate.

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Asthma-Kontrolle, gemessen an der Anzahl der Exazerbationen, der Zeitdauer bis zum Auftreten der ersten Exazerbation und dem Prozentsatz der Studienteilnehmer mit mindestens einer Exazerbation während des Studienzeitraums.

Nach Beendigung der Studien erfolgte die Genotypisierung der Studienteilnehmer. Anschließend wurden die Studienergebnisse auf einen möglichen Zusammenhang mit ADRB2-Polymorphismen ausgewertet.

Ergebnisse

In *Studie 1* konnte kein Zusammenhang zwischen dem ADRB2-Polymorphismus und der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und inhalierbaren Glucocorticoiden festgestellt werden. Der ADRB2-Genotyp hatte weder Einfluss auf die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation noch auf die Häufigkeit schwerer Exazerbationen. Bei den Patienten mit dem Genotyp Gly/Gly hatten 12% (99 von 833) schwere Exazerbationen, bei den Patienten mit Gly/Arg 11% (110 von 1028) und bei den Patienten mit Arg/Arg 9% (32 von 361). Auch bei den sekundären Endpunkten Einsekundenkapazität (FEV₁), Bedarf an Zusatzmedikation und Anzahl nächtlicher Asthmaanfälle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Genotyp.

In *Studie 2* konnte ebenfalls kein Effekt des ADRB2-Genotyps auf die Häufigkeit von Exazerbationen nachgewiesen werden (9% bei Gly/Gly, 8% bei Gly/Arg und 9% bei Arg/Arg). Bei den sekundären Endpunkten verhielt es sich ebenso.

Fazit

Es konnte kein pharmakogenetischer Effekt von Variationen im ADRB2-Gen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalierbaren Glucocorticoiden kombiniert mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika gezeigt werden. Daher sollte diese Kombination Asthma-Patienten mit entsprechender Indikation unabhängig von ihrem Genotyp weiterhin verordnet werden.

Quelle

Bleecker ER, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β₂-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007;370:2118–25.

Bettina Christine Martini,
Legau

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Therapie der COPD

Tiotropium verbessert Symptomatik, nicht aber den Krankheitsverlauf

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) konnte durch das Anticholinergikum Tiotropium (Spiriva®) eine Verbesserung der symptomatischen Wirksamkeit, beispielsweise eine gesenkte Exazerbationsrate festgestellt werden, nicht aber eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs, so die Ergebnisse von UPLIFT®, die auf einer von Boehringer Ingelheim und Pfizer Pharma veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des 18. Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS) im Oktober 2008 in Berlin vorgestellt und diskutiert wurden.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten und schwersten Erkrankungen unserer Zeit. Nach aktuellen Zahlen der WHO leiden derzeit 210 Mio. Menschen weltweit an dieser Erkrankung mit etwa 3 Mio. Todesfällen pro Jahr. In Deutschland sind 13,2% der über 40-Jährigen betroffen, bei den über 70-Jährigen sind es bereits 29,7%. Nach Schätzung der WHO wird die COPD bis 2030 die vierthäufigste Todesursache weltweit sein. Typische Symptome der COPD sind eingeschränkter Atemfluss, Dyspnoe, Husten und Auswurf. Die Erkrankung ist durch einen progressiven Verlust der Lungenfunktion gekennzeichnet.

Eine der größten COPD-Studien

UPLIFT® ist eine der bisher größten COPD-Studien. Eingeschlossen in diese Studie wurden 5993 COPD-Patienten aus 37 Ländern. 2987 Patienten wurden in die Tiotropium-Gruppe, 3006 in die Placebo-Gruppe randomisiert. In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten einmal täglich 18 µg Tiotropium (Spiriva®) jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, wobei alle bei der COPD einsetzbaren Medikamente, mit Ausnahme von Anticholinergika, erlaubt waren. Auch waren Dosisanpassungen während des Studienverlaufs möglich. Drei Viertel der Studien-Patienten waren männlich und 30% aktuelle Raucher. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine forcierte expiratorische Einsekundenkapazität

(FEV₁) < 70% des Sollwerts nach Bronchodilatation bzw. ein FEV₁/FVC < 70% (FVC=forcierte Vitalkapazität).

Als primärer Studienendpunkt wurde die jährliche Abnahme des FEV₁-Werts von Tag 30 bis zum Studienschluss festgelegt. Zu den sekundären Studienendpunkten zählten unter anderem die jährliche Abnahme der FVC, die Lebensqualität, die Häufigkeit der Exazerbationen, die Notwendigkeit von Hospitalisierungen wegen Exazerbationen und die respiratorische und Gesamtmortalität. Die Studiendauer betrug vier Jahre.

Anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion

Die FEV₁-Werte der mit Tiotropium behandelten Patienten waren in den alle 6 Monate erfolgenden Lungenfunktionsmessungen stets signifikant höher als bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Sowohl unter Tiotropium als auch unter Placebo nahm allerdings die Lungenfunktion über die Zeit in gleicher Weise allmählich ab, nämlich in beiden Gruppen um 30 ± 1 ml/Jahr bezogen auf Messungen vor Gabe der Bronchodilatoren und um 40 ± 1 ml/Jahr bzw. 42 ± 1 ml/Jahr bei Messung nach der Gabe von Bronchodilatoren. Der primäre Studienendpunkt wurde also durch das Anticholinergikum nicht erreicht.

Jedoch wurde mit Tiotropium eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation der COPD festgestellt. In der Tiotropium-Gruppe betrug

die Zeit im Median 16,7 Monate (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 14,9 bis 17,9), in der Placebo-Gruppe 12,5 Monate (95%-KI 11,5 bis 13,8). Auch kam es unter Tiotropium zu einer signifikanten relativen Reduktion der Anzahl der Exazerbationen pro Patientenjahr um 14% (p < 0,001).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire, war über die gesamte Studiendauer von vier Jahren in der Tiotropium-Gruppe signifikant besser als in der Placebo-Gruppe (p < 0,001). Die Differenz von 2,3 bis 3,3 Punkten lag aber unter den für einen klinisch signifikanten Effekt geforderten 4 Punkten.

Mortalität

Bis 30 Tage nach Ende der Studie starben 14,9% der Patienten in der Tiotropium-Gruppe und 16,5% in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,89; 95%-KI 0,79 bis 1,02).

In der reinen Studienzeit (Per-protocol-Analyse) starben in der Tiotropium-Gruppe 14,4% und in der Placebo-Gruppe 16,3% der Patienten (HR 0,87; 95%-KI 0,76 bis 0,99).

Sicherheit und Verträglichkeit

Während in der Placebo-Gruppe 45% der Patienten die Behandlung unterbrachen oder absetzten, war dies in der Tiotropium-Gruppe bei 36% der Patienten der Fall. In der Mehrzahl der Fälle waren unerwünschte Ereignisse der Grund für die Unterbrechung oder das Absetzen der Studienmedikation. Die Rate an unerwünschten Ereignissen lag auf Placebo-Niveau mit Ausnahme der Mundtrockenheit, unter der in der Verum-Gruppe mehr Patienten litten als in der Placebo-Gruppe.

Aus der Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine Erhöhung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos. Damit wurden die Ergebnisse einer Metaanalyse [Singh et al. 2008], nach denen inhalierbare Anticholinergika mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei COPD-Patienten verbunden sind, nicht bestätigt.

Fazit

Verglichen mit Placebo führt Tiotropium zu einer Erhöhung der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV₁) bei Patienten mit COPD. Offenbar hat es aber keinen Einfluss auf die strukturellen Veränderungen, die bei einer COPD auftreten, denn die langfristige Abnahme der FEV₁ wird nicht beeinflusst. Gezeigt werden konnte in der UPLIFT-Studie die symptomatische Wirksamkeit der Therapie mit Tiotropium.

So war die Zeit sowohl bis zur ersten Exazerbation als auch bis zur ersten Krankenhauseinweisung aufgrund einer Exazerbation unter Tiotropium signifikant länger als unter Placebo. In der Studie zeigte sich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls, Hinweise aus einer zuvor durchgeführten Metaanalyse auf eine signifikante Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse wurden in der UPLIFT-Studie nicht bestätigt.

Quelle

- Prof. Marc Decramer, Leuven. Pressekonferenz „UPLIFT® Breaking News“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim und Pfizer Pharma im Rahmen des 18. Jahreskongress der European Respiratory Society, Berlin, 5. Oktober 2008.
- Tashkin DP, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;259:1543–54.
- Singh S, et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439–50.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronisch-myeloische Leukämie**Frühzeitige Umstellung bei Imatinib-Resistenzen**

In den letzten zehn Jahren haben Tyrosinkinase-Inhibitoren die Behandlungserfolge bei einer chronisch-myeloischen Leukämie (CML) wesentlich verbessert. Durch die Hemmung der krankheitsverursachenden BCR-ABL-Kinase steht erstmals eine zielgerichtete, orale Therapie zur Verfügung, mit der hohe Überlebensraten und vielfach progressionsfreie Krankheitsverläufe erzielt werden können. Resistenzentwicklungen und Unverträglichkeiten erfordern ein rasches Umstellen der Therapie. Dies wurde bei einer Pressekonferenz der Firma Bristol-Myers Squibb anlässlich der Jahrestagung der DGHO im Oktober 2008 in Wien diskutiert.

Die Einführung von Imatinib (Glivec®) im Jahr 2001 und als Primärtherapie im Jahr 2003 führte erstmals zu einer deutlich verbesserten Prognose von CML-Patienten. Jedoch sprechen nicht alle Patienten dauerhaft auf eine Erstlinientherapie mit Imatinib an. Neben

Intoleranzen treten vor allem in den ersten drei Jahren der Behandlung Resistenzen gegenüber Imatinib auf. Die wichtigsten molekularen Veränderungen, die zu einer klonalen Evolution Imatinib-resistenter Zellen führen, sind:

- Mutationen im BCR-ABL-Protein,
- BCR-ABL-Genamplifikationen und
- eine Hochregulation BCR-ABL-unabhängiger Signalwege.

Mit Hilfe neuer Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI der zweiten Generation) sollen Resistenzen überwunden und Alternativen bei Unverträglichkeiten geschaffen werden.

Multikinase-Inhibitor Dasatinib

Dasatinib (Sprycel™) hemmt mehrere Rezeptortyrosinkinasen (BCR-ABL, SRC, PDGFR- α und - β , c-KIT) und wird zur Behandlung der CML nach Versagen von Imatinib eingesetzt. Dasatinib bindet mit einer um den Faktor 325 höheren Affinität als Imatinib an das aktive Zentrum der BCR-ABL-Kinase und weist keine Kreuzresistenz gegenüber Imatinib auf, da sich die jeweiligen Bindungsregionen unterscheiden. Dasatinib ist bis auf eine Ausnahme (T315I-Mutante) auch bei Imatinib-Resistenzen wirksam. Im Gegensatz zu Imatinib erfolgt die Hemmung der Tyrosinkinase mit Dasatinib sowohl in der inaktiven als auch in der aktiven Konformation. Die klinischen Studien mit Dasatinib werden im START-Studienprogramm (SRC/ABL tyrosin kinase inhibition activity research trial) (Tab. 1) koordiniert und ausgewertet. Neben dem START-Studienprogramm, welches aus fünf großen, nicht verblindeten Phase-II-Studien zum Einsatz von Dasatinib bei CML und Ph+ALL besteht, liegen mit den Phase-III-Studien (Studie 034 und Studie 035) auch Untersuchungen zur Dosisoptimierung vor. Die Metaanalyse „Early intervention“ untersuchte retrospektiv den Einfluss eines frühen Behandlungsbeginns mit Dasatinib.

Tab. 1. Das Studienprogramm zu Dasatinib

Studienname	Klinische Phase	Studienansatz
START-C	II	Dasatinib in chronischer CML-Phase
START-R	II	Dasatinib vs. Imatinib-Dosiseskalation auf 800 mg in chronischer CML-Phase
START-A	II	Dasatinib in akzelerierter CML-Phase
START-B	II	Dasatinib in CML-Blastenphase (myeloisch oder lymphoid)
START-L	II	Dasatinib in Ph+ ALL und lymphoider CML-Blastenkrise
Early intervention	Metaanalyse	Einfluss eines frühen Behandlungsbeginns mit Dasatinib
Studie 034	III	Vergleich Dasatinib 100 mg täglich vs. 50 mg zweimal täglich vs. 70 mg zweimal täglich vs. 140 mg täglich in chronischer CML-Phase
Studie 035	III	Vergleich Dasatinib 140 mg täglich vs. 70 mg zweimal täglich in akzelerierter, lymphoider und myeloischer Blastenkrise der CML sowie bei der Ph+ ALL

Glossar

BCR-ABL-Gen: Entsteht aus der Fusion des von Chromosom 22 translozierten BCR-Gens (Bruchstellen-Cluster-Region) mit dem ABL-Gen (Abelson-Leukämievirus) auf Chromosom 9.

SRC: Src-Kinasen sind Protein-Tyrosinkinasen mit onkogener Wirkung. Die Entdeckung der namensgebenden Kinase Src geht auf die Identifizierung des Rous-Sarkom-Virus als Auslöser von Sarkomen bei Hühnern zurück.

PDGFR: platelet derived growth factor receptor

c-KIT: CD117 oder c-kit ist das zelluläre Homolog des Onkogens v-kit, das erstmals in einem Katzensarkomvirus nachgewiesen wurde (kit steht für kitten = Kätzchen). Das c-kit-Protoonkogen kodiert für die Rezeptor-Tyrosinkinase c-KIT.

Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie

T315I-Mutationen: Punktmutation innerhalb der ABL-Aminosäuresequenz, bei der an der Position 315 die Aminosäure Threonin (T) durch Isoleucin (I) ausgetauscht ist. Durch den Aminosäureaustausch werden sämtliche Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) sterisch an einer Bindung gehindert.

Aktuelle Auswertungen des START-Studienprogramms

Im Rahmen der jeweiligen Zweijahres-Auswertungen des START-Studienprogramms konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dasatinib in allen Phasen der CML-Erkrankung lang anhaltende hämatologische und zytogenetische Remissionen erzielte (Tab. 2). Gleiches gilt für das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtüberlebensrate. So lag das Gesamtüberleben in der chronischen Phase bei 100% (Imatinib-intolerante Patienten) bzw. 92% (Imatinib-resistente Patienten) und in der akzelerierten Phase bei 72%. In der Blastenkrise betrug die mediane Gesamtüberlebensdauer bei myeloischen Blasten 11,8 Monate, bei lymphoiden Blasten 5,3 Monate.

In der START-R-Studie wurde ferner gezeigt, dass bei vorherigem Versagen von 400 bis 600 mg Imatinib pro Tag mit dem Wechsel auf zweimal täglich 70 mg Dasatinib eine bessere Prognose erzielt wurde (PFS=86%) als bei einer Dosisescalation von Imatinib auf

Tab. 2. Zweijahresergebnisse der START-Studien

Studiename	CML-Erkrankungsphase	Patienten [n]	Ansprech- und Überlebensraten [%]			
			CCyR	MCyR	PFS	OS
START-C	Chronische Phase	387	54	62	80	94
START-R	Chronische Phase (vs. 800 mg Imatinib)	150	44 vs. 18	53 vs. 33	86 vs. 65	k. A.
START-A	Akzelerierte Phase	174	33	40	46	72
START-B	CML – Myeloische Blastenkrise	109	27	34	20	38
START-L	Ph+ ALL	46	54	57	12	31
	Lymphatische Blastenkrise	48	46	52	5	26

CCyR: Komplette zytogenetische Remission, MCyR: weitgehende zytogenetische Remission, PFS (progression-free survival): progressionsfreies Überleben; OS (overall survival): Gesamtüberleben; k. A.: keine Angabe

800 mg pro Tag (PFS=65%). Die höchste Effektivität von Dasatinib wird generell bei frühzeitiger Gabe unmittelbar nach Imatinib-Versagen erzielt.

Dosierungsoptimierungsstudien

In einer Dosisoptimierungsstudie (Studie 034; n=670) mit Imatinib-resistenten Patienten in der chronischen CML-Phase konnte zudem durch einen Dosiswechsel von zweimal täglich 70 mg auf einmal täglich 100 mg Dasatinib eine Reduktion der Nebenwirkungen belegt werden. Die Effektivität der Therapie blieb erhalten (Abb. 1). Eine diskontinuierliche Hemmung der BCR-ABL scheint somit für den Therapieerfolg auszureichen. Derzeit wird in der chronischen CML-Phase die einmal tägliche Einnahme von 100 mg Dasatinib empfohlen.

In einer weiteren Phase-III-Optimierungsstudie (Studie 035; n=611) mit

Patienten in fortgeschrittenen CML-Phasen sowie bei der Ph+ALL wurde die einmal tägliche Einnahme von 140 mg Dasatinib mit der zweimaligen Einnahme von 70 mg verglichen. Dabei zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des primären Endpunkts (komplette hämatologische Ansprechrate und kein Anzeichen für eine Leukämie).

In der Folgeauswertung nach sechs Monaten wurde ein Vorteil für die zweimal tägliche Gabe von 70 mg Dasatinib hinsichtlich der Remissionsdauer in den verschiedenen Krankheitsphasen – vor allem in Phasen mit lymphoider Transformation – beobachtet. In fortgeschrittenen CML-Phasen und bei einer Ph+ALL wird daher eine zweimal tägliche Gabe von 70 mg Dasatinib empfohlen.

Quelle

Prof. Dr. Dr. Thomas Lion, Wien (Österreich), Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach, München, Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Heidelberg. Pressekonferenz „Optimierte CML-Therapie mit Dasatinib (Sprycel™): Gute Chancen durch konsequentes Monitoring“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb anlässlich der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Wien, 11. Oktober 2008.

Shah N, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008;26:3204–12.

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

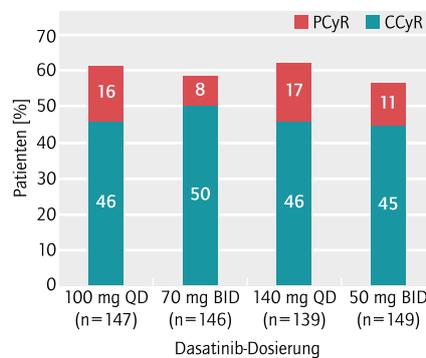


Abb. 1. Durch den Wechsel von der 2-mal täglichen Gabe von 70 mg Dasatinib auf die 1-mal tägliche Gabe von 100 mg Dasatinib wird eine vergleichbare Wirkung für das Erreichen des partiellen (PCyR) und kompletten zytogenetischen Ansprechens (CCyR) erreicht, bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen (nicht abgebildet) [Grafik nach Bristol-Myers Squibb]

Hepatitis B

Aktuelle Leitlinien empfehlen frühe Therapie

Nach den Anfang 2009 publizierten aktualisierten Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) zur Therapie der chronischen Hepatitis B soll eine Behandlung bei einer Viruskonzentration von 10^4 Kopien/ml und bei erhöhten Leberwerten begonnen werden. Ferner steht die Resistenzvermeidung im Vordergrund der Therapie, wie bei einer Pressekonferenz von Gilead Sciences GmbH beim 115. Internistenkongress am 19. April 2009 in Wiesbaden erläutert wurde.

Weltweit sind etwa 300 bis 420 Mio. Menschen chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Pro Jahr sterben etwa eine Million Menschen an den Folgen HBV-bedingter Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome. Die meisten Patienten erhalten Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga, in den letzten Jahren sind einige neue Substanzen in den Markt gekommen. Die Pipelines der pharmazeutischen Industrie mit Substanzen zur Behandlung der Hepatitis B sind aber derzeit leer, so dass in den nächsten Jahren nicht mit weiteren neuen Therapiemöglichkeiten gerechnet werden kann. Die bisher verfügbaren Substanzen müssen deshalb besonders überlegt eingesetzt werden.

Therapie früh beginnen

Die EASL hat nun ihre Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis B aktualisiert (J Hepatol 2009;50:227–42). Weil das Fortschreiten einer chronischen Hepatitis B eng mit der Höhe der Virusmenge assoziiert ist,

empfiehlt die EASL nun den möglichst frühen Einsatz von Substanzen mit starker antiviraler Wirksamkeit und hoher Resistenzbarriere (Abb. 1). Zu bevorzugen sind Tenofovir, Entecavir und bei entsprechend geeigneten Patienten PEG-Interferon.

Mit den oral applizierbaren Substanzen wie Tenofovir (Viread®) ist die Behandlung einfach – eine Tablette am Tag genügt. Entecavir und Tenofovir sind gut verträglich, die Eigenschaften von Tenofovir sind durch den langjährigen Einsatz bei HIV-Patienten gut bekannt.

Resistenzprävention

Neu in den Leitlinien ist ferner das Ziel der Resistenzprävention. In den deutschen Leitlinien von 2007 war noch von Resistenzmanagement die Rede. Tenofovir und Entecavir haben eine hohe Resistenzbarriere, die die Wahrscheinlichkeit von Resistenzmutationen minimiert. So zeigte sich in der aktuellen Auswertung der Zulassungsstudien für Tenofovir (96 Wochen) keine einzige derartige Mutation.

Romiplostim

Neues Fc-Peptid-Fusionsprotein für die Behandlung der ITP

Romiplostim (Nplate®, Amgen) ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein, das die Thrombopoese ähnlich wie das körpereigene Protein Thrombopoetin stimuliert. Die neue Substanz wurde bei einer Pressekonferenz der Firma Amgen GmbH am 5. Februar 2009 vorgestellt.

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), auch als Immunthrombozytopenie oder Morbus Werlhof bezeichnet, ist eine Autoimmunerkrankung, die vorwiegend bei Erwachsenen in chronischer Form auftritt. Autoantikörper führen

zum vermehrten Abbau von Thrombozyten, hauptsächlich in der Milz. Bei Thrombozytenzahlen unter 30 000 bis 50 000/μl Blut steigt die Blutungsneigung, bei sehr geringen Thrombozytenzahlen besteht das Risiko einer intrakraniellen Blutung mit tödlichem

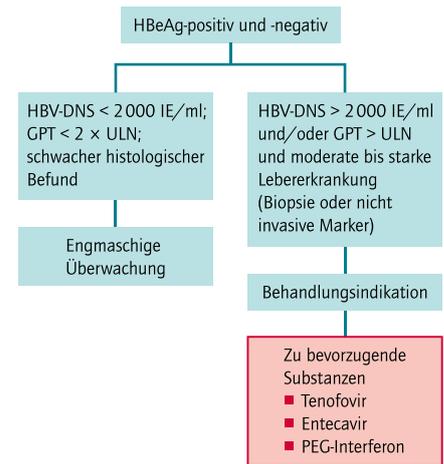


Abb. 1. Therapieindikation bei Hepatitis-B-e(HBe)-Antigen-positiven und -negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B nach den EASL-Leitlinien 2009; ULN: upper limit of normal, oberer Grenzwert des Normalwerts; GPT: ALT, Alanin-Aminotransferase

Tritt doch eine Resistenz auf, sollte mit einer entsprechenden Rescue-Therapie begonnen werden, die die effektivste antivirale Wirkung hat und ein minimales Risiko aufweist, HBV-Stämme mit multiplen Resistenzen zu selektieren. Die einzige sinnvolle Strategie ist damit die zusätzliche Gabe eines zweiten Arzneimittels, wobei die langfristige Sicherheit mancher Kombinationen noch unbekannt ist.

Quelle

Prof. Dr. Jörg Petersen, Pressekonferenz „Von der Leitlinie zum Patienten: Therapie der chronischen Hepatitis B mit Viread®“, veranstaltet von Gilead Sciences GmbH, Martinsried, beim 115. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 19. April 2009

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Ausgang. Häufig ist die ITP mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert.

Die Ursachen der Erkrankung sind weitgehend unbekannt. Manchmal tritt sie im Anschluss an eine Infektionskrankheit oder nach Impfungen auf.

Glucocorticoide, die derzeitige Standardtherapie, sind mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet. Zur Notfalltherapie werden Immunglobuline eingesetzt. Durch eine Splenektomie wird das wichtigste Organ des Thrombozytenabbaus entfernt. Dieser Eingriff kann jedoch aufgrund der Schwächung des Immunsystems zahlreiche Komplikationen nach sich ziehen.

Thrombopoese-Stimulation mit Romiplostim

Mit Romiplostim (Nplate®, Amgen) steht nun ein Fc-Peptid-Fusionsprotein zur Verfügung, das die Thrombopoese ähnlich wie das körpereigene Protein Thrombopoetin stimuliert. Romiplostim enthält eine aktive Peptidkomponente, die als Agonist am Thrombopoetin-Rezeptor wirkt, sowie die Fc-Domäne von Immunglobulin G, wodurch die Halbwertszeit des sogenannten Peptibody-Proteins verlängert wird.

Romiplostim ist für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura zugelassen, die gegenüber anderen Therapien wie Glucocorticoiden oder Immunglobulinen refraktär sind. Die Anwendung von Romiplostim kann als Zweitlinien-Therapie bei erwachsenen, nicht splenektomierten Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Operation kontraindiziert ist.

In zwei doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurden 63 splenektomierte und 62 nicht splenektomierte Patienten mit ITP über 24 Wochen behandelt. Sie erhielten einmal wöchentlich Plazebo oder Romiplostim in individueller Dosierung subkutan

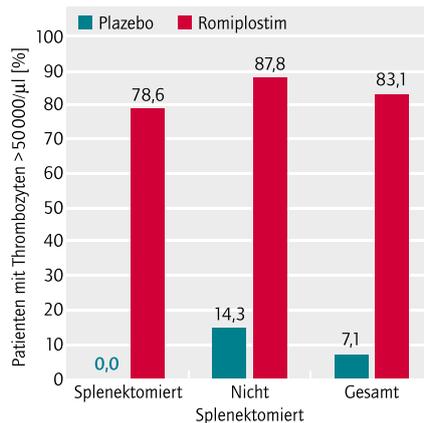


Abb. 1. Anteil der Patienten mit anhaltender Erhöhung der Thrombozytenzahlen auf > 50 000/µl bei Therapie mit Romiplostim [nach Kuter]

appliziert. Primärer Endpunkt war eine anhaltende Erhöhung der Thrombozytenzahlen auf über 50 000/µl. Dieser Endpunkt wurde von 83% der Patienten erreicht, und zwar von 79% des splenektomierten und 88% der nicht splenektomierten Patienten (Abb. 1). 25% der Patienten in der Romiplostim-Gruppe erreichten den Zielwert bereits innerhalb einer Woche, 50% innerhalb von zwei bis drei Wochen.

Blutungsereignisse (Grad ≥ 2) traten bei den mit Romiplostim behandelten Patienten um 55% seltener auf (15,5% vs. 34,1%), schwerere Blutungsereignisse

(Grad ≥ 3) waren um 42% im Vergleich zur Plazebo-Gruppe verringert (7,1% vs. 12,2%). Eine Reduktion oder ein Absetzen der Begleittherapie waren in der Romiplostim-Gruppe bei 87% und in der Plazebo-Gruppe bei 38% der Patienten möglich. Langzeitdaten über drei Jahre belegen, dass das Ansprechen auf die Therapie anhält.

Nebenwirkungen von Romiplostim sind beispielsweise Benommenheit, Schlaflosigkeit und Muskelschmerzen, sie sollen im Vergleich zu den Vorteilen des geringeren Blutungsrisikos nachrangig sein. Die Therapie sollte aber durch einen hämatologisch erfahrenen Arzt gesteuert und überwacht werden.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. Matthias Rummel, Gießen, Prof. Dr. Axel Matzdorff, Saarbrücken, Pressekonferenz „Die Thrombopoese-Stimulation als neuer Therapieansatz in der Behandlung der chronischen Immuthrombozytopenie“, Berlin, 5. Februar 2009, veranstaltet von Amgen GmbH.

Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Koronarerkrankungen und Diabetes mellitus

Oxidativer Stress und Entzündung begünstigen Endotheldysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion spielt bei der Pathogenese der koronaren Herzerkrankung eine zentrale Rolle. Sie wird unter anderem durch oxidativen Stress und Entzündungsvorgänge gefördert. Diese wiederum werden durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus stimuliert.

Das Endothel ist ein eigenständiges Organ, das zahlreiche vasoaktive sowie Wachstums- und Matrix-modulierende Substanzen produziert. So reguliert diese einlagige Zellschicht an der Innenwand der Gefäße mit Hilfe von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin (PGI₂) beispielsweise den Gefäßtonus.

NO wird mit Hilfe der endothelialen NO-Synthase gebildet. Physikalische Stimuli zur NO-Bildung sind Scherkräfte, die auf das Endothel einwirken, und

die pulsatile Dehnung des Endothels. Ins Lumen freigesetztes NO wirkt antiaggregatorisch und hemmt die Freisetzung von vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen wie Serotonin und Thromboxan.

Die NO-Halbwertszeit wird durch reaktive Sauerstoffspezies bestimmt. Bei Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus werden vermehrt radikalbildende Enzyme aktiviert, die über verschiedene Schritte die NO-Bioverfügbarkeit verringern und damit

eine endotheliale Dysfunktion auslösen können.

Eine Therapie der endothelialen Dysfunktion ist durch Gabe von Vitamin E und C möglich, die Superoxidradikale verringern. Mit CSE- oder ACE-Hemmern kann die Produktion von NO stimuliert und die Superoxid-Konzentration verringert werden. Mit NO-Donatoren wie Nitraten kann die Endothelfunktion ebenfalls beeinflusst werden. Nicht alle Nitrate wirken jedoch gleich. So ist seit kurzem bekannt, dass Glyceroltrinitrat, Isosorbidmononitrat und -dinitrat durch die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen die Endothelschicht eher schädigen sollen. Pentaerythryltetranitrat scheint dagegen das Endothel zu schützen, weil es in den Gefäßen keine Nitratoleranz induziert. Dies konnte in der PENTA-Studie (*Clin Res Cardiol* 2009;98:Suppl 1,V911), einer prospektiven, doppelblinden Studie mit 80 Patienten mit

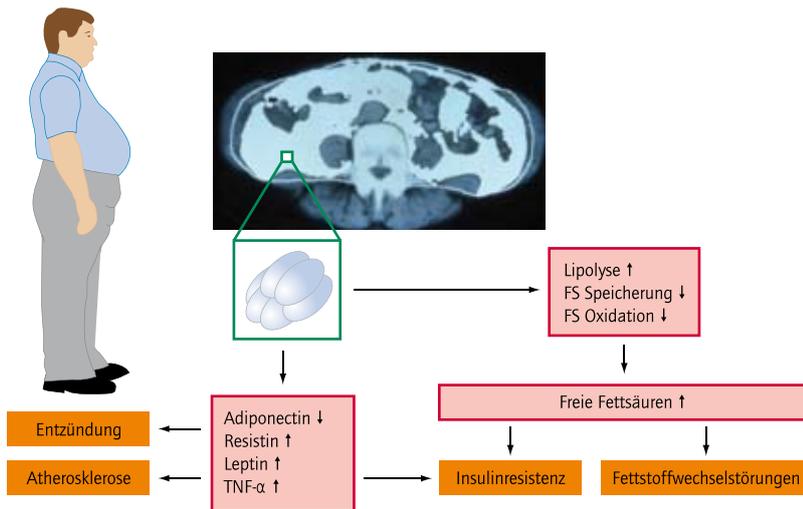


Abb. 1. Bedeutung des viszeralen Fettgewebes für die Entstehung von Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen, Entzündungsvorgängen und Atherosklerose (FS: Fettsäuren) [nach Marx]

stabiler koronarer Herzkrankheit bestätigt werden.

Entzündungsprozesse lösen endotheliale Dysfunktion aus

Sowohl bei Atherosklerose als auch bei Diabetes mellitus Typ 2 gibt es viele Zeichen einer systemischen Entzündung.

So sind Akute-Phase-Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP), bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz erhöht. Der CRP-Wert ist prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein wichtiger Risikofaktor hierfür wiederum ist die Adipositas, weil vor allem viszerales Fettgewebe Adipokine und andere

Mediatoren freisetzt, wie TNF-alpha, Resistin, Leptin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), die zu systemischen Entzündungsreaktionen führen können (Abb. 1).

Auch C-Peptid könnte nach einer neuen Hypothese an der frühen Atherogenese beteiligt sein. So konnten vermehrte C-Peptidablagerungen in frühen atherosklerotischen Läsionen von Diabetikern nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurden vermehrt Makrophagen und CD4-positive Lymphozyten in diesen Gewebsabschnitten gesehen, deren Migration in vitro durch C-Peptid induziert wird.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz, Prof. Dr. Nikolaus Marx, Ulm, Satellitensymposium „Oxidativer Stress und Endothelfunktion. Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie“, veranstaltet von Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Langenfeld, bei der 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 17. April 2009.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

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. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich)
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1. 10. 2008

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines 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.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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