

# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Was gibt es Neues beim Schlaganfall?



Pazopanib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Antibiotikaprophylaxe bei aseptischen Operationen

Blutzuckerkontrolle:  
Liraglutid wirksamer als Sitagliptin

Bosentan: Pulmonal-arterielle Hypertonie bei Kindern

Vernakalant: Ein neuartiges Antiarrhythmikum

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
28. Jahrgang · Heft 12  
Dezember 2010

## 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/M.  
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Frankfurt/M.  
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, 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, Neuherberg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Therapie invasiver Mykosen: empirisch oder präemptiv?** 369

## Übersichten

Hans-Christoph Diener, Ralph Weber, Essen, und Martin Grond, Siegen

**Was gibt es Neues beim Schlaganfall?** 371

## Zertifizierte Fortbildung



Hans-Peter Lipp, Tübingen

**Pazopanib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom** 383

## Referiert & kommentiert

**Therapiehinweise** 392

Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell – Aseptische Operationen: Müssen die Leitlinien zur perioperativen Antibiotikaphylaxe neu geschrieben werden? – Blutzuckerkontrolle: Liraglutid wirksamer als Sitagliptin

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 396

Pulmonal-arterielle Hypertonie: Bosentan steht auch Kindern zur Verfügung – Vorhofflimmern: Vernakalant: Ein neuartiges Antiarrhythmikum – Insulintherapie-Regime im Vergleich: Weniger Hypoglykämien unter Insulindetemir – Angiogenese- und mTOR-Hemmer: Neue Therapieansätze bei Patienten mit Weichteilsarkomen

**Impressum** 402

## Jahresregister 2010

# Therapie invasiver Mykosen: empirisch oder präemptiv?

Das vermehrte Auftreten invasiver Mykosen ist sicherlich der Preis, den die moderne Medizin für die Fortschritte bei der intensivmedizinischen Behandlung immunkompromittierter Patienten, insbesondere aus dem hämatonkologischen Bereich, zu zahlen hat. Und die Zahl entsprechend behandelter und somit gefährdeter Patienten steigt ständig. Dabei werden in zunehmendem Maße eine Beteiligung bislang seltener, „nicht klassischer“ Pilztypen und Spezies sowie das Auftreten schwerer Pilzinfektionen bei neuen Risikogruppen, beispielsweise bei Patienten nach Organtransplantation oder Splenektomie, unter Glucocorticoid-Therapie oder mit Diabetes mellitus oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, beobachtet.

## Probleme bei der Diagnostik

Bekannterweise haben die Götter vor die Therapie die Diagnose gestellt. Ob sie dabei auch die Pilzinfektionen vor Augen hatten, darf man angesichts der alltäglichen Herausforderungen bei der schwierigen Diagnostik dieses Krankheitsbilds kritisch hinterfragen, ohne in den Verdacht der Blasphemie zu geraten. Schon die offizielle Definition einer invasiven Mykose anhand der Kategorien „bewiesen“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ offenbart das Dilemma im klinischen Alltag. Würde man den Tatbestand der mikroskopisch bzw. kulturell bewiesenen Diagnose als unverzichtbares Kriterium für die Einleitung einer antimykotischen Therapie fordern, wäre der Krankheitsverlauf sicherlich für die meisten Patienten infaust. Aber auch bei modernen indirekten Tests wie der Bestimmung von Galactomannan und bei der molekularen Diagnostik ist die Treffsicherheit unzureichend, so dass diese Verfahren zumindest zum jetzigen Zeitpunkt für den einzelnen Patienten noch keine ausreichende diagnostische Sicherheit bieten. Somit sind und bleiben die typischen Wirtsfaktoren und das klinische Bild, eventuell ergänzt durch typische Befunde im Thorax-CT, die entscheidenden diagnostischen Parameter mit der Folge, dass invasive Pilzinfektionen (noch) zu selten diagnostiziert werden.

## Wie früh ist früh genug?

Unbestritten ist, dass durch die frühzeitige Einleitung einer effektiven antimykotischen Therapie bei dieser immer lebensbedrohlichen Komplikation die Prognose betroffener Patienten wesentlich verbessert werden kann. Doch die Frage nach dem rechtzeitigen Therapiebeginn – wann ist früh genug und wann eventuell zu spät? – ist und bleibt Gegenstand aktueller Diskussionen, wie sie auch auf der diesjährigen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft in Wien (16.–19. September 2010) geführt wurden.

Der frühest mögliche Einsatz eines Medikaments ist die *prophylaktische Gabe* nach dem Motto „Vorbeugen ist besser als heilen“. Doch diese Strategie hat sich in der Infektiologie bis auf wenige Situationen, beispielsweise bei der Endokarditisprophylaxe, nicht bewährt. Bei einer generellen antimykotischen Prophylaxe muss, insbesondere bei zu geringen Plasmakonzentrationen, mit einer Resistenzbildung gerechnet werden. Aber auch eine Durchbruchinfektion mit Erregern, die mit der angewendeten Substanz nicht erreicht werden, ist möglich und sicherlich sehr viel schwieriger zu behandeln. Eine antimykotische Prophylaxe ist daher nur bei Hochrisikopatienten mit akuter Leukämie und allogener Stammzelltherapie sinnvoll.

Eine auch unter Kostenaspekten sinnvolle Alternative ist die *empirische Therapie*, die heute als allgemeingültiger Standard akzeptiert ist. Darunter versteht man eine antimykotische Therapie, die auf der Basis klinischer Befunde ohne weitere diagnostische Parameter begonnen wird – konkret gesagt, bei persistierendem, Antibiotika-refraktärem Fieber, insbesondere bei neutropenischen Patienten. Dass bei dieser Strategie mehr Patienten behandelt werden als pilzinfiziert sind, liegt auf der Hand. Deshalb wird auch angesichts der nicht unerheblichen Therapiekosten als mögliche Alternative das *präemptive Vorgehen* diskutiert. Danach soll mit der Therapie erst dann begonnen werden, wenn entsprechend der Konsensuskriterien der EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) eine mögliche oder wahrscheinliche invasive Mykose diagnostiziert wurde, was jedoch angesichts der vielfältigen Probleme und Limitationen bei der Diagnostik nicht ganz unproblematisch sein dürfte. Studien, in denen das empirische mit dem präemptiven Vorgehen verglichen wurde, gibt es nur wenige. Während sich in Beobachtungsstudien ein Vorteil für die präemptive Therapie zeigte, konnte dieser Benefit in prospektiv randomisierten Studien nicht reproduziert werden. Mit anderen Worten: durch dieses Vorgehen könnte für manchen Patienten die Therapie vielleicht zu spät beginnen. Auch werden die bei der präemptiven Therapie gegenüber der empirischen Behandlung zunächst eingesparten Medikamentenkosten vermutlich dadurch aufgewogen, dass die Erkrankung bei den tatsächlich pilzinfizierten Patienten infolge des verzögerten Therapiebeginns weiter fortgeschritten und die Behandlung dadurch kostenintensiver ist.

#### Fazit

Die präemptive Therapie ist bisher nicht ausreichend definiert. Solange keine zuverlässigen Parameter zur Verfügung stehen, die eine Frühdiagnose einer Pilzinfektion mit ausreichender Sicherheit garantieren, bleibt die empirische Therapie die Strategie der Wahl.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

#### Literatur

- Cordonnier C, et al. Clin Infect Dis 2009;45:48.  
Dignan FL, et al. Bone Marrow Transplant 2009;44:51–6.  
Goldberg E, et al. Eur J Cancer 2008;44:2191–203.  
Hebart H, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43:553–61.  
Maertens J, et al. Clin Infect Dis 2005;41:1242.

# Was gibt es Neues beim Schlaganfall?

Hans-Christoph Diener, Ralph Weber, Essen, und Martin Grond, Siegen

Diese Übersichtsarbeit informiert über Studienergebnisse des vergangenen Jahres zum Thema ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall und stellt Konferenzbeiträge der Internationalen und Europäischen Schlaganfallkonferenz 2010 vor, die teilweise noch nicht publiziert worden sind. Hervorzuheben sind die inzwischen veröffentlichten Ergebnisse der ICSS- und CREST-Studien, in denen randomisiert die Karotis-Thrombendarteriektomie und das Karotisstenting verglichen wurden. In der ICSS-Studie war die Karotis-Thrombendarteriektomie dem Karotisstenting bei symptomatischen Karotisstenosen in dem bisher analysierten 120-Tage-Zeitraum hinsichtlich Schlaganfall, Tod und periprozeduralem Herzinfarkt überlegen. In CREST wurden Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen  $\geq 70\%$ igen Karotisstenosen eingeschlossen. Hier zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts (periprozeduraler Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod und ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von vier Jahren nach dem Eingriff). Bei Patienten unter 70 Jahren war die periprozedurale Komplikationsrate signifikant niedriger beim Stenting und bei Patienten über 70 Jahre signifikant niedriger bei der Operation. Weiterhin gibt es kein Neuroprotektivum beim ischämischen Schlaganfall, auch Erythropoetin war nicht wirksam.

Mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran steht möglicherweise bald eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zur Verfügung. In der RE-LY-Studie war die niedrige Dosis von Dabigatran genauso wirksam wie Warfarin, die höhere Dosis signifikant wirksamer. Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen war zwischen Warfarin und der höheren Dosis von Dabigatran vergleichbar und bei der niedrigeren Dosis signifikant geringer.

Wie die früheren Studien konnte auch die große industrieunabhängige VITATOPS-Studie keine Wirksamkeit von B-Vitaminen in der Schlaganfallsekundärprophylaxe zeigen.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:371-80.*

## Primärprävention

Salzkonsum ist mit erhöhtem Blutdruck und einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert. Strazzullo et al. führten eine Metaanalyse von 19 Kohortenstudien durch mit insgesamt 177 025 Teilnehmern, die zwischen 3, 5 und 19 Jahren nachverfolgt wurden [1]. Während dieser Zeit traten über 11 000 vaskuläre Ereignisse auf. Das Risiko eines Schlaganfalls war mit höherem Salzkonsum in der Nahrung um 23% erhöht. Dasselbe galt für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Risiko war umso höher, je höher der Salzkonsum und je länger die Beobachtungszeit in den Studien war. Bemerkenswert ist, dass „höherer Salzkonsum“ als eine Tagesmenge von mehr als 6 g Salz definiert wurde. Hierzu sollte man wissen, dass der tägliche Salzkonsum in den meisten westlichen Ländern bei 10 g liegt, was nicht verwundert, wenn man bedenkt, dass beispielsweise eine Tiefkühlpizza in der Regel mehr als 3 g Salz enthält. Könnte man den individuellen Salzkonsum weltweit auf ideale 5 g reduzieren, würden pro Jahr 5,5 Millionen tödliche Schlaganfälle und 17,5 Millionen kardiovaskuläre Todesfälle weniger auftreten.

De Beradis et al. führten eine Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Acetylsalicylsäure („Aspirin“) in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern durch [2]. Insgesamt sechs Studien mit 1 117 Teilnehmern erfüllten die Einschlusskriterien. In diesen Studien ergab sich weder für kardiovaskuläre Ereignisse noch für die kardiovaskuläre Mortalität oder die Gesamtmortalität ein Vorteil von Acetylsalicylsäure. Dies galt auch für die Reduktion von Schlaganfällen. Acetylsalicylsäure führte lediglich zu einer signifikanten Reduktion von Myokardinfarkten bei Männern, aber nicht bei Frauen. Diese Metaanalyse zeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus zwar ein hohes Risiko vaskulärer Ereignisse haben, dass dieses Risiko aber durch die Gabe von Acetylsalicylsäure in

*Modifizierter Nachdruck aus Akt Neurol 2010;37:266-73 mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.*

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Dr. med. Ralph Weber, Neurologische Klinik und Poliklinik Universität Duisburg-Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-due.de;  
Prof. Dr. med. Martin Grond, Neurologische Abteilung, Kreiskrankenhaus Siegen, Weidenauer Straße 76, 57076 Siegen

der Primärprävention nicht entscheidend reduziert werden kann.

Der therapeutische Nutzen der Karotisendarterektomie bei asymptomatischen Karotisstenosen ist belegt, wobei allerdings dieses Verfahren nicht kostengünstig und die Number needed to treat sehr ungünstig ist. Klarheit in die Frage, ob bei diesen Patienten die Karotisoperation oder das Karotisstenting besser ist, wird die *SPACE-II-Studie* („Studien-Glossar“ siehe **Infokasten 1**) bringen [3]. Dies ist eine Studie bei Patienten mit über 70%igen asymptomatischen Karotisstenosen, die in drei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe wird operiert, eine zweite Gruppe erhält ein

Karotisstenting mit Ballondilatation und die dritte Gruppe wird optimal konservativ behandelt. Für die Studie sollen insgesamt 3640 Patienten rekrutiert werden.

In der *ACES-Studie* wurde bei 467 Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose untersucht, ob mittels Emboliedetektion eine Hochrisikogruppe identifiziert werden kann [4]. Dazu wurde ein TCD-Recording (TCD: transkraniale Dopplersonographie) über jeweils eine Stunde durchgeführt, 2-malig bei Studieneinschluss sowie 1-malig nach 6, 12 und 18 Monaten. Ein einzelnes Emboliesignal reichte aus, um den Patienten als emboliepositiv zu klassifizieren. Der primäre Endpunkt war ipsilaterale transitorische ischämische Attacke (TIA) und ipsilateraler Schlaganfall. Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurde dieser Endpunkt mehr als doppelt so häufig bei den emboliepositiven Patienten erreicht (7,13 vs. 3,04%; Hazard-Ratio [HR] 2,54), der Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ sogar mehr als 5-mal so häufig (3,62 vs. 0,70%; HR 5,57). Erwähnenswert ist, dass in dieser Studie die jährliche Rate ipsilateraler Schlaganfälle in der embolienegativen Gruppe weniger als 1% betrug. Die Ergebnisse dieser Studie sind für den klinischen Alltag sehr relevant, da der Nutzen einer Operation bei asymptomatischen Karotisstenosen aufgrund niedriger Ereignisraten und einer verbesserten medikamentösen Schlaganfallprophylaxe umstritten ist [5] und es daher wichtig ist, die Patienten zu identifizieren, die ein hohes Schlaganfallrisiko haben.

Im New England Journal of Medicine wurden aktuell die Ergebnisse der *CREST-Studie* publiziert [6], die im Abschnitt „Sekundärprävention bei Stenosen der hirnversorgenden Gefäße“ referiert werden (siehe unten). Die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte asymptomatische Karotisstenosen mit einer Lumeneinengung von über 70%.

Besonders frustrierend sind die Ergebnisse zahlreicher Präventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus: So zeigten mehrere große prospektive Studien (*ACCORD*, *ADVANCE*, *VA Diabetes*), dass eine aggressive Senkung erhöhter Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte das Risiko vaskulärer Ereignisse nicht erniedrigt [7]. In der *ACCORD-Studie* wurden noch weitere Therapiekonzepte untersucht. In einer Unterstudie wurde bei 4733 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine aggressive Senkung erhöhter Blutdruckwerte mit einem Zielwert von <120 mmHg systolisch mit einer Einstellung auf systolische Werte <140 mmHg verglichen [8]. In beiden Therapiearmen war die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse gleich. In der zweiten Unterstudie wurden 5518 Patienten mit Diabetes mellitus mit Simvastatin behandelt. Darüber hinaus erfolgte randomisiert eine Behandlung mit Fenofibrat oder Placebo [9]. Auch in dieser Studie ergab sich kein Einfluss der aggressiveren Therapie bezüglich der Reduktion vaskulärer Endpunkte.

## Akuttherapie des ischämischen Insults

Bluhmki et al. veröffentlichten weitere Subgruppenanalysen der *ECASS-III-Studie* [10]. Diese Subgruppenanalysen zeigen, dass die systemische Thrombolyse im Zeitfenster bis 4,5 Stunden auch bei Patienten im Alter über 65 Jahre wirksam ist und dass die Wirksamkeit unabhängig von der Schwere des Schlaganfalls beim Einschluss in die Studie ist.

### Infokasten 1: „Studien-Glossar“

- **ACCORD:** Action to control cardiovascular risk in diabetes
- **ACES:** Asymptomatic carotid emboli study
- **ACTIVE-W:** Atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events
- **ADVANCE:** Action in diabetes and vascular disease
- **ATACH:** Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage
- **ATHENA:** A trial with dronedarone to prevent hospitalization or death in patients with atrial fibrillation
- **ATLANTIS:** Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke
- **CLAIR:** Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis
- **COSSACS:** Continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study
- **CREST:** Carotid revascularization endarterectomy vs. stenting trial
- **EARLY:** Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset
- **ECASS:** European cooperative acute stroke study
- **EPITHET:** Echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial
- **EVA-3S:** Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis
- **FASTER:** Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence
- **ICSS:** International carotid stenting study
- **INTERACT:** Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial
- **MATCH:** Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent TIA or ischemic stroke
- **NINDS:** National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- **PRINCIPLE-TIMI-44:** Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation
- **RE-LY:** Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy
- **SITS-ISTR:** Safe implementation of treatment in stroke international stroke thrombolysis register
- **SPACE:** Stentgestützte Angioplastie der Carotis vs. Endarteriektomie
- **TOAST:** Trial of Org 10172 in acute stroke treatment
- **TRITON-TIMI-38:** Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel
- **VA Diabetes:** VA Diabetes trial of glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2
- **VISP:** Vitamin intervention for stroke prevention
- **VITATOPS:** Vitamins to prevent stroke study

Die Rate intrazerebraler Blutungen war unabhängig davon, ob vor der Behandlung Thrombozytenfunktionshemmer eingenommen worden waren, und hing auch nicht vom Zeitintervall zwischen Eintritt des Schlaganfalls und Beginn der Thrombolysen ab.

Eine neue gepoolte Analyse der mit Gewebeplasminogenaktivator rt-PA durchgeführten randomisierten Thrombolysenstudien (ECASS, ATLANTIS, NINDS, EPITHET) umfasst jetzt 3670 Patienten [11]. Der therapeutische Nutzen der Thrombolysen nimmt mit dem Zeitintervall zwischen akutem Ereignis und Beginn der systemischen Thrombolysen systematisch ab. Nach einem Zeitintervall von etwa 270 Minuten gibt es keinen Unterschied mehr zwischen Thrombolysen und Placebo. Der Anteil der Patienten mit einem Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (siehe **Infokasten 2**) von  $\leq 2$  nach 90 Tagen nimmt mit zunehmender Zeit zwischen Symptombeginn und Start der Thrombolysen ab (Odds-Ratio 2,55; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,44–4,52 für Patienten, deren Thrombolysen zwischen 0 und 90 Minuten nach Symptombeginn gestartet wurde; Odds-Ratio 1,34; 95%-KI 1,06–1,68 für Patienten mit Start der Lyse zwischen 181 und 270 Minuten nach Symptombeginn). Die Häufigkeit großer parenchymatöser Blutungen lag bei 5,2% bei den Patienten, die rt-PA erhielten, und 1% bei den Kontrollen. Hier gab es keinen klaren zeitlichen Zusammenhang zwischen Beginn der Behandlung und Blutungskomplikationen. Diese große Metaanalyse bestätigt die bisherigen Ergebnisse, dass jenseits des 4,5-Stunden-Fensters kein therapeutischer Nutzen mehr für eine systemische Thrombolysen mit rt-PA besteht. In diesem Zusammenhang ist eine weitere Analyse aus der SITS-Datenbank wichtig [12]. Die Autoren untersuchten 11865 Patienten aus der SITS-Datenbank, bei denen zwischen 2002 und 2007 eine systemische Thrombolysen durchgeführt worden war. Etwa 40% der Patienten hatten zuvor einen Thrombozytenfunktionshemmer eingenommen. Die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen war wie folgt: 1,1% bei Patienten, die keinen Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen; 2,5% bei jedweden Thrombozytenfunktionshemmer; 2,5% für Acetylsalicylsäure; 1,7% für Clopidogrel; 2,3% für Acetylsalicylsäure und Dipyridamol und 4,1% für Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel. Insgesamt fand sich nur für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel eine signifikante Zunahme symptomatischer intrakranieller Blutungen bei Patienten, die eine systemische Thrombolysen mit Gewebeplasminogenaktivator erhielten.

Die Kardiologen behandeln das akute Koronarsyndrom seit Langem durch eine frühzeitige Rekanalisation und Stentimplantation. Eine kleine prospektive Machbarkeitsstudie wurde jetzt in den Vereinigten Staaten bei Patienten mit einem angiographisch nachweisbaren intrakraniellen Gefäßverschluss und entweder Kontraindikationen für die systemische Thrombolysen oder fehlender Besserung trotz systemischer Thrombolysen über eine Stunde durchgeführt [13]. In diese Studie wurden 20 Patienten eingeschlossen, die einen mittleren NIHSS-Score (siehe **Infokasten 2**) von 14 hatten. Durch ein direktes intrakranielles Stenting wurde bei 60% der Patienten eine Rekanalisation erreicht. Im Rahmen der Studie kam es zu einer symptomatischen und zwei asymptomatischen intrakraniellen Blutungen.

## Infokasten 2: Erläuterungen zu den verwendeten Skalen

**Rankin-Skala:** Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall; umfasst 6 Schweregrade, je höher der Grad, desto schwerer das Defizit:

- 0: kein neurologisches Defizit nachweisbar
- 1: Schlaganfall mit funktionell irrelevantem neurologischem Defizit
- 2: leichter Schlaganfall mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
- 3: mittelschwerer Schlaganfall mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
- 4: schwerer Schlaganfall, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
- 5: invalidisierender Schlaganfall, Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
- 6: Schlaganfall mit tödlichem Ausgang

**NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale):** Die Skala erfasst mit 13 Fragen verschiedene Aspekte der neurologischen Schädigung infolge eines Schlaganfalls (Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Motorik des Gesichts [→ Fazialisparese], Motorik der Extremitäten, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Neglekt); maximal (im ungünstigsten Fall) werden 42 Punkte erreicht

45% der Patienten hatten nach einem Monat einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von  $\leq 1$ . Es bedarf allerdings noch größerer randomisierter Studien, um dieses Therapiekonzept zu belegen.

Rekombinantes menschliches Erythropoetin (EPO) ist eine der potentesten neuroprotektiven Substanzen im Tierexperiment. Eine kleine Phase-II-Studie hatte Hinweise darauf ergeben, dass die Substanz beim akuten ischämischen Insult wirksam ist, wobei in dieser Studie Patienten, die eine systemische Thrombolysen mit rt-PA erhielten, ausgeschlossen wurden [14]. Die größere Phase-III-Studie schloss 522 Patienten ein, die einen ischämischen Insult im Media-Versorgungsgebiet erlitten hatten [15]. Die Patienten in der Verumgruppe wurden nach 6, 24 und 48 Stunden mit jeweils 40000 I.E. EPO behandelt. Bei etwa zwei Drittel der Patienten erfolgte eine systemische Thrombolysen. Für keinen der Endpunkte ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Erythropoetin. In der Gruppe, die die Kombination aus Erythropoetin und Thrombolysen erhielt, war die Sterblichkeit signifikant erhöht. In der Untergruppe, die nicht lysiert wurde, ergab sich ein Trend zugunsten einer Wirksamkeit von Erythropoetin.

## Sekundärprävention

Für die *frühe Sekundärprävention* bei Patienten mit ischämischen Insult ist bisher nur Acetylsalicylsäure untersucht und als wirksam belegt worden. In der *EARLY-Studie* [16, 17] erhielt die eine Hälfte von 543 Patienten mit einem akuten ischämischen Insult randomisiert über 7 Tage die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol 2-mal täglich und die andere Hälfte über 7 Tage eine Monotherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure. Anschließend wurden alle Patienten bis zum Tag 90 mit der Kombinationstherapie behandelt. Der primäre Endpunkt war der Score auf der modifizierten Rankin-Skala an Tag 90. Die Studie

ergab zwischen den beiden Therapieansätzen keinen Unterschied, insbesondere keine erhöhte Rate von Blutungskomplikationen. Für rezidivierende ischämische Ereignisse zeigte sich ein Trend zugunsten der Behandlung mit Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol. Die Studie zeigt, dass nichts dagegen spricht, die in der Langzeitbehandlung wirksamere Therapie mit Acetylsalicylsäure und Dipyridamol bereits innerhalb von 24 Stunden nach dem akuten ischämischen Ereignis zu beginnen.

Die Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel hatte in der *MATCH-Studie* keinen Vorteil in der Langzeitsekundärprophylaxe gegenüber einer Clopidogrel-Monotherapie erbracht [18]. Die kleinere *FASTER-Studie*, in der 392 Patienten mit einer TIA/leichtem Schlaganfall innerhalb der ersten 24 Stunden randomisiert Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder eine Acetylsalicylsäure-Monotherapie erhielten, hatte eine nicht signifikante Senkung der Schlaganfallrate unter der Kombinationstherapie in den ersten 90 Tagen gezeigt [19]. In einer Metaanalyse aus *FASTER* und *EARLY* zeigte sich eine mögliche Überlegenheit einer thrombozytenaggregationshemmenden Kombinationstherapie in der Frühphase nach ischämischem Schlaganfall [17]. In der randomisierten *CLAIR-Studie* wurde jetzt der Einsatz einer Kombinationstherapie innerhalb der ersten 7 Tage gegenüber einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie bei 100 Patienten mit einer symptomatischen intrakraniellen Stenose (93 Patienten) oder extrakraniellen Karotisstenose mittels transkranieller Ultraschall-Mikroemboliedetektion untersucht [20]. Dabei zeigte sich unter der Kombinationstherapie eine signifikante Reduktion der Mikroemboliesignale am 2. Tag der Behandlung. In der Kontroll-Kernspintomographie an Tag 7 zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied der ischämischen Läsionen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Eine schwerwiegende Blutungskomplikation trat in beiden Behandlungsgruppen nicht auf. Auch die signifikante Reduktion eines Surrogatparameters kann nicht die Frage beantworten, ob bestimmte Schlaganfallsubgruppen von einer dualen Plättchenhemmung in der Akutphase profitieren. Es fehlt weiterhin eine ausreichend „gepowerte“, randomisierte Schlaganfallendpunktstudie zu diesem wichtigen Thema.

Ein heiß diskutiertes Thema in den vergangenen zwei Jahren war die Frage, ob die häufig mit Thienopyridinen verschriebenen Protonenpumpeninhibitoren die antithrombotische Wirksamkeit vermindern. Dieser Frage wurde in einer Post-hoc-Auswertung der beiden randomisierten Studien *PRINCIPLE-TIMI-44* und *TRITON-TIMI-38* nachgegangen [21]. In der pharmakologischen *TIMI-44-Studie* wurden 201 Patienten, die eine Koronarintervention erhielten, mit Prasugrel oder hoch dosiertem Clopidogrel (600 mg) behandelt. Jeweils die eine Hälfte der Patienten wurde mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt, die andere nicht. Patienten, die einen Protonenpumpenhemmer erhielten, hatten eine signifikant schlechtere Hemmung der Plättchenaggregation. Im Rahmen der *TIMI-38-Studie* wurden 13608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ebenfalls mit Prasugrel oder Clopidogrel behandelt. 33% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Protonenpumpenhemmer ein. In dieser Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme des Protonenpumpenhemmers und der Wirkung

von Clopidogrel oder Prasugrel bezüglich des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall). Zusammengefasst zeigen diese *TIMI-Studien*, dass es zwar eine pharmakologische Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpenhemmern gibt, sich diese aber wahrscheinlich nicht auf die Prävention vaskulärer Endpunkte auswirkt.

Im Herbst 2009 wurden die Ergebnisse der *RE-LY-Studie* publiziert [22]. In diese Studie waren 18 113 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die randomisiert und verblindet zwei verschiedene Dosen des oralen direkten Thrombininhibitors Dabigatran (110 oder 150 mg 2-mal täglich) oder in einem offenen Design den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Ziel-INR 2–3) erhielten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug zwei Jahre, der primäre Endpunkt waren Schlaganfälle und systemische Embolien. Die niedrige Dosis von Dabigatran war genauso wirksam wie Warfarin. Die höhere Dosis war signifikant wirksamer als Warfarin. Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen war zwischen Warfarin und der höheren Dosis von Dabigatran vergleichbar und bei der niedrigeren Dosis signifikant geringer. Für Neurologen ist das wichtigste Ergebnis, dass die Häufigkeit von zerebralen und intrakraniellen Blutungen bei beiden Dosierungen von Dabigatran signifikant geringer war als bei Warfarin. In der Warfarin-Gruppe war allerdings die Rate gastrointestinaler Blutungen und Myokardinfarkte etwas geringer als in der Dabigatran-Gruppe. Beim Internationalen Schlaganfall-Kongress im Februar in San Antonio wurde dann die Subgruppenanalyse der Patienten präsentiert, die bei Einschluss in die Studie bereits eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten hatten. Dies waren 20% der Gesamtstudienpopulation. In dieser Untergruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran und Warfarin für rezidivierende ischämische Insulte und systemische Embolien. Auch in dieser Untergruppe war die Häufigkeit intrakranieller Blutungen und hämorrhagischer Schlaganfälle unter Dabigatran geringer als unter Warfarin (um 65 bis 80%). Die Analyse der Blutungskomplikationen ergab, dass bei Patienten mit ischämischem Insult oder TIA die niedrigere Dosis von Dabigatran (2-mal 110 mg) ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis hat als die hohe Dosis.

Der große Vorteil von Dabigatran ist, dass die Substanz in einer fixen Dosis gegeben wird, unabhängig von Körpergewicht, Größe, Geschlecht und Rasse, und dass keine Kontrolle der Gerinnungswerte notwendig ist. Im Gegensatz zu Warfarin wirkt die Substanz innerhalb von 24 bis 36 Stunden voll und der Gerinnungsstatus normalisiert sich nach Absetzen wieder nach 36 Stunden. Dabigatran ist bisher noch nicht zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen, die Zulassung in Deutschland wird im ersten Halbjahr 2011 erwartet.

In Deutschland ist in der Zwischenzeit das Antiarrhythmikum Dronedaron zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Die Wirksamkeit wurde in der großen *ATHENA-Studie* untersucht [23, 24]. In dieser Studie erhielten 4628 Patienten mit Vorhofflimmern randomisiert entweder Placebo oder Dronedaron. Der primäre Endpunkt, nämlich Hospitalisation wegen eines kardiovaskulären Ereignisses bzw. Tod, wurde statistisch signifikant in

der Dronedaron-Gruppe um relativ 24% reduziert. In einer Post-hoc-Analyse dieser Studie reduzierte Dronedaron das Schlaganfallrisiko von 1,8% pro Jahr unter Plazebo auf 1,2% pro Jahr [24]. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 34% und war statistisch signifikant. Allerdings waren Schlaganfälle kein vordefinierter klinischer Endpunkt in der ATHENA-Studie und wurden auch nicht von einem verblindeten Expertenkomitee beurteilt, so dass die Ergebnisse noch in einer dafür konzipierten randomisierten Studie repliziert werden müssen.

### **Sekundärprävention bei Stenosen der hirnversorgenden Gefäße**

Patienten mit transienten ischämischen Attacken oder einem ischämischen Insult, die ipsilateral eine hochgradige Stenose der A. carotis interna aufweisen, haben ein eindeutig erhöhtes Schlaganfallrisiko. Zur Reduktion dieses Risikos stehen prinzipiell zwei Verfahren zur Verfügung, nämlich die Karotisendarteriektomie oder das Stenting mit Ballondilatation. Der Nutzen der Karotisoperation wurde in zwei großen randomisierten Studien in den Vereinigten Staaten und Europa eindeutig belegt [25]. Bei über 70%iger Stenose der A. carotis interna beträgt die relative Risikoreduktion zugunsten der Operation 60%. Für das Karotisstenting mit Ballondilatation liegen in der Zwischenzeit vier Vergleichsstudien mit der Karotisendarteriektomie vor:

Die deutsch-österreichisch-schweizerische *SPACE-Studie*, in die 1200 Patienten eingeschlossen waren, ergab keinen Unterschied zwischen den 30-Tage-Komplikationsraten bei Karotisoperation oder Stenting [26, 27].

Die *EVA-3S-Studie* in Frankreich, für die 527 Patienten randomisiert wurden, ergab eine signifikante Überlegenheit der Karotisoperation [28, 29].

Bei der *ICSS-Studie* handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie, in die insgesamt 1713 Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen symptomatischen Karotisstenose eingeschlossen wurden [30]. Primärer Endpunkt der Studie ist die 3-Jahres-Häufigkeit von tödlichen und schwerwiegenden Schlaganfällen, wobei diese Ergebnisse noch nicht vorliegen. In der vorliegenden Publikation wurden die 120-Tage-Häufigkeiten von Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt während der Prozedur berichtet. Dieser Endpunkt trat bei 8,5% der Patienten in der Stenting-Gruppe verglichen mit 5,2% in der Endarteriektomie-Gruppe auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Auch die Häufigkeit von Schlaganfällen und die Mortalität waren in der Stenting-Gruppe signifikant höher als in der Endarteriektomie-Gruppe.

Im New England Journal of Medicine wurden kürzlich die Ergebnisse der nordamerikanischen *CREST-Studie* vorgestellt, in der ebenfalls die Karotisendarteriektomie und das Karotisstenting verglichen wurden [6]. In die Studie wurden 2502 Patienten eingeschlossen, die eine über 70%ige Stenose der A. carotis interna hatten. Die Hälfte der Patienten war asymptomatisch, die andere Hälfte hatte bereits ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten. Insgesamt zeigte sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,5 Jahren hinsichtlich des primären Endpunkts (periprozeduraler Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod und ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von vier Jahren nach dem Eingriff) kein signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsgruppen (7,2%

unter Stenting vs. 6,8% unter Karotisendarteriektomie). Das Geschlecht und der symptomatische Zustand hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungseffekt. Auch die 30-Tage-Komplikationsrate unterschied sich mit 5,2% beim Stenting und 4,5% bei der Operation statistisch nicht signifikant. Es ergab sich allerdings eine signifikant höhere Rate an Schlaganfällen in der Stenting-Gruppe mit 4,1 vs. 2,3% und eine signifikant höhere Rate an Herzinfarkten in der Operationsgruppe mit 2,3 vs. 1,1%. Die Autoren fanden bei einer weiteren Analyse einen Einfluss des Alters auf die Komplikationsrate. So war diese bei Patienten im Alter unter 70 Jahren signifikant geringer beim Stenting und bei Patienten über 70 Jahre signifikant geringer bei der Operation.

Fasst man alle Studien zusammen, ergibt sich weiterhin ein Trend zugunsten der Operation, die Langzeitergebnisse der *SPACE-* und der *ICSS-Studie* stehen aber noch aus.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft sind allerdings der Meinung, dass die Ergebnisse von Studien aus anderen Ländern nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragen werden können. Für die Patientenversorgung in Deutschland ist primär die *SPACE-Studie* relevant, da diese Studie im deutschsprachigen Raum durchgeführt wurde. Da diese Studie bisher keinen Unterschied zwischen Karotisoperation und Karotisstenting fand, sollte im Einzelfall ein Konsil aus Neurologen, Gefäßchirurgen und interventionellen Neuroradiologen entscheiden, welcher Eingriff für einen individuellen Patienten am besten geeignet ist.

### **Intrakranielle Blutungen**

In den meisten Leitlinien wird vorgeschlagen, deutlich erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen zu senken. Für die *INTERACT-Studie* wurden 404 Patienten mit einer intrazerebralen Blutung und systolischen Blutdruckwerten zwischen 150 und 220 mmHg randomisiert. Die Einschlusszeit betrug sechs Stunden. Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine aggressive blutdrucksenkende Therapie mit einem Zielwert von 140 mmHg systolisch und die andere Hälfte der Patienten wurde routinemäßig behandelt (Zielwert 180 mmHg systolisch). Bei den Patienten wurde nach 24 und 72 Stunden die Computertomographie des Schädels (CCT) wiederholt. Eine aggressive Blutdrucksenkung führte bei insgesamt 296 Patienten, bei denen alle drei CT-Untersuchungen durchgeführt wurden, zu einer signifikanten Reduktion der Größenzunahme der intrazerebralen Blutung, ohne wesentliche Nebenwirkungen hervorzurufen.

In der *ATACH-Studie* [31] wurden 60 Patienten mit intrazerebraler Blutung auf drei Arme verteilt: Zielblutdruck 170 bis 190 mmHg, 140 bis 169 mmHg oder 110 bis 139 mmHg. Endpunkte waren ein Hämatomwachstum  $> 33\%$  auf den CT-Aufnahmen 24 Stunden nach Studieneinschluss, ein Ödemzuwachs nach 24 Stunden und schlechtes funktionelles Outcome auf der modifizierten Rankin-Scale nach drei Monaten. Da die Studie als primäre Sicherheitsstudie nicht ausreichend „gepowert“ war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Endpunkten, aber für alle drei Endpunkte fand sich ein positiver Trend bei den Patienten, bei denen der Blutdruck aggressiver behandelt worden war.

### Subarachnoidalblutungen

Kleinere Studien mit Patienten mit Subarachnoidalblutungen (SAB) hatten in der Vergangenheit gezeigt, dass Magnesium möglicherweise die Prognose verbessert. In Hongkong wurde jetzt eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie mit Magnesium über 10 bis 14 Tage mit 327 Patienten mit SAB durchgeführt [32]. Für den primären Endpunkt (Extended Glasgow outcome scale 5–8 nach 6 Monaten) und für die sekundären Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

### Neuigkeiten vom Internationalen Schlaganfall-Kongress 2010

Im Februar 2010 fand der Jahreskongress der American Heart Association zusammen mit der amerikanischen Schlaganfallgesellschaft in San Antonio statt. In den folgenden Abschnitten sind einige wichtige, bislang noch nicht publizierte Studienergebnisse zusammengefasst.

#### Risikofaktoren

Die Arbeitsgruppe Hacke, Heidelberg, und Grau, Ludwigs-hafen, hatte schon vor über 15 Jahren entdeckt, dass ein schlechter Zahnstatus ein Risikofaktor für Schlaganfälle ist. Dazu wurde in San Antonio eine kleine Studie mit Patienten mit TIA und ischämischen Insult (Sen et al.) vorgestellt. Eingeschlossen wurden 88 konsekutive Patienten mit Schlaganfall oder TIA. Das Ausmaß einer Zahnparodontose wurde quantitativ bestimmt. Dann wurden alle Patienten für 24 Monate nachverfolgt. Für den primären Endpunkt der Studie, erneute vaskuläre Ereignisse, wurde für andere Risikofaktoren korrigiert. Das Risiko eines vaskulären Ereignisses war bei Patienten mit Parodontose mit 47% signifikant höher als bei Patienten mit gutem Zahnstatus (19%). Die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis wird in vielen prospektiven Studien als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte angesehen. Dabei besteht eine nicht besonders gute Korrelation zwischen der IMT und dem Risiko für Schlaganfälle. Die Arbeitsgruppe aus Boston (Polak et al.) untersuchte, ob die Änderung der IMT über einen Zeitraum von 32 Monaten ein besserer Prädiktor ist. Untersucht wurden 5640 Teilnehmer in einer multiethnischen Arteriosklerose-Studie. Diese Studie zeigte, dass die Progression der IMT gut mit dem Schlaganfallrisiko korreliert, währenddessen die IMT zu Beginn der Studie keine signifikante Korrelation aufwies.

#### Primärprävention

Im Rahmen der ACTIVE-W-Studie hatte sich gezeigt, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einer oralen Antikoagulation mit Warfarin für die Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern eindeutig unterlegen ist [33]. Eine kanadische Arbeitsgruppe untersuchte jetzt anhand der englischen Forschungsdatenbank bei Hausärzten eine Kohorte von 74095 Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern (Azoulay et al.). Während der Beobachtungszeit von 3,8 Jahren erlitten 5996 Patienten einen Schlaganfall. Dies entspricht einer Rate von 21,3 Schlaganfällen pro 1000 Personen pro Jahr. Gegenüber unbehandelten Patienten hatten Patienten, die eine orale

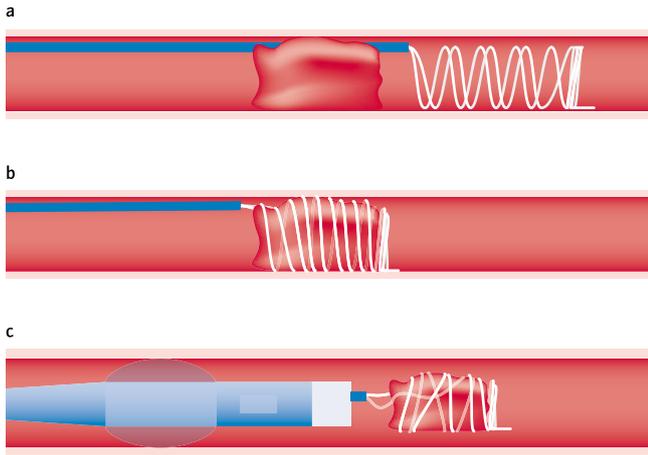
Antikoagulation mit Warfarin erhielten, ein um 48% geringeres Schlaganfallrisiko. Für Patienten, die eine Aspirin-Monotherapie erhielten, war das Risiko um 22% erniedrigt, und für Patienten, die eine Kombination von Warfarin und Acetylsalicylsäure erhielten, betrug die Risikoreduktion 43%. Leider wurden die schwerwiegenden Blutungskomplikationen aber nicht referiert, die bei der Kombination von Warfarin und Acetylsalicylsäure eindeutig höher sind [34].

#### Akuttherapie des ischämischen Insults

Eine Arbeitsgruppe aus Ontario untersuchte die Frage, ob Patienten mit unterschiedlichen Untertypen von ischämischen Insulten in gleichem Umfang von einer strukturierten Schlaganfallbehandlung profitieren (Smith et al.). Dazu wurden alle 6223 konsekutiven Patienten mit ischämischen Schlaganfällen, die im Bundesstaat Ontario im Rahmen des kanadischen Schlaganfallregisters zwischen 2003 und 2007 erfasst wurden, ausgewertet. Dabei ergab sich für alle Schlaganfalluntertypen, nämlich Makroangiopathie, Mikroangiopathie, kardioembolische und andere Ursachen, eine eindeutig signifikante Reduktion der 30-Tage-Sterblichkeit bei der Behandlung auf der Stroke-Unit oder durch ein Stroke-Team. Diese Studie zeigt also, dass die Untertypen des ischämischen Insults in gleicher Weise von einer Behandlung auf der Stroke-Unit profitieren.

In den Vereinigten Staaten wurde untersucht, ob eine Befolgung der Leitlinien zur Therapie des akuten Schlaganfalls im Laufe der Zeit das Outcome verbessert (Schwamm et al.). Dazu wurden die Daten von 505744 Patienten mit akuten Schlaganfällen aus 1290 Krankenhäusern im Zeitraum 2003 bis 2009 untersucht. Die Sterblichkeit ging dabei von 5,8 bzw. 6% in den Jahren 2003 und 2004 auf 5,5 und 5,4% in den Jahren 2008 und 2009 zurück. Der Prozentsatz der Patienten, die nach Hause entlassen werden konnten, stieg von 46,8 und 47,1% auf 48,9 und 49,6%. Eine multivariate Analyse ergab, dass sich im Laufe der Zeit das Outcome von Schlaganfallpatienten signifikant verbessert hat.

In den Vereinigten Staaten ist in der Zwischenzeit eine Reihe von sogenannten Devices zur Akutbehandlung des ischämischen Insults zugelassen. Im Gegensatz zu Medikamenten muss für Devices lediglich belegt sein, dass sie eine Rekanalisation eines verschlossenen Gefäßes erreichen, ohne dass der Beweis erbracht werden muss, dass die Prognose der Patienten verbessert wird. Für das MERCI-Device (Abb. 1) gibt es aber in der Zwischenzeit zwei prospektive Beobachtungsstudien an insgesamt 33 Zentren in den USA. Jovin et al. berichteten über Ergebnisse bei 553 Patienten, die mit dem MERCI-Device behandelt wurden. Bei 54% lag ein M1-Verschluss (Segmentum M1 = Pars sphenoidalis der A. cerebri media) vor, bei 20% ein Internaverschluss, bei 9% ein M2-Verschluss (Segmentum M2 = Pars insularis der A. cerebri media) und bei 8% ein vertebrobasilärer Verschluss. 64% der Patienten wurden in intubiertem Zustand behandelt. Die Rekanalisierungsrate betrug 77%. Ein gutes Outcome, definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von ≤2, erreichten 30% der Patienten, die Mortalität betrug 35%. Der mittlere NIHSS-Score zu Beginn der Behandlung betrug 18. Die Studie zeigt, dass das MERCI-Device eine gute Rekanalisierungsrate erreicht. Ob der Eingriff allerdings dem Patienten wirklich nützt, ist weiterhin ungeklärt.



**Abb. 1. MERCI-Device**

Der sog. Merci Retriever besteht aus einer kornenzieherähnlichen Drahtkonstruktion aus Nitinol und wird zunächst mithilfe eines Systems aus Führungsdraht und Kathetern über den Thrombus hinaus vorgeschoben (a). Beim Zurückziehen legen sich die kornenzieherartigen Windungen um das Gerinnsel (b), das dann unter Traktion und mittels Absaugung entfernt werden kann. Um zu verhindern, dass dabei kleinere Teile des Thrombus mit der Blutströmung weggeschwemmt werden und zu weiteren Embolisationen führen, wird der Blutfluss mithilfe eines aufblasbaren Ballons (c) unterbrochen.

Eine weitere interessante Frage untersuchten Hemmen et al. Sie führten eine kleine randomisierte Studie durch und schlossen 59 Patienten ein, die alle eine systemische Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 0 und 3 bzw. 3 und 6 Stunden erhielten. Die Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich eine Hypothermie. Nach 3 Monaten hatten 18% der Patienten, die mit Hypothermie behandelt worden waren, einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 0 oder 1 verglichen mit 24% in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Sterblichkeit und die Rate an intrakraniellen Blutungen waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Patienten, die eine Hypothermie hatten, erlitten signifikant häufiger eine Pneumonie. Diese kleine Studie legt nahe, dass eine Hypothermie bei Patienten, die eine systemische Thrombolyse erhalten, durchgeführt werden kann. Ob diese Kombination allerdings wirksamer ist als eine Thrombolyse allein, kann nur durch eine größere randomisierte Studie untersucht werden.

Eine wichtige Studie wurde von Gupta et al. präsentiert. Sie untersuchten insgesamt 841 Patienten an 12 Schlaganfallzentren in den Vereinigten Staaten, die eine interventionelle Therapie ihres Schlaganfalls erhielten. Einschlusskriterium waren eine Ischämie in der vorderen Zirkulation und ein Zeitfenster von 8 Stunden. Verglichen wurden die Patienten, bei denen der Eingriff in Narkose durchgeführt wurde, mit denen, bei denen die Intervention unter Sedierung erfolgte. Bei 40% der Patienten erfolgte der Eingriff in Narkose. Die Rate einer erfolgreichen Rekanalisation betrug 66%. Prädiktoren für ein schlechtes Outcome umfassten höheres Lebensalter, höherer NIHSS-Score bei der Aufnahme, persistierender Gefäßverschluss, symptomatische Blutung und Eingriff in Allgemeinnarkose. Die Studie war nicht randomisiert, so dass unterstellt werden kann, dass wahrscheinlich schwerer betroffene Patienten, die unruhig sind, eher in Allgemeinnarkose operiert wurden. Die Studie

sollte aber Anlass genug sein, im Einzelfall zu überprüfen, ob eine Narkose wirklich notwendig ist.

Die Cleveland Clinic stellte ihre ersten Beobachtungsdaten zur interventionellen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls bei 841 Patienten aus 12 Zentren vor, bei denen unterschiedliche Therapieansätze untersucht wurden. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und der mediane NIHSS-Score lag bei 16. Die Häufigkeit asymptomatischer intrakranieller Blutungen betrug 23% und die Rate symptomatischer Blutungen 8,4%. Die folgenden Verfahren wurden angewandt: intraarterielle Gabe von rt-PA (449 Patienten), MERCI-Device (503 Patienten), Penumbra-System (= großlumiger Mikrokatheter an dessen distalem Ende sich – aufgesetzt auf eine Aspirationspumpe – ein sog. Separator zur Thrombusfragmentierung befindet; 99 Patienten), Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (173 Patienten), Angioplastie (212 Patienten), intrakranielle Stents (135 Patienten). Die folgenden Variablen waren Prädiktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation: intraarterielle Lyse und Einsetzen eines intrakraniellen Stents. Diese Studie legt nahe, dass in Zukunft doch eine gute randomisierte Studie zum Einsatz von intrakraniellen Stents beim akuten Schlaganfall und intrakraniellen Gefäßverschluss durchgeführt werden sollte.

Grigoryan et al. berichteten von einem großen Register aus den USA und Europa, in das prospektive Daten zu Patienten mit akutem Basilarverschluss aufgenommen werden. Das Register umfasst jetzt 212 Patienten. Eine erfolgreiche Rekanalisation war der wichtigste Prädiktor für ein gutes Outcome. Für eine mechanische Thrombektomie ergab sich eine höhere Rekanalisierungsrate als für den Einsatz von Thrombolytika. Umgekehrt war allerdings das funktionelle Outcome besser, wenn Thrombolytika eingesetzt wurden. Die Rate symptomatischer Blutungen betrug 13% und war bei beiden Ansätzen vergleichbar.

### Sekundärprävention

Cordina et al. führten eine Studie durch, bei der sie unterstellten, dass Patienten, die unter der Gabe von Acetylsalicylsäure eine erneute zerebrale Ischämie erleiden, als sogenannte Aspirin-Versager anzusehen sind. Zu diesem Zweck untersuchten sie 1275 Patienten in der TOAST-Studie und 624 Patienten in der NINDS-rt-PA-Studie. 40 bzw. 35% der Patienten waren zum Zeitpunkt des ischämischen Infarkts mit Aspirin behandelt worden. Patienten, bei denen das ischämische Ereignis unter Aspirin aufgetreten war, hatten im folgenden Jahr dasselbe Risiko eines rezidivierenden Schlaganfalls wie Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Ischämie kein Aspirin eingenommen hatten. Diese Studie unterstützt den Standpunkt, dass das Konzept des Aspirin-Therapieversagers ein statistisches Konstrukt ist, dem keine wissenschaftliche Validität zugrunde liegt. Echte Therapieversager sind außerordentlich selten.

### Zerebrale Blutungen

Eine weiterhin umstrittene Frage ist, ob bei Verdacht auf zerebrale Blutungen die initiale Diagnostik mit einer Computertomographie oder einer Kernspintomographie durchgeführt werden sollte. Die Neurologen des Schlaganfallzentrums der Stanford-Universität in den Vereinigten Staaten führten bei 160 konsekutiven Patienten mit zerebralen

Blutungen zunächst ein CT und dann eine Kernspintomographie durch. Bei 70% der Patienten lag eine hypertensive Blutung vor. Bei 26% der Patienten änderte der betreuende Neurologe die diagnostische Einordnung durch die zusätzliche Durchführung der Kernspintomographie. Das Management der Patienten änderte sich bei 15%. Die Kernspintomographie hatte die höchste Aussagekraft bei der Differenzierung zwischen hämorrhagischer Transformation und parenchymatöser Blutung, zur Erfassung vaskulärer Malformationen und bei der Diagnose der zerebralen Venenthrombose.

Die Arbeitsgruppe um Hanley von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore präsentierte eine neue Methode, um mithilfe der *Sonothrombolys*e die Aspiration von intraventrikulären Blutungen zu erleichtern. Bei neun Patienten mit intraventrikulären Blutungen wurde ein Katheter angelegt und zusätzlich ein Ultraschall-Mikrokatheter stereotaktisch implantiert. Die Patienten wurden mit einem Gewebeplyasminogenaktivator lokal behandelt und zusätzlich wurde über 24 Stunden die Ultraschallsonde aktiviert. Das Volumen der Blutung nahm nach 24 Stunden um durchschnittlich 60% ab. Die Arbeitsgruppe plant jetzt eine größere prospektive Studie zu diesem Therapieansatz.

Eine Arbeitsgruppe aus New York führte eine Metaanalyse von Studien durch, bei denen intrakranielle arteriovenöse Malformationen *stereotaktisch bestrahlt* worden waren. Die Autoren fanden insgesamt 18 Studien mit 2423 Patienten. Die mittlere Beobachtungszeit lag zwischen 21 und 93 Monaten. Bei 70% der Patienten kam es zu einem kompletten Verschluss der arteriovenösen Malformation. Die Rate an zerebralen Blutungen nach der Strahlentherapie betrug insgesamt 6,7%, die jährliche Blutungsrate 2,0%. Die Komplikationsrate lag bei 7,3%. Die Studie zeigt, dass die stereotaktische Bestrahlung eine hohe Verschlussrate hat. Allerdings fehlen weiterhin randomisierte Studien, in denen stereotaktische Bestrahlung, operative Resektion und neuroradiologische interventionelle Verfahren miteinander verglichen werden.

Umstritten ist auch die Frage, ob bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen, die bettlägerig sind, eine *Thromboseprophylaxe* mit niedermolekularem Heparin oder unfractioniertem Heparin durchgeführt werden sollte. Die Arbeitsgruppe um James Grotta von der University of Texas in Houston präsentierte dazu Ergebnisse aus einer retrospektiven Untersuchung bei 86 Patienten mit intrakraniellen Blutungen. Die gleichzeitige Behandlung mit niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin hatte keinerlei Einfluss auf das Größenwachstum der Blutung.

## Neuigkeiten von der European Stroke Conference 2010

Im Mai 2010 fand die European Stroke Conference in Barcelona statt. In den folgenden Abschnitten werden einige wichtige, bislang noch nicht publizierte Studienergebnisse zusammengefasst.

### VITATOPS-Studie

In der randomisierten *VITATOPS-Studie* wurden 8164 Patienten mit einer vorherigen TIA oder einem ischämischen

oder hämorrhagischen Schlaganfall doppelblind entweder mit der Kombinationstherapie Folsäure (2,0 mg/Tag), Vitamin B<sub>12</sub> (0,5 mg/Tag) und Vitamin B<sub>6</sub> (25 mg/Tag) oder mit Placebo behandelt. Der kombinierte primäre Studienendpunkt war Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärer Tod. Nach einer medianen Behandlungszeit von 3,4 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Vitaminen und den mit Placebo behandelten Patienten: in der Vitamin-Gruppe trat der primäre Endpunkt bei 15,06%, in der Placebo-Gruppe bei 16,64% der Patienten auf (Risk-Ratio 0,91; 95%-KI 0,82–1,00; p=0,05). Hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Graeme Hankey stellte die *VITATOPS*-Ergebnisse auch in einer kombinierten Analyse der bisher durchgeführten großen Vitaminstudien und zusammen mit den Ergebnissen der anderen bisher durchgeführten Schlaganfallsekundärprophylaxestudie *VISP* vor. Auch in diesen beiden Analysen zeigte sich weder für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulärer Tod noch für den alleinigen Endpunkt Schlaganfall ein signifikanter Unterschied. Nachdem auch diese große Studie keinen Effekt gezeigt hat, kann der Einsatz von B-Vitaminen in der Schlaganfallprophylaxe nicht empfohlen werden.

### COSSACS

Zu der wichtigen Frage, ob bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall eine bestehende antihypertensive Medikation in der Akutphase fortgeführt oder pausiert werden soll, wurden die Ergebnisse der prospektiven randomisierten *COSSACS*-Studie vorgestellt. Die Studie wurde nach 763 eingeschlossenen Patienten aufgrund von Rekrutierungs- und Finanzierungsproblemen vorzeitig beendet, so dass die Ergebnisse vor dem Hintergrund einer eingeschränkten statistischen Aussagekraft gesehen werden müssen. Die Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome randomisiert und führten ihre antihypertensive Medikation für zwei Wochen fort oder setzten sie für diese Zeit ab. Der primäre Studienendpunkt war Tod oder ein Wert von >3 auf der modifizierten Rankin-Scale innerhalb dieser zwei Wochen. Er trat bei 19,0% der Patienten auf, die ihre Medikation fortführten, und bei 21,4% der Patienten, die ihre Medikation stoppten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der systolische und diastolische Blutdruck war in der Patientengruppe, die die antihypertensive Medikation fortführte, signifikant niedriger. In einer Post-hoc-Analyse der 444 Patienten, bei denen ein ischämischer Schlaganfall in der Bildgebung auch tatsächlich nachgewiesen wurde, war ein schlechtes Outcome signifikant häufiger in der Gruppe, in der die Antihypertensiva abgesetzt wurden (27,1 vs. 19,1%).

Trotz der insgesamt zu niedrigen Patientenzahl unterstützt diese Studie frühere Studienergebnisse, wonach eine vorbestehende antihypertensive Therapie bei akuten Schlaganfallpatienten fortgeführt werden sollte.

### EXPRESS

In der 2007 publizierten *EXPRESS*-Studie wurde über einen Zeitraum von zweimal jeweils 30 Monaten nachgewiesen, dass die Einleitung einer Diagnostik und Sekundärprophy-

laxe innerhalb von 24 Stunden nach einer TIA das 90-Tage-Schlaganfallrisiko von 10,3 auf 2,1% und damit um 80% reduziert gegenüber einem Beginn derartiger Maßnahmen erst im Durchschnitt nach 20 Tagen [35]. Es wurde jetzt untersucht, ob sich diese niedrige Schlaganfallrate in einem erneuten 30-Monate-Zeitraum reproduzieren ließ. Dies war der Fall, denn von 272 Patienten erlitten wiederum nur 2,3% innerhalb von 90 Tagen einen Schlaganfall. Es wurde weiterhin untersucht, ob die frühe Behandlung auch zu einer nachhaltig besseren Prognose führte. Hierzu wurden die Patienten über vier Jahre verfolgt. Der anfängliche Unterschied von 80% schmolz im Verlauf leider auf etwa 20% dahin, da die früh behandelte Gruppe trotz kontrolliert guter sekundärprophylaktischer Medikation insbesondere im weiteren Verlauf des ersten Beobachtungsjahres überproportional viele Schlaganfälle erlitt. Hier besteht also noch dringender Forschungsbedarf dahingehend, ob das mittelfristige Behandlungskonzept nach einer TIA optimierbar ist.

### What's new in stroke?

The results of recently published trials dealing with ischaemic and haemorrhagic stroke and conference proceedings from the International and the European Stroke conference 2010 are presented. Carotid endarterectomy was compared with carotid stenting in two trials, the International Carotid Stenting Study (ICSS) and the North American Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST). The incidence of stroke, death, or procedural myocardial infarction during the first 120 days was significantly lower in the endarterectomy group in ICSS. CREST randomly assigned patients with symptomatic or asymptomatic carotid stenosis  $\geq 70\%$  and did not show a significant difference in the estimated 4-year rates of the combined end point stroke, myocardial infarction, or death from any cause during the periprocedural period or any ipsilateral stroke within 4 years. However, periprocedural complication rates were significantly lower in patients aged  $<70$  years treated with stenting and in patients  $>70$  years treated with endarterectomy. There is still no neuroprotective agent available in ischaemic stroke. Erythropoietin also failed to be efficacious. The direct thrombin inhibitor dabigatran might soon be used as an alternative to vitamin-K-antagonists in patients with atrial fibrillation. In the randomised RE-LY trial, dabigatran given at a lower dose was associated with rates of stroke and systemic embolism that were similar to those associated with warfarin, as well as lower rates of major haemorrhage. Dabigatran administered at a higher dose was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major haemorrhage. Similar to previous randomised trials, the investigator-initiated Vitamins to Prevent Stroke (VITATOPS) trial found no significant benefit for secondary stroke prevention to supplementation with B vitamins.

**Key words:** Stroke, acute therapy, stroke prevention, carotid stenosis, intracranial haemorrhage

### Interessenkonflikte

Prof. Dr. H.-C. Diener hat Honorare für die Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth, Yamaguchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis.

Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung.

H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Dr. R. Weber gibt keinen Interessenkonflikt an.

Prof. Dr. M. Grond hat erhalten: Honorare für die Teilnahme an klinischen Studien, als Mitglied eines Advisory Boards oder für Vorträge einschließlich der damit verbundenen Reise- und Kongresskosten von: Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Sanofi-Aventis, Solvay, Trommsdorf, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Bayer Vital, Pfizer, Lundbeck. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis.

### Literatur

1. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
2. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
3. Reiff T, Stingle R, Eckstein HH, et al. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 – a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke* 2009;4:294–9.
4. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663–71.
5. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11–7.
6. Brott TG, Hobson 2<sup>nd</sup> RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
7. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351–7.
8. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.
9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
10. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:1095–102.
11. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–703.
12. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke* 2010;41:288–94.
13. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, et al. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke* 2009;40:3552–6.
14. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.
15. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:e647–56.
16. Dengler R, Diener HC, Grond M, et al. Early treatment with aspirin and extended-release dipyridamole versus low dose aspirin alone for TIA/ ischaemic stroke within 24 hour of symptom-onset (EARLY-trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Eur J Neurol* 2009;16(Suppl 3):656.
17. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:159–66.
18. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results. *Lancet* 2004;364:331–4.
19. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961–9.
20. Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489–97.
21. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
23. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
24. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHE-NA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174–80.

25. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al.; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915–24.
26. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239–47.
27. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893–902.
28. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660–71.
29. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885–92.
30. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985–97.
31. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 2010;67:570–6.
32. Wong GK, Poon WS, Chan MT, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke* 2010;41:921–6.
33. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
34. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874–80.
35. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432–42.

## — Bücherforum —

### New Drugs and Targets for Asthma and COPD

Von Trevor T. Hansel und Peter J. Barnes (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2010. XIV, 310 Seiten, 80 Abbildungen, davon 67 in Farbe, 46 Tabellen. Gebunden. 183,50 Euro.

Die Erwartungen dürfen hoch sein. Trevor Hansel und Peter Barnes gehören ohne jeden Zweifel zu den höchst angesehenen Forschern auf dem Gebiet der Pathophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Sie haben nicht wenig dazu beigetragen, das Mosaik von Mediatoren, Zellen und biochemischen Mechanismen zusammenzufügen. Dennoch machen die zahlreichen nun bekannten Bausteine es immer schwieriger, neue therapeutische Ansätze einzuordnen und verstehen zu können.

Gerade daher ist ein Buch über neue pharmakologische Substanzen und Angriffspunkte im entzündlichen Geschehen umso wichtiger. Das Angebot an Literatur zu Asthma und COPD ist groß, im Rahmen von Symposien auf Kongressen befasst man sich mit dem Etablierten, aber auch mit Neuem, insoweit es schon in Praxis und Klinik verfügbar ist. Dem stellt dieses Buch Perspektiven entgegen. Die Autoren greifen die Mosaiksteine des Krankheitsgeschehens auf und beleuchten zukünftige pharmakologische Ansätze. Zahlreiche Experten, überwiegend aus Großbritannien und den USA, bearbeiten in kurzen, übersicht-

lichen Abschnitten das Spektrum von Substanzen, die direkt bronchodilatatorisch wirken oder zelluläre Muster, Mediatoren oder Zytokine beeinflussen. Dabei folgen sie locker einer Reihenfolge vom Ziel des therapeutischen Ansatzes über präklinische und klinische pharmakologische Studien bis hin zur kritischen Würdigung der Substanzen. Den Beiträgen wird ein Übersichts-kapitel der Herausgeber vorangestellt, das eine erste Ordnung und Richtung vorgibt und die folgenden Beiträge in einen Gesamtrahmen stellt.

Wohl nur wenige Leser sind mit dem pathophysiologischen Geschehen umfassend und tiefgreifend vertraut. Daher sind die zahlreichen Graphiken zur schnellen Erfassung der Hintergründe und Wirkansätze sehr hilfreich.

Dem Ziel des Buchs entsprechend darf nicht erwartet werden, dass die derzeitigen Standardmedikamente abgehandelt werden. Dazu liegen Leitlinien, Empfehlungen und auch Monographien in ausreichender Zahl vor. Dieses Buch ermöglicht einen Blick auf zukünftige Optionen, von denen manches bald, manches erst in einigen Jahren und manches vielleicht nie umgesetzt werden kann. Nur an wenigen Stellen hat die Realität das Buch schon überholt. Indacaterol und Roflumilast haben jüngst die Zulassung erlangt. Sie einzuordnen ist dennoch durchaus noch sinnvoll und notwendig.

*Wem ist dieses Buch zu empfehlen?*

Sicher nicht dem Arzt, der jetzt und hier eine Frage im Sprechzimmer klären will. Wohl jedoch den Pneumologen und Pharmazeuten sowie den Studierenden der Medizin und Pharmakologie, die an den häufigen und in Morbidität und Mortalität so bedeutenden obstruktiven Atemwegserkrankungen interessiert sind und neue Entwicklungen verstehen wollen. Das Werk dürfte Handbuch für Pharmakologen in klinischer und Grundlagenforschung werden.

*Was wäre noch wünschenswert?*

Der Karger Verlag bietet in anderen Ausgaben der Reihe „Progress in Respiratory Research“ begleitendes Material im Internet an. Hier wäre ein Zugriff auf die graphischen Elemente, beispielsweise zum Zwecke der Fortbildung oder des Unterrichts an der Universität, eine große Hilfe. Auch könnten zumindest ein paar wenige biographische Angaben zu den Autoren manchen Leser interessieren. Mit dem Buch setzen Chris Bolliger und der Karger Verlag die seit Jahren erfolgreiche Serie mit jetzt 39 Bänden fort. Praktisch alle Bereiche der Lungen- und Bronchialheilkunde wurden dabei auf jeweils sehr aktuellem Niveau bearbeitet. Nahtlos reihen sich Peter Barnes und Trevor Hansel mit dieser Neuausgabe der „New Drugs and Targets for Asthma and COPD“ ein.

Prof. Dr. med. Winfried J. Randerath,  
Solingen

# Was gibt es Neues beim Schlaganfall?

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zur Primärprävention ist falsch?

- A Der Nutzen einer Karotisendarteriektomie bei asymptomatischen Karotisstenosen ist umstritten
- B Studien ergaben, dass eine aggressive Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte das Risiko vaskulärer Ereignisse nicht erniedrigt
- C In einer ACCORD-Unterstudie reduzierte eine aggressive Blutdrucksenkung die Rate kardiovaskulärer Ereignisse
- D Die Messung von Emboliesignalen könnte dazu beitragen, Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko zu identifizieren

### 2. Studienergebnisse zur Akuttherapie des ischämischen Insults – welche Aussage ist falsch?

- A Die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse hängt nicht von der Schwere des Schlaganfalls ab
- B Eine systemische Thrombolyse mit rt-PA >4,5 Stunden nach dem Ereignis hat keinen therapeutischen Nutzen
- C Die frühe Rekanalisation durch intrakranielle Stentimplantation bei Kontraindikation bzw. Erfolglosigkeit einer systemischen Thrombolyse erbrachte gute Ergebnisse
- D Erythropoetin hatte in einer Phase-III-Studie mit über 500 Patienten eine signifikante neuroprotektive Wirkung

### 3. Sekundärprävention – welche Aussage ist falsch?

- A Es spricht nichts dagegen, mit Acetylsalicylsäure (ASS)/Dipyridamol innerhalb von 24 h nach dem akuten ischämischen Ereignis zu beginnen
- B CLAIR-Studie: die Abnahme der Mikroemboliesignale unter Kombinationstherapie ging nicht mit einem signifikanten Unterschied der ischämischen Läsionen einher
- C In der MATCH-Studie hatte sich ASS/Clopidogrel gegenüber einer Clopidogrel-Monotherapie überlegen gezeigt
- D Interaktionen zwischen Clopidogrel und PPI wirken sich wohl nicht auf die Prävention vaskulärer Endpunkte aus

### 4. Welche Aussage zu Dabigatran ist richtig?

- A Die Zulassung für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wird für 2012 erwartet
- B RE-LY: zerebrale/intrakranielle Blutungen waren unter 2×110 bzw. 150 mg Dabigatran seltener als unter Warfarin
- C Regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus sind nötig
- D Es muss nach Körpergewicht dosiert werden

### 5. Sekundärprävention bei Stenosen der hirnversorgenden Gefäße – welche Aussage ist falsch?

- A Der Nutzen einer Karotisoperation ist mehrfach belegt
- B ICSS-Studie: die Endarteriektomie war dem Stenting hinsichtlich Schlaganfall, Tod oder periprozeduralem Herzinfarkt überlegen
- C In der CREST-Studie unterschieden sich Endarteriektomie und Stenting im primären Endpunkt nicht signifikant
- D In der CREST-Studie hatten >70-Jährige eine höhere Komplikationsrate bei der Operation, <70-Jährige beim Stenting

### 6. Schlaganfall-Risikofaktoren – was ist falsch?

- A Ein schlechter Zahnstatus erhöht das Schlaganfall-Risiko

- B Das Risiko für ein erneutes vaskuläres Ereignis war bei Patienten mit Parodontose signifikant erhöht
- C Die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis korreliert sehr gut mit dem Schlaganfallrisiko
- D Der Progress der IMT korreliert mit dem Schlaganfallrisiko

### 7. Neues zur Primärprävention bei Vorhofflimmern – welche Aussage ist richtig?

- A Gegenüber unbehandelten Patienten senkt Warfarin das Schlaganfallrisiko am deutlichsten
- B Unter ASS-Monotherapie ist das Risiko nicht vermindert
- C Warfarin+ASS bewirkten eine 60%ige Risikoreduktion
- D Schwerwiegende Blutungen sind unter Warfarin/ASS nicht häufiger als unter Warfarin-Monotherapie

### 8. Neues zu Akuttherapie und Sekundärprävention des ischämischen Insults – welche Aussage ist falsch?

- A Die leitliniengerechte Akuttherapie verbessert im Laufe der Zeit signifikant das Outcome der Patienten
- B Bei akutem Basilarisverschluss waren symptomatische Blutungen bei Thrombolyse häufiger als bei Thrombektomie
- C Bei akutem Basilarisverschluss war die Rekanalisierungsrate bei Thrombektomie besser als bei Thrombolyse
- D Echte „Aspirin-Versager“ sind außerordentlich selten

### 9. Ein MERCI-Device ist

- A Ein Mikrokatheter mit Aspirationspumpe und Separator
- B Ein in klinischer Prüfung befindlicher neuer Arzneistoff zur Schlaganfallsekundärprophylaxe
- C Ein Formular, das zufriedene Patienten nutzen können, um sich bei ihrem Arzt für die gute Betreuung zu bedanken
- D Eine korkenzieherartige Drahtkonstruktion zur Entfernung von Blutgerinnseln aus Hirnarterien

### 10. Neues von der European Stroke Conference – welche Aussage ist falsch?

- A In der VITATOPS-Studie wurde die Wirksamkeit von B-Vitaminen in der Sekundärprophylaxe nachgewiesen
- B Eine vorbestehende antihypertensive Therapie sollte bei akuten Schlaganfallpatienten fortgeführt werden
- C Durch Beginn der Sekundärprophylaxe innerhalb von 24 h nach einer TIA sinkt das 90 Tage-Schlaganfallrisiko
- D Ob das mittelfristige Behandlungskonzept nach TIA noch optimierbar ist, muss noch weiter untersucht werden

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](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Lösungen aus Heft 10/2010:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Was gibt es Neues beim Schlaganfall?

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. 2760809002041970019; 1.1.–31.12.2010) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010)

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnen<sup>t</sup>tennummer\*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnen<sup>t</sup>tennummer 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. Dezember 2010 bis  
15. Januar 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

# Pazopanib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

## Neuer oraler Angiogenese-Hemmstoff mit verändertem Nebenwirkungsprofil

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Pazopanib ist neben Sunitinib und Sorafenib der dritte Vertreter der oral anwendbaren Inhibitoren der VEGF- und PDGF-Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase. Aufgrund der klinischen Studienergebnisse ist Pazopanib sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei Zytokin-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einsetzbar. Mit der empfohlenen Dosis von einmal täglich 800 mg wurde eine vergleichbare Wirksamkeit wie mit Sunitinib in der Erstlinientherapie erreicht, allerdings treten dermatologische Toxizitäten, Mukositis/Stomatitis, Fatigue und Neutropenien unter Pazopanib deutlich seltener auf. Zu beachten ist die sehr häufig vorkommende Wirkstoffklassen-assoziierte Veränderung der Leberwerte, die regelmäßige Kontrollen unter Pazopanib und Sunitinib erfordert.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:383–91.*

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 16000 Patienten an einem Nierenzellkarzinom (RCC), wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Neben allgemeinen Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen und Exposition mit Halogenkohlenwasserstoffen oder Cadmium kommt sehr wahrscheinlich dem hereditären Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) eine besondere Bedeutung in der Pathogenese zu, da genetische Veränderungen des VHL-Tumorsuppressorgens eindrucksvoll mit dem Auftreten eines Nierenzellkarzinoms korrelieren [1].

Histomorphologisch lassen sich die Nierenzellkarzinome in klarzellige (rund 75% aller neu diagnostizierten Fälle) und papilläre Karzinome (etwa 12% aller Fälle) sowie seltene Formen (z. B. tubulomucinöses RCC, Sammelgangkarzinome, neuroendokrine Typen) unterteilen [2].

Wie bei vielen anderen soliden Tumoren steht die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung in engem Zusammenhang mit dem Stadium, in dem der Tumor diagnostiziert wurde. Frühe Stadien ohne Lymphknotenbeteiligung lassen je nach Ausgangsgröße des Tumors 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 82 und 96% erwarten, während in fortgeschrittenen Tumorstadien die Überlebensraten deutlich abnehmen. Derzeit wird etwa ein Drittel aller Nierenzellkarzinome erst in einem bereits disseminierten Stadium diagnostiziert [3].

Als prognostisch ungünstig erweisen sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein konstitutiv niedriger Hämoglobin-Ausgangswert, ein erhöhter korrigierter Calcium-Wert (> 10 mg/dl), erhöhte Lactatdehydrogenase-Werte (> 1,5-Fache des oberen Normwerts), eine deutlich reduzierte Leistungsfähigkeit des Patienten (Karnofsky-Index < 80), eine erhebliche zeitliche Latenz zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und

dem Therapiebeginn und keine ausreichende Resektionsmöglichkeit (Nephrektomie). Liegen gleichzeitig drei oder mehr dieser Risikofaktoren vor, so ist die Prognose für den Patienten vergleichsweise ungünstig [2, 3].

Während konventionelle Chemotherapien beim disseminierten Nierenzellkarzinom als unwirksam eingestuft werden müssen, waren lange Zeit Immuntherapien auf der Basis von Interferonen (z. B. IFN- $\alpha$ ) und Interleukin-2 (IL-2) die einzigen Mittel der Wahl. Die damit erreichten Therapieergebnisse waren jedoch teilweise ernüchternd, zumal ihr Einsatz dosisabhängig mit einem vergleichsweise ungünstigen Nebenwirkungsspektrum verbunden ist [3, 4].

Seit 2006 eröffneten sich Nierenzellkarzinom-Patienten allerdings völlig neue Perspektiven durch die Einführung verschiedener zielgerichteter Tumortheraeutika („targeted therapeutics“). Dazu zählen die Tyrosinkinasehemmer Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) und Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), der VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) und die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus (Torisel<sup>®</sup>) und Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>), die in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zum Einsatz kommen [2–4]. Die Wirkstoffe greifen in die komplexen Abläufe ein, über die Wachstumsfaktoren wie VEGF oder PDGF (siehe Glossar) die Zellproliferation und Neoangiogenese in Tumoren anregen.

Mit Pazopanib (Votrient<sup>®</sup>; Abb. 1) steht seit Juni 2010 ein weiterer Wirkstoff zur oralen zielgerichteten Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung, dessen Wirkung vornehmlich auf einer effektiven Angio-

Dr. Hans-Peter Lipp, Leiter der Apotheke des Universitätsklinikums Tübingen, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

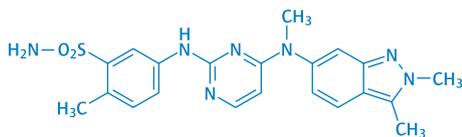


Abb. 1. Pazopanib

genesehemmung beruht [5]. Hinsichtlich der Pharmakodynamik, der Pharmakokinetik und der Verträglichkeit bestehen gewisse Unterschiede zwischen den verfügbaren Angiogenesehemmstoffen Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib, die im Folgenden näher erläutert werden sollen.

## Pharmakodynamik

Pazopanib zählt zu den potentesten Inhibitoren der VEGFR-1-, VEGFR-2-, VEGFR-3-, PDGFR- $\alpha$ -, PDGFR- $\beta$ - und c-KIT-assoziierten Tyrosinkinase (Tab. 1 und Glossar). Im Gegensatz zu Sunitinib wird die Aktivität der Tyrosinkinasen Flt-3 und RET unter therapeutisch erreichbaren Konzentrationen nicht beeinflusst.

Die besondere Wirksamkeit von Pazopanib beim Nierenzellkarzinom steht mit der häufig nachgewiesenen Über-

Tab. 1. Inhibitorisches Wirkspektrum ( $K_i$ -Werte [nmol/l]) der Tyrosinkinase-Inhibitoren Pazopanib, Sunitinib und Sorafenib, basierend auf präklinischen Untersuchungen an aufgereinigten Enzymen [mod. nach 6]

Enzym	Pazopanib	Sunitinib	Sorafenib
VEGFR-1	15	229	10
VEGFR-2	8	51	4
VEGFR-3	10	30	6
PDGFR- $\alpha$	30	28	2
PDGFR- $\beta$	14	7	5
c-Kit	2,4	0,45	15
Flt-3	230	0,6	22

Abkürzungen siehe Glossar

expression der proangiogenetisch und antiapoptotisch wirksamen Schlüsselproteine VEGF, PDGF und mTOR in Zusammenhang, die wiederum Ausdruck eines funktionsuntüchtigen VHL-Tumorsuppressorgens sein kann. Das vom VHL-Tumorsuppressorgen kodierte pVHL (siehe Glossar) hat die Aufgabe, das Protein HIF-1 $\alpha$  (HIF: Hypoxia-inducible factor) hochaffin zu binden und einer Proteasomenvermittelten Proteindegradation zuzuführen. Kann es dieser Aufgabe beispielsweise infolge einer Mutation nicht ausreichend nachkommen, so bindet freies HIF-1 $\alpha$  an HRE (Hypoxia-responsive elements) innerhalb der Promotorregion von Genabschnitten, die für die Transkription von VEGF und PDGF kodieren. Die verstärkte Neubildung dieser Proteine bewirkt zum einen eine Aktivierung der PI3K/AKT-Signalkaskade, die zur Aktivierung von mTOR (mammalian target of rapamycin) führt, zum anderen eine Stimulierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalwegs (Abb. 2). In der Folge werden unter anderem die Angiogenese und die Zellproliferation im Tumorgewebe angeregt [5–7]. Pazopanib ist in der Lage, die Überaktivität der VEGFR- und PDGFR-assoziierten Tyrosinkinase zu hemmen und damit die überstimulierten Signaltransduktionswege herunterzuregulieren [7].

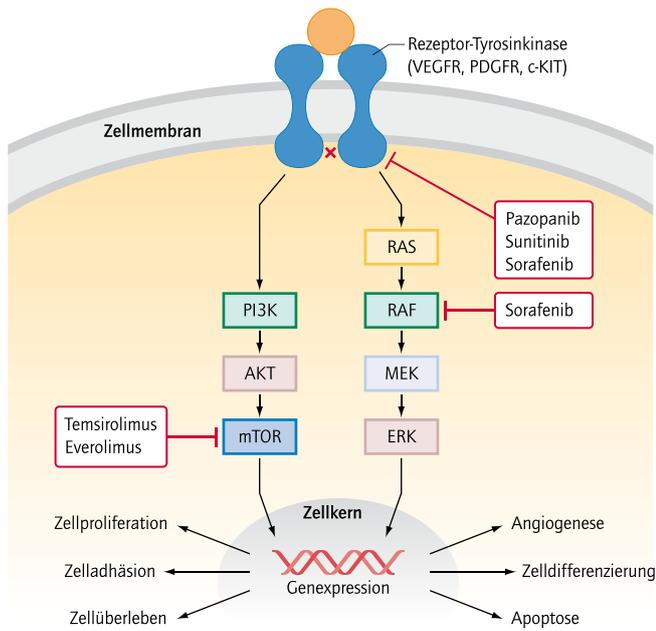
Bisher vorliegende Ergebnisse klinischer Studien lassen den Schluss zu, dass bei einer Pazopanib-Plasmakonzentration von 15  $\mu\text{g/ml}$  mit einem signifikant höheren Ansprechen beim Nierenzellkarzinom zu rechnen ist als bei deutlich niedrigeren Konzentrationen. Dieser Wert stimmt relativ gut mit tierexperimentellen Erfahrungen und bisherigen Beobachtungen in vitro überein, wonach Werte von 17,5  $\mu\text{g/ml}$  (rund 40 nmol/l) mit einer deutlich höheren Wirksamkeit in Verbindung gebracht werden konnten. Darüber hinaus ging eine Plasmakonzentration von  $\geq 15 \mu\text{g/ml}$  auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pazopanib-assoziierten Hypertonie einher [6, 8].

## Pharmakokinetik

Auf der Basis präklinischer Untersuchungen ist davon auszugehen, dass bei einer oralen Gabe von 10 mg/kg eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 72% erreicht wird. Mit höheren Absolutdosen lässt sich sehr wahrscheinlich keine weitere Steigerung der absoluten Bioverfügbarkeit erzielen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakon-

### Glossar

- **AKT:** Proteinkinase B; in den Isoformen AKT1, 2 und 3 vorkommend; PI3K/AKT-Signalweg s. **Abb. 2**
- **c-Kit:** Stammzellfaktor-Rezeptor (eine wachstumsregulierende Rezeptor-Tyrosinkinase)
- **ERK:** Extracellular-signal regulated kinase; in 8 Isoformen (ERK1–8) vorkommende MAP-Kinase; RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg s. **Abb. 2**
- **Flt-3:** Fms-like tyrosine kinase-3 (eine wachstumsregulierende Tyrosinkinase)
- **HIF-1 $\alpha$ :** Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Protein (Transkriptionsfaktor), das unter hypoxischen Bedingungen und pVHL-Mangel intrazellulär kumuliert und die Zellproliferation und Angiogenese stimuliert
- **HRE:** Hypoxia-responsive element; Genabschnitt, an den HIF-1 $\alpha$  bindet
- **mTOR:** Mammalian target of rapamycin; intrazelluläre Zielstruktur für die Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus (**Abb. 2**)
- **PDGF:** Platelet-derived growth factor (Plättchenwachstumsfaktor)
- **PDGFR:** PDGF-Rezeptor; eine in den Isoformen PDGFR- $\alpha$  und PDGFR- $\beta$  vorkommende Rezeptor-Tyrosinkinase; vermittelt Gefäßneubildungen
- **PI3K:** Phosphatidylinositol-3-Kinase; PI3K/AKT-Signalweg s. **Abb. 2**
- **pVHL:** Protein, das durch das VHL-Gen (s. u.) kodiert wird und wachstumsstimulierende Proteine in ihrer Aktivität hemmen kann
- **RAF:** Rapidly growing fibrosarcoma; wachstumsstimulierende Tyrosinkinase, in mehreren Isoformen (z. B. B-RAF, C-RAF [=RAF-1]) vorkommend; RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg s. **Abb. 2**
- **RAS:** Rat sarcoma; ein Protoonkogen; kodiert für ein monomeres G-Protein; ist wichtiger Teil zahlreicher Signalkaskaden, z. B. RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg s. **Abb. 2**
- **RET:** Tyrosinkinase des GDNF (Glial cell-line derived neurotrophic factor)-Rezeptors (eine wachstumsregulierende Tyrosinkinase)
- **VEGF:** Vascular endothelial growth factor
- **VEGFR1–3:** VEGF-Rezeptor Typ 1, 2, 3; vermittelt Gefäßneubildungen
- **VHL-Gen:** Von-Hippel-Lindau-Gen; ein Tumorsuppressorgen; Mutationen des Gens werden als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren eingestuft



**Abb. 2. Angriffspunkte zielgerichteter Tumortheraeutika**

Zielgerichtete Tumortheraeutika greifen in die Wechselwirkung von Wachstumsfaktoren mit ihrem Rezeptor oder in die nachgeschaltete Signaltransduktionskette ein und beeinflussen so für das Tumorstadium relevante Prozesse wie die Angiogenese. Wird HIF-1 $\alpha$  nicht ausreichend neutralisiert, kommt es zur verstärkten Transkription des VEGF- und PDGF-Gens und infolge der erhöhten VEGF- und PDGF-Konzentration zu einer starken Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK- und des PI3K/AKT-Signalwegs. (Abkürzungen siehe Glossar)

zentration ( $C_{max}$ ) wird initial zu Therapiebeginn bei Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Pazopanib mit etwa 3,5 Stunden und im Verlauf der Therapie (z. B. Tag 22) mit 2 Stunden angegeben.

Wird Pazopanib gemeinsam mit fetthaltiger Nahrung eingenommen, so können sich die Plasma-Spitzenkonzentration und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC, Area under the curve) bis auf das Doppelte gegenüber einer Nüchtereinnahme erhöhen, allerdings ist von erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungsbreiten der Plasmaspiegel auszugehen, wenn der Fettgehalt der Nahrung nicht genauer definiert ist. Aus diesem Grund wird empfohlen, Pazopanib entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Werden die verfügbaren Tabletten (Votrient<sup>®</sup>) vor der Anwendung zermörsert, so wird die AUC um etwa 46% und die  $C_{max}$  um etwa 100% erhöht, so dass von einer entsprechenden Zerkleinerung der festen oralen Darreichungsform vor Anwendung abzuraten ist.

Im Plasma sind etwa 99,9% der Dosis an Eiweiß gebunden. Pazopanib wird ausgeprägt in verschiedene Gewebe verteilt. Gegenüber einem monoklonalen Antikörper (z. B. Bevacizumab) ist bei intakter Blut-Hirn-Schranke auch eine deutlich messbare Verteilung des niedermolekularen Antiangiogenese-Wirkstoffs in das zentrale Nervensystem zu erwarten, was mit dem Vorteil eines lang anhaltenden Ansprechens selbst bei zerebralen Tumorbeteiligungen verbunden sein könnte.

Nach täglicher Gabe von 800 mg Pazopanib p. o. über 22 Tage lagen die  $C_{min}$ -Werte („Tal-Spiegel“) im Mittel bei

24  $\mu\text{g/ml}$  (Tab. 2). Mehr als 90% der behandelten Patienten wiesen in diesem Zusammenhang einen  $C_{min}$ -Wert von  $\geq 15 \mu\text{g/ml}$  auf.

Die Metabolisierung von Pazopanib wird im Wesentlichen über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 katalysiert, während CYP1A2 und CYP2C8 von untergeordneter Bedeutung sind. Die vier Hauptmetaboliten tragen nur zu 6% der Exposition im Plasma bei, drei der Metaboliten waren in vitro wesentlich weniger wirksam als die Muttersubstanz. Die antineoplastische Wirksamkeit ist also primär auf die Ausgangssubstanz zurückzuführen.

Die Ausscheidung von unverändertem Pazopanib und seinen Metaboliten erfolgt vorwiegend hepato-biliär, die renale Elimination spielt kaum eine Rolle. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung ist sehr wahrscheinlich mit keiner nennenswerten beschleunigten Clearance im Rahmen einer gleichzeitig durchgeführten Hämodialyse zu rechnen. Allerdings stehen hierzu noch klinisch-pharmakokinetische Erfahrungen aus. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pazopanib liegt bei etwa 30 Stunden (Tab. 2) [9].

## Dosierungsempfehlungen

Pazopanib ist in Form seines Hydrochlorids (Pazopanib-HCl) als kapselförmige Filmtablette in den Stärken 200 mg und 400 mg als lactose- und glutenfreies Fertigarzneimittel unter dem Handelsnamen Votrient<sup>®</sup> verfügbar.

Die allgemein empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 2 Tabletten 400 mg (Absolutdosis: 800 mg), wobei die Zieldosis zur Vermeidung von Nebenwirkungen stufenweise in 200-mg-Schritten auf Basis der individuellen Verträglichkeit angestrebt werden kann. Die Tabletten sollten entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden. Eine Dosismodifikation ist bis zu einer Creatinin-Clearance von  $> 30 \text{ ml/min}$  nicht vorzusehen; klinische Erfahrungen zur Dosierung bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion liegen bisher nicht vor. Während bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen sehr wahrscheinlich keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollten bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Erhöhung der Bilirubin-Konzentration auf das 1,5- bis 3-Fache des oberen Normwerts [ULN]) nur 200 mg (absolut) als Tagesdosis vorgesehen werden. Bei schwereren Leberfunktio-

**Tab. 2. Klinisch-pharmakokinetische Erfahrungen mit Pazopanib nach einmaliger (Tag 1) oder durchgehend täglicher Gabe über 22 Tage [mod. nach 9]**

Parameter	Einnahmedauer [d]	400 mg p. o.	800 mg p. o.	1 000 mg p. o.
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	10,3	19,4	36,1
	22	21,8	45,1	53,2
AUC ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )	1	142,8	275,1	400,0
	22	447,1	743,3	796,1
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	3,9	9,4	12,2
	22	10,4	24,0	28,8
$t_{1/2}$ (h)		33,9	31,1	28,6

$C_{max}$ : maximale Plasmakonzentration; AUC: Area under the curve = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve;  $C_{min}$ : Tal-Plasmakonzentration 24 h nach Einnahme (auch  $C_{24}$ );  $t_{1/2}$ : Eliminationshalbwertszeit

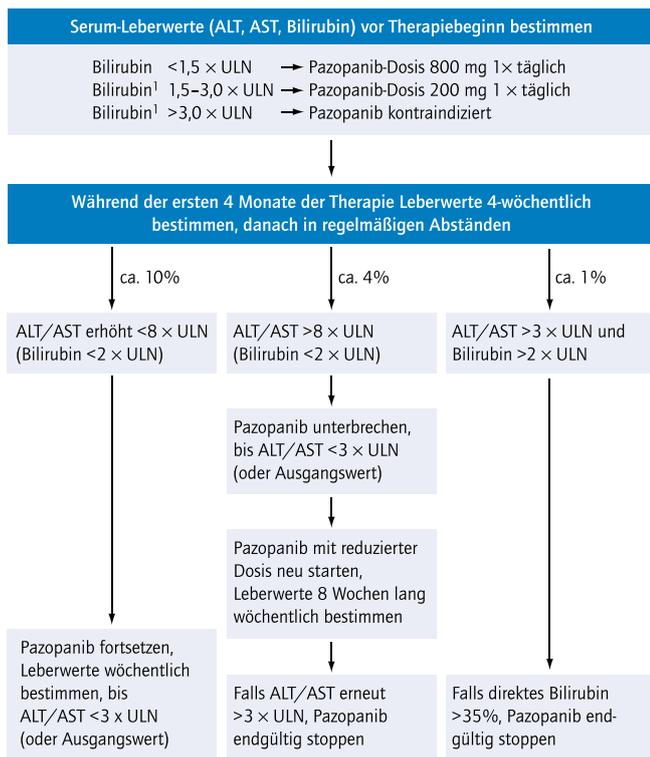


Abb. 3. Algorithmus zur Therapie mit Pazopanib bei Patienten mit Leberwerterhöhungen [Fachinformation Votrient®, Stand Juni 2010]

<sup>1</sup> nach Ausschluss eines M. Meulengracht; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase, ULN: obere Grenze des Normbereichs

onseinschränkungen ist die Gabe von Pazopanib kontraindiziert [10]. Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Anwendung von Pazopanib im Falle einer hepatischen Dysfunktion zu berücksichtigen sind, sind in **Abbildung 3** zusammengefasst.

### Wechselwirkungen

Da das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 im Rahmen der metabolischen Biotransformation von Pazopanib eine Rolle spielt, ist davon auszugehen, dass potente CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut) sehr wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Pazopanib-Plasmakonzentration – möglicherweise mit der Folge subtherapeutischer Wirkstoffspiegel – führen können. Aus diesem Grund sollte eine gleichzeitige Anwendung von entsprechenden Induktoren während einer Therapie mit Pazopanib, wenn immer möglich, vermieden bzw. auf therapeutische Alternativen ohne entsprechendes Induktionspotenzial umgestellt werden (z. B. Levetiracetam anstelle von Phenytoin).

Hingegen können gleichzeitig angewendete, sehr potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) zu einem Anstieg der Pazopanib-Plasmakonzentration führen. Wenn keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen, ist – in Abhängigkeit von der gewählten Dosis des Inhibitors und der damit verbundenen Plasmakonzentration – eine Modifikation der initialen Pazopanib-Dosis auf 400 mg indiziert [9, 10]. Selbst von der gleichzeitigen Anwendung von Pazopanib und Grapefruitsaft wird bis auf Weiteres abgeraten.

Da Pazopanib ein Substrat für P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Brustkrebsresistenz-Protein) ist, sollte eine Kombination mit starken P-gp- und BCRP-Induktoren sowie -Inhibitoren vermieden werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lapatinib (→ Substrat und schwacher Inhibitor von CYP3A4 und P-gp und starker Inhibitor von BCRP) und Pazopanib war beispielsweise eine verlangsamte metabolische Clearance des Angiogenese-Hemmstoffs die Folge, so dass modifizierte Dosen im Rahmen einer Kombinationstherapie unter Studienbedingungen berücksichtigt wurden [11].

Von Pazopanib selbst gehen wahrscheinlich moderate CYP3A4-inhibierende Eigenschaften aus, so dass es bei entsprechenden Substraten (z. B. Midazolam) zu einer AUC-Erhöhung um etwa 30% kommen kann. Inwieweit von Pazopanib und seinen Metaboliten klinisch relevante Wechselwirkungen durch eine potenzielle Inhibition bestimmter transmembranär lokalisierter Transport-Polypeptide (z. B. P-gp, organischer Aniontransporter OATP1B1) ausgehen können, bedarf weitergehender Untersuchungen.

### Klinisches Studienprogramm

Bereits im Rahmen eines Phase-II-Studienprogramms mit 225 Patienten wurde deutlich, dass Pazopanib zu einem lang anhaltenden Ansprechen bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom führen kann, unabhängig davon, ob die Patienten bereits mit Zytokinen vorbehandelt waren oder nicht. Die Patienten erhielten einmal täglich 800 mg Pazopanib p. o. Die Gesamtansprechrate lag bei 34,7% (komplette Remission [CR]: 1,3%, partielle Remission [PR]: 33,3%). 44,9% der Patienten erreichten „Stable Disease“. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 52 Wochen. Bei 15% der Patienten musste nebenwirkungsbedingt – vor allem auf der Basis veränderter Leberwerte – die Therapie mit Pazopanib vorzeitig abgebrochen werden [12].

Richtungsweisend für die Zulassung waren die Ergebnisse einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie, in die 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurden. Weitergehende Informationen zu den Patientencharakteristika und Krankheitsstadien sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Die Patienten erhielten im Rahmen dieser Studie entweder einmal täglich 800 mg Pazopanib p. o. oder Plazebo, so lange, bis es entweder zur Tumorprogression kam, ein Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch erforderlich wurde oder der Tod eines Patienten eintrat. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Ansprechraten und die Schwere der Nebenwirkungen. Von den ausgewerteten Patienten hatten 54% noch keine Vortherapie erhalten, die restlichen 46% waren bereits mit Zytokinen vorbehandelt worden. Der Randomisierungsplan sah vor, dass 66% der Studienteilnehmer mit Pazopanib und 33% mit Plazebo behandelt werden sollten [13].

Pazopanib führte im Gesamtkollektiv gegenüber Plazebo zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (median 9,2 Monate versus 4,2 Monate), wobei sowohl Zytokin-vorbehandelte (7,4 Monate versus 4,2 Monate) als auch nicht vorbehandelte Patienten (11,1 Monate

Tab. 3. Patientencharakteristika und Krankheitsstadien, die in der Phase-III-Studie mit Pazopanib beim Nierenzellkarzinom zu berücksichtigen waren [mod. nach 13]

	Pazopanib (n=290)	Plazebo (n=145)
Alter [Jahre] (median)	59	60
Streubereich	28-85	25-81
Geschlecht	68% männlich	75% männlich
Ethnischer Ursprung	Weiß (87%) Asiaten (12%)	Weiß (84%) Asiaten (16%)
Histologie		
- klarzellig	91%	89%
- vorwiegende klarzellig	9%	11%
Zeit Diagnosestellung bis Therapiebeginn [Monate] (median) und Streubereich	15,7 (0-184)	13,8 (1-152)
Metastasen		
- Lunge	74%	73%
- Lymphknoten	54%	59%
- Knochen	28%	26%
- Leber	26%	22%
- Nieren	23%	25%
Involvierte Organe		
1	18%	14%
2	27%	34%
≥3	55%	52%
ECOG-performance-status		
0	42%	41%
1	58%	59%
MSKCC-Risiko (Prognose)		
- günstig	39%	39%
- intermediär	55%	53%
- niedrig	3%	3%
- unklar	3%	4%
Vorherige Nephrektomie	89%	88%
Keine Vorbehandlung	53%	54%
Zytokin-Vorbehandlung	47%	46%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

versus 2,8 Monate) von dem oralen Angiogenese-Hemmstoff profitierten (Abb. 4). Darüber hinaus waren auch die Gesamtansprechraten unter Pazopanib signifikant höher (Gesamtkollektiv: 30% versus 3%) (Tab. 4) [13].

Die Rekrutierungsphase der COMPARZ-Studie (Study VEG108844, a study of pazopanib versus sunitinib in the treatment of subjects with locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma) ist inzwischen abgeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine direkte Vergleichsstudie, in der voraussichtlich insgesamt 876 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom berücksichtigt werden. Die Patienten des einen Studienarms erhalten täglich 800 mg Pazopanib (durchgehend), die des anderen Studienarms täglich 50 mg Sunitinib (4-Wochen-Therapie, gefolgt von jeweils 2 Wochen Therapiepause). Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Darüber hinaus wird die Verträglichkeit der Therapieoptionen auf dem Prüfstand stehen [14]. Erste Ergebnisse werden für Ende 2011 erwartet.

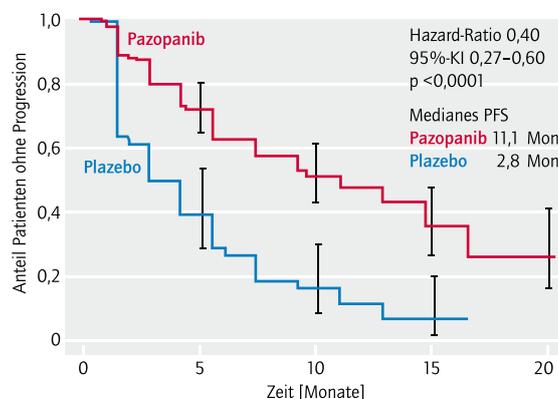
## Nebenwirkungen unter Pazopanib

Die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Begleiterscheinungen unter Pazopanib umfassen ≥erstgradige Diarrhöen, Nausea und Emesis, Fatigue, Veränderungen der Haarfarbe und behandlungsbedürftige Hypertonien. Hinsichtlich signifikant gegenüber Plazebo veränderter Laborparameter fielen unter Pazopanib vorwiegend Erhöhungen der Transaminasen (ALT, AST) und des Serumbilirubins auf (Tab. 5).

Eine weitergehende Auswertung bei insgesamt 977 mit Pazopanib behandelten Patienten ergab, dass etwa 4% bzw. 14% der Patienten AST-Erhöhungen über das Achtfache bzw. ALT-Erhöhungen über das Dreifache des oberen Normwerts aufwiesen. Aufgrund der potenziellen Hepatotoxizität von Pazopanib sind die Empfehlungen in Abbildung 3 stringent einzuhalten. Weitere Nebenwirkungen des Schweregrads ≥3 umfassten Diarrhöen (Inzidenz: rund 3%) und Hypertonien (Inzidenz: rund 4%). Eine Pazopanib-assoziierte Blutdruck-erhöhung entwickelte sich üblicherweise etwa innerhalb von 7,5 Tagen nach Therapiebeginn. Im Falle einer notwendigen antihypertensiven Therapie werden ACE-Hemmer als Mittel der Wahl empfohlen, gefolgt von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [13]. Schwere Formen von Fatigue und ausgeprägte Hautreaktionen, wie sie vergleichsweise häufig bei den oralen Anti-VEGF-Therapeutika Sorafenib und Sunitinib beobachtet werden, scheinen unter Pazopanib deutlich seltener aufzutreten. Weitere Nebenwirkungen – allerdings von deutlich geringerem Schweregrad – waren Änderungen der Haarfarbe, Proteinurien (9%), Hautausschläge (8%), Hand-Fuß-Syndrome (6%), Brustschmerzen (5%) und Verlängerungen des QT-Intervalls ≥500 msec (81%) [5, 10, 13].

## Erfahrungen zur Verträglichkeit im Vergleich zu anderen oralen VEGFR-TKI

Bisher liegen noch keine Ergebnisse einer direkten Vergleichsstudie zu möglichen Verträglichkeitsunterschieden zwischen den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Pazopanib,



Patienten	155	34	39	11	1
Pazopanib					
Plazebo	78	22	7	2	

Abb. 4. Progressionsfreies Überleben (PFS) bei nicht vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom [mod. nach 13]

KI: Konfidenzintervall

Tab. 4. Wirksamkeit von Pazopanib im Vergleich zu Placebo [mod. nach 13]

Patientenkollektiv/ Parameter	Pazopanib	Placebo	Hazard-Ratio [HR] (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Gesamtkollektiv (n=435)	(n=290)	(n=145)		
- PFS (median) [Monate]	9,2	4,2	0,46 (0,34-0,62)	<0,0001
- Gesamtansprechrare [%]	30	3		<0,001
Therapienaive Patienten (n=233)	(n=155)	(n=78)		
- PFS (median) [Monate]	11,1	2,8	0,40 (0,27-0,60)	<0,0001
- Gesamtansprechrare [%]	32	4		<0,0001
Zytokin-vorbehandelte Patienten (n=202)	(n=135)	(n=67)		
- PFS (median) [Monate]	7,4	4,2	0,54 (0,35-0,84)	<0,001
- Gesamtansprechrare [%]	29	3		

PFS: progressionsfreies Überleben

Tab. 5. Häufigste Nebenwirkungen unter Pazopanib 800 mg p. o. einmal täglich bei Patienten mit Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Placebo [mod. nach 13]

Begleiteffekt	Pazopanib (n=290) [%]			Placebo (n=145) [%]		
	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4	Alle Schweregrade	Grad 3	Grad 4
Diarrhö	52	3	<1	9	<1	0
Hypertonie	40	4	0	10	<1	0
Haarveränderungen	38	<1	0	3	0	0
Nausea	26	<1	0	9	0	0
Emesis	21	2	<1	8	2	0
Fatigue	19	2	0	8	1	1
Neutropenie	34	1	<1	6	0	0
ALT-Erhöhung	53	10	2	22	1	0
AST-Erhöhung	53	7	<1	19	<1	0
Hyperbilirubinämie	36	3	<1	10	1	<1
Hypophosphatämie	34	4	0	11	0	0

Anmerkung: Expositionsdauer mit Pazopanib 7,4 Monate (median), mit Placebo: 3,8 Monate (median); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase

Sorafenib und Sunitinib vor. Dennoch zeichnen sich erste Erfahrungswerte zu Gemeinsamkeiten und möglichen Unterschieden ab (Tab. 6).

Hautausschläge und Hand-Fuß-Syndrom sind sowohl unter Sorafenib als auch unter Sunitinib sehr häufig zu beobachten, während diese Nebenwirkungen bei Pazopanib eine deutlich geringere Rolle spielen (Tab. 6). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser dermatologischen Toxizität und einer möglichen Wirkstoffausscheidung über den Schweiß kann ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich sind Wirkstoff-assoziierte Inhibitionen bestimmter Zielstrukturen in der Haut von größerer pathobiochemischer Bedeutung. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang vor allem die Hemmung von Flt-3 und RET (siehe Glossar) durch Sorafenib- und Sunitinib, die beide von Pazopanib nicht nennenswert beeinflusst werden. Somit kann beim Hand-Fuß-Syndrom nicht von einem Substanzklasseneffekt der oralen Anti-VEGF-Therapeutika ausgegangen werden. Allerdings könnten auch zusätzliche genetische Polymorphismen, die die individuelle Empfindlichkeit erhöhen können, eine Rolle spielen [13, 18].

Während eine Hypertonie  $\geq$ Grad 3 inzwischen als Substanzklasseneffekt unter den Anti-VEGF-Therapeutika zu sehen ist und möglicherweise sogar mit der Wahrscheinlichkeit eines Tumoransprechens korreliert werden kann, sind Häufigkeit und Schweregrad Wirkstoff-assoziierte Veränderungen der Herzmuskelkraft bis hin zum Herzversagen wahrscheinlich von Wirkstoff zu Wirkstoff unterschiedlich. Teilweise kann es mehrere Wochen dauern, bis ein kardiovaskuläres Ereignis erstmals eintritt. Da PDGF-Rezeptoren auf gesunden Kardiomyozyten konstitutiv exprimiert werden, kann eine Wirkstoff-bedingte Inhibition der PDGFR-assoziierten Tyrosinkinase eine Apoptose von Kardiomyozyten einleiten. Auch die Inhibition von RAF-1 wurde mit einer Apoptose von Kardiomyozyten in Verbindung gebracht. Allerdings ergaben sich Hinweise darauf, dass nach Eintreten eines Herzversagens unter Sunitinib eine weitere Behandlung mit Sorafenib möglich sein kann [19].

Potenzielle Verlängerungen der QT-Zeit unter den oralen VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren werden bisher als klinisch kaum relevant eingestuft. Allerdings sind bekannte Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerungen in der Anamnese, beispielsweise der gleichzeitige Einsatz bestimm-

Tab. 6. Nebenwirkungshäufigkeiten (Angabe aller Schweregrade [%]) unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Zulassungsstudien beim Nierenzellkarzinom [mod. nach 5, 13]

Nebenwirkung	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib
Hand-Fuß-Syndrom	20	30	6
Hautausschläge	19	40	8
Anorexie	38	16	22
Diarrhö	53	43	52
Übelkeit	44	23	26
Mukositis/Stomatitis	43	25	4
Hypertonie	24	17	40
Fatigue	51	37	19
Neutropenie	72	Häufig	34
Thrombopenie	65	Häufig	32

ter Antiarrhythmika oder klinisch relevante Elektrolytveränderungen, auszuschließen [10, 19].

Hämorrhagien (z. B. Hämaturie, Epistaxis, Hämoptysen, Rektalblutungen), Proteinurien, arterielle Thromboembolien (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) und Wundheilungsstörungen sind sehr wahrscheinlich Ausdruck der VEGF-Inhibition und ebenfalls als Substanzklasseneffekt aufzufassen. Immer häufiger wird darüber hinaus in den letzten Jahren über Schleimhauttoxizitäten unter Anti-VEGF-Therapeutika berichtet, die teilweise sogar mit schwerwiegenden Läsionen und Nekrosen verbunden waren (z. B. Ulzerationen bis hin zu Perforationen im Bereich des Kolons, Ösophagus oder Magens). Teilweise traten diese Komplikationen erst Monate nach Therapiebeginn auf, so dass die genaue Inzidenz und Schwere noch offen bleibt [15–17].

Inwieweit auch die deutliche Abnahme der Muskelkraft bis hin zur Sarkopenie als ein allmählich auftretender Nebeneffekt zu werten ist, der von allen oralen Anti-VEGF-Therapeutika ausgehen kann, ist noch offen. Bisher wurden besonders ausgeprägte Sarkopenien vor allem mit Sorafenib, das gezielt die RAF-Kinase hemmen kann, in Verbindung gebracht [20]. Auch die Wirkstoff-assoziierte Entstehung einer reversiblen sekundären Erythrozytose, die mit Hämoglobin-Anstiegen von bis zu 4 g/dl verbunden war, bedarf noch weitergehender Untersuchungen [21]. Hingegen sind Neutropenien, die in ausgeprägter Form unter Sunitinib zu beobachten sind, wiederum vielmehr Ausdruck Wirkstoff-assoziiierter Inhibition bestimmter Zielstrukturen, da Pazopanib kaum zu Neutropenien führt.

## Pharmakoökonomische Überlegungen

Vergleicht man die Tagestherapiekosten (Apothekenverkaufspreise), die mit Pazopanib 800 mg (Votrient®), Sunitinib 50 mg (Sutent®) und Sorafenib 800 mg (Nexavar®) entstehen, so liegen die Kosten mit Pazopanib bei etwa 154 Euro im Vergleich zu etwa 242 Euro (Sunitinib) und 175,50 Euro (Sorafenib).

Im Rahmen einer Kostenminimierungsanalyse sind allerdings die Gesamtkosten über einen definierten Zeitraum zu betrachten, da unter Sunitinib Therapiepausen von

14 Tagen vorgesehen sind. So errechnen sich wiederum unter Pazopanib über einen Zeitraum von 84 Tagen (etwa 3 Monate) Therapiekosten von 12936 Euro, unter Sunitinib von 14036 Euro und unter Sorafenib von 14742 Euro. Anteilsmäßige Kosten einer Supportivtherapie sind dabei nicht berücksichtigt.

## Diskussion

Pazopanib ist der dritte verfügbare Vertreter der oralen VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es ist sowohl zur Behandlung therapienaiver Patienten als auch zur Therapie Zytokin-vorbehandelter Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Damit deckt Pazopanib sowohl das Zulassungsspektrum von Sunitinib (Erstlinientherapie) als auch das von Sorafenib (Zweitlinientherapie nach Zytokinen) beim Nierenzellkarzinom ab.

Während einige Nebenwirkungen wie Hypertonie, Proteinurie, arterielle Thromboembolie und Wundheilungsstörungen sehr wahrscheinlich mit dem antiangiogenetischen Wirkungsprinzip verbunden und damit in gewisser Weise als Substanzklasseneffekt zu sehen sind, ergeben sich bei den Hautreaktionen (Hand-Fuß-Syndrom und Hautausschläge), Mukositis/Stomatitis und Fatigue doch sehr wahrscheinlich substanzspezifische Unterschiede, die mit dem jeweiligen Hemmmuster intrazellulärer Tyrosinkinasen in Verbindung zu bringen sind (Tab. 1). Ähnliches gilt auch für Hypothyreosen und myelosuppressive Begleiteffekte, die in ausgeprägter Form vor allem unter Sunitinib beschrieben werden [6, 9, 13, 22].

Spannend bleibt die Frage, inwieweit ein orales Anti-VEGF-Therapeutikum (z. B. Sorafenib) dann noch wirksam ist, wenn unter einem anderen (z. B. Pazopanib) eine Tumorphase auftritt. Unter theoretischen Gesichtspunkten wäre ein weiteres Ansprechen nur dann zu erwarten, wenn Unterschiede in den Zielstrukturen (z. B. B-RAF, siehe Glossar) tatsächlich klinisch relevant werden oder bei der vorangegangenen Therapie möglicherweise nicht die notwendigen Zielkonzentrationen im Plasma über die Zeit sichergestellt werden konnte (z. B. durch vergleichsweise hohe intraindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel). In diesem Zusammenhang ist bei Pazopanib unter klinisch-pharmakokinetischen Gesichtspunkten bemerkenswert, dass bei einem Großteil der Patienten unter einmal täglich 800 mg p. o. die Zielkonzentration ( $C_{min}$ -Werte von  $\geq 15 \mu\text{g/ml}$ ) sicher erreicht und über die Zeit aufrechterhalten werden konnte.

Unter Pazopanib ist eine engmaschigere Überwachung der Leberfunktion (z. B. ALT, AST, Bilirubin) erforderlich, so dass sich unter differenzialtherapeutischen Gesichtspunkten Unterschiede zwischen Pazopanib und Sunitinib ergeben können, wenn entweder hepatische Dysfunktionen oder dermatologische Toxizitäten oder Neutropenien therapielimitierend werden [10]. Da einer aktuellen Erhebung zufolge für viele Patienten das Auftreten von Hautausschlägen und Hand-Fuß-Syndrom sowie Mukositis/Stomatitis und Fatigue unter Sorafenib und Sunitinib sehr belastend sein kann, ist es von Vorteil, mit Pazopanib eine mindestens genauso wirksame, aber gleichzeitig dermatologisch besser

verträgliche Substanz für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung zu haben. Zusammenfassend lassen die Studienergebnisse mit Pazopanib derzeit folgende Schlussfolgerungen zu:

- Mit einem progressionsfreien Überleben von 11,1 Monaten bei zuvor nicht behandelten Nierenzellkarzinom-Patienten und 7,4 Monaten bei Zytokin-vorbehandelten Patienten ist Pazopanib Sunitinib in der Erstlinientherapie und Sorafenib in der Zweitlinientherapie mindestens ebenbürtig (Tab. 7). Eine Anti-VEGF-Therapie stellt das wirksamste Behandlungsprinzip beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom dar, soweit keine ungünstigere prognostische Risikokonstellation vorliegt ( $\geq 3$  von 6 Risikofaktoren).
- Im Rahmen einer oralen Therapie mit Pazopanib ist die Aufrechterhaltung definierter  $C_{min}$ -Werte über die Zeit bei einem Großteil der Patienten mit Nierenzellkarzinom sichergestellt. CYP3A4-Induktoren jedweder Art sind – wann immer möglich – als Komedikation zu vermeiden.
- Während Erhöhungen des Blutdrucks, Proteinurien oder potenziell teratogene Effekte Anti-VEGF-vermittelt sind, ergeben sich substanzspezifische Unterschiede zwischen Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib hinsichtlich Ausmaß und Schwere von dermatologischen Toxizitäten, Mukositis/Stomatitis, Fatigue, Neutropenien, behandlungsbedürftigen Hypothyreosen oder hepatischen Dysfunktionen [10].

Weitere Studienergebnisse werden zeigen, welchen Platz Pazopanib zukünftig auch bei der Behandlung des Mammarkarzinoms, des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), des rezidivierenden Glioblastoms, des Prostatakarzinoms und anderer solider Tumoren einnehmen kann

und inwieweit durch ein tieferes Verständnis prädiktiver Faktoren das Ansprechen der Patienten weiter verbessert werden kann.

### Pazopanib in advanced renal cell carcinoma

Novel oral inhibitor of angiogenesis with a different toxicity profile

Besides sunitinib and sorafenib, pazopanib represents the third congener of the orally available inhibitors of the VEGF- and PDGF-receptor-associated tyrosine kinase. Based on the phase-III-study results, pazopanib can be used in previously untreated as well as cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Similar clinical efficacy was achieved with 800 mg p. o. once daily compared to sunitinib during first-line treatment of RCC. Whereas the incidence of dermatologic toxicity, mucositis/stomatitis, fatigue as well as neutropenia appears to be clearly lower with pazopanib, during treatment with pazopanib and sunitinib close monitoring of liver function is mandatory based on very frequently observed increases of liver enzymes due to class related effects.

**Key words:** Pazopanib, renal cell carcinoma, indications, clinical pharmacokinetics, spectrum of side effects

### Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Literatur

1. Krebs in Deutschland 2003–2004 Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 6. überarbeitete Auflage 2008, S. 78–81; (www.rki.de).
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009;373:1119–32.
3. Cersosimo RJ. Renal cell carcinoma with an emphasis on drug therapy of advanced disease, part 1. Am J Health Syst Pharm 2009;66:1525–36.
4. Porta C, Bellmunt J, Eisen T, et al. Treating the individual: The need for a patient-focused approach to the management of renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev 2010;36:16–23.
5. Fachinformation Votrient®, Stand Juni 2010.
6. Kumar R, Crouthamel M-C, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. Br J Cancer 2009;101:1717–23.

Tab. 7. Immunmodulierende und zielgerichtete Tumortherapeutika, die bisher im Rahmen größer angelegter Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingesetzt wurden [mod. nach 1, 2]

Therapie/ Arzneistoff	ORR	PFS	Anmerkungen
Chemotherapie	5–6%	n. a.	Selbst Kombinationstherapien sind mit niedrigen Ansprechraten verbunden
Aldesleukin	21–23% (HD) 10% (LD)	3,1 Monate	Die Hochdosis (HD) ist mit keiner Verbesserung des PFS oder des OS gegenüber niedrigeren Dosen (LD) verbunden
Interferon- $\alpha$ (IFN)	10–15%	4,7 Monate	Ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil
Sunitinib	30–45%	11 Monate (Erstlinientherapie)	Bei unbehandelten Patienten
Sorafenib	2–10%	5,5 Monate bei Zytokin-refraktären Patienten (Zweitlinientherapie)	PFS in der Erstlinientherapie nicht signifikant besser als mit IFN
Bevacizumab	10–13% (Mono)	8,5 Monate bei unbehandelten Patienten (Erstlinientherapie)	Monotherapie: 10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen
	26–31% (Kombi)	4,8 Monate bei Zytokin-refraktären Patienten (Zweitlinientherapie)	Kombinationstherapie mit IFN- $\alpha$ -2a
Pazopanib	32%	11,1 Monate (Erstlinientherapie)	Bei unbehandelten Patienten
	29%	7,4 Monate (Zweitlinientherapie)	Bei Zytokin-vorbehandelten Patienten
Temsirolimus	7–9%	3,7 Monate (Erstlinientherapie)	Überlegenheit gegenüber IFN- $\alpha$ ; indiziert bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil
Everolimus	2%	4,9 Monate (Zweitlinientherapie)	Verlängerung des PFS bei günstigem und ungünstigem Risikoprofil

ORR: Gesamtansprechraten (partielle und komplette Remission), PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; HD: hoch dosiert; LD: niedrig dosiert; Mono: Monotherapie; Kombi: Kombinationstherapie; n. a.: nicht angegeben

7. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2008;26:127–32.
8. Suttle B, Ball HA, Molimard M, et al. Relationship between exposure to pazopanib (P) and efficacy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 7):S3048.
9. Hurwitz HJ, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4220–7.
10. LaPlant KD, Louzon PD. Pazopanib: An oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. *Ann Pharmacother* 2010;44:1054–60.
11. Slamon D, Gomez HL, Kabbinavar FF, et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):A1016.
12. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;29:475–80.
13. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
14. McCann L, Amit O, Pendite L, et al. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 7s): A15128.
15. Mignogna MD, Fortuna M, Leuci S, et al. Sunitinib adverse event: Oral bullous and lichenoid mucositis. *Ann Pharmacother* 2009;43:546–7.
16. Frieling T, Heise J, Wassilew SW. Multiple Kolonulzera mit Perforationen und Tod nach der Behandlung eines malignen Melanoms mit Sorafenib. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:1464–6.
17. Négrier S, Ravaud A. Optimisation of sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: adverse-event management. *Eur J Cancer* 2007;(Suppl 5):9–12.
18. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2008;47:176–86.
19. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204–12.
20. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28:1054–60.
21. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP. Predictive and prognostic factors in Phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW-786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *Ann Oncol* 2008;19:5780.
22. Sideras K, Menefee ME, Burton JK, et al. Effect of pazopanib on hair and skin hypopigmentation: A series of three patients. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 7S):A13602.
23. Shibata S, Longmate J, Chung VM, et al. A phase I and pharmacokinetic single agent study of pazopanib (P) in patients (Pts) with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction (LD). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 7S):2571.
24. Frentzas SN, Groves MD, Barriuso J, et al. Pazopanib and lapatinib in patients with relapsed malignant glioma: results of a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):2040.
25. Valcamonica F, Ferrari V, Amoroso V, et al. Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neuro-oncol* 2009;91:47–50.

## — Bücherforum —

### Doping

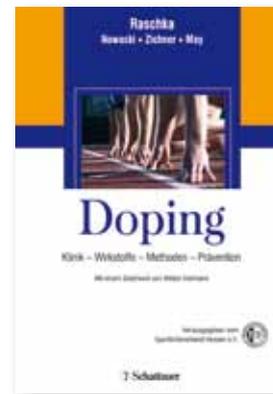
#### Klinik – Wirkstoffe – Methoden – Prävention

Von Christoph Raschka, Paul E. Nowacki, Ludwig Zichner und Reinhold May. Herausgegeben vom Sportärzterverband Hessen e. V. Schattauer Verlag, Stuttgart 2010. 216 Seiten, 29 Abbildungen, 24 Tabellen. Kartoniert. 24,95 Euro.

Das Thema „Doping“ ist nicht nur eine sportmedizinische Herausforderung, sondern auch ein gesellschaftspolitisches Problem. Bei der Prävention und Bekämpfung müssen neben medizinischen, pharmakologischen und ethischen auch rechtliche, soziologische, psychologische und pädagogische Gesichtspunkte Berücksichtigung finden. Auch ist Doping schon lange nicht mehr ein Thema, das nur den Spitzensport tangiert. Der Gebrauch leistungssteigernder Substanzen ist längst auch im Breitensport angekommen und wird hier häufiger praktiziert als allgemein vermutet. Somit ist „Doping“ heute ein Problem,

mit dem jeder tätige Arzt, insbesondere auch der Hausarzt, konfrontiert werden kann. Um das Problem beim individuellen Patienten erkennen, die entsprechenden Gefahren kommunizieren und sich auch präventiv engagieren zu können, ist ein umfassendes Wissen unverzichtbar.

Mit dem vorliegenden Buch werden dem Arzt alle wichtigen Informationen an die Hand gegeben, und zwar kurz und prägnant. Fachleute der verschiedensten Richtungen haben ihr Wissen zum Thema „Doping“ zusammengetragen. Zunächst werden die eingesetzten Wirkstoffgruppen mit pharmakologischen und klinischen Aspekten vorgestellt. Dem Thema „Erythropoetin- und Blutdoping“ ist ebenso ein eigenes Kapitel gewidmet wie dem Gendoping, das angesichts der rasanten Fortschritte der Gentechnik sicherlich keine utopische Vision mehr darstellt. Anschließend werden die krankmachenden Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme beschrieben, wobei die Pathophysiologie, die Symptomatik, die Diagnostik



und die Therapie der Doping-assoziierten Krankheitsbilder dargestellt werden.

Empfohlen werden kann das Buch nicht nur Sportmedizinern, sondern allen Ärzten und darüber hinaus auch allen Interessierten aus den verschiedensten Berufsbereichen, die sich einen aktuellen Überblick über diese weitreichende Problematik verschaffen möchten.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

# Therapiehinweise

## Pharmakovigilanz

### Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapie relevanten Arzneimittelwechselwirkungen

#### Behandlung menopausaler Symptome und Depressionen bei Tamoxifen-Einnahme unter Berücksichtigung möglicher Arzneimittelinteraktionen

Tamoxifen stellt eine wichtige Therapieoption zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms dar. Zu den wichtigen unerwünschten Wirkungen gehören menopausale Symptome wie Hitzewallungen und depressive Verstimmungen. Zur Behandlung werden verschiedene rezeptfreie und -pflichtige Arzneistoffe und Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt. Dabei besteht die Gefahr klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen, da Tamoxifen ein Prodrug ist, das über die Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme 3A4 und 2D6 metabolisiert und aktiviert (CYP2D6) wird. Die Autoren des vorliegenden Reviews untersuchten die Wirksamkeit dieser Therapeutika sowie aus der Literatur bekannte relevante Interaktionen zwischen Tamoxifen und den zur Therapie von menopausalen Symptomen eingesetzten Arzneistoffen und leiteten daraus Therapieempfehlungen ab. Dazu wurde eine Literaturrecherche über Medline (1950–2010), Embase (1947–2010) und PsycINFO (1967–2010) durchgeführt.

#### Ergebnisse

Venlafaxin erwies sich als wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen und Depressionen und zeigte keine Interaktionen mit Tamoxifen. Gabapentin ist ebenfalls wirksam zur Therapie Tamoxifen-induzierter Hitzewallungen, interagiert nicht mit CYP-Enzymen und gilt daher als sicher. Desvenlafaxin (in Deutschland nicht zugelassen) und Pregabalin stellen mögliche Alternativen dar, wenngleich Studien zur Wirksamkeit von Desvenlafaxin in diesem

Patientenkollektiv fehlen. Paroxetin, Fluoxetin und Bupropion sind starke CYP2D6-Inhibitoren, die bei Gabe von Tamoxifen kontraindiziert sind. Fluvoxamin und Nefazodon (in Deutschland nicht mehr im Handel) hemmen CYP-Enzyme, unter anderem CYP3A4, und können dadurch möglicherweise den Metabolismus von Tamoxifen ungünstig beeinflussen. Clonidin ist eventuell eine Alternative zur Behandlung der Hitzewallungen, kann jedoch signifikante Nebenwirkungen hervorrufen. Die Datenlage zu anderen Therapieformen bei Tamoxifen-induzierten Hitzewallungen (z. B. Phytopharmaka, Nahrungsergänzungsmittel wie Isoflavone) spricht bestenfalls für einen fragwürdigen Nutzen.

Die Autoren folgern, dass bei der Verordnung von Arzneimitteln zur Behandlung von menopausalen Symptomen im Zusammenhang mit einer Tamoxifen-Therapie unbedingt darauf geachtet werden sollte, keine starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP2D6 und -3A4 einzusetzen. Es existieren jedoch sichere Therapieformen auf die zurückgegriffen werden kann.

#### Quelle

Desmarais JE, Looper KJ. Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: Implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas* 2010 Sep 27: [Epub ahead of print].

#### Arzneimittelinteraktionen bei der Behandlung von Zytostatika-induzierter Übelkeit und psychischen Belastungen bei Krebspatienten

Zahlreiche Krebspatienten leiden während ihrer Chemotherapie gleichzeitig unter Übelkeit und Erbrechen (ca. 50%) und behandlungsbedürftigen psychosozialen Problemen (ca. 75%). In der vorliegenden Studie wurde un-

tersucht, inwieweit es zwischen den in der Behandlung eingesetzten Antiemetika und Psychopharmaka zu Interaktionen kommen kann. Dazu wurden die in der aktuellen Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie des Zytostatika-induzierten Erbrechens „The NCCN® 1.2010 Antiemesis Guidelines“ empfohlenen Antiemetika (n=11) sowie sämtliche in den USA zur Verfügung stehenden Antidepressiva und Antipsychotika (n=40) anhand von Datenbanken für Arzneimittelinteraktionen und der aktuellen Literatur verglichen und ausgewertet. Im Ergebnis wurden bei insgesamt 440 möglichen Arzneimittelkombinationen 197 Arzneistoff-Arzneistoff-Interaktionen identifiziert. Hiervon waren 65 (33%) als schwerwiegend einzustufen; in zehn Fällen lagen Kontraindikationen für eine Kombination vor. Die meisten dieser gravierenden Interaktionen wurden durch Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen und/oder P-Glykoprotein oder durch eine Verlängerung des QTc-Intervalls ausgelöst. Die meisten Antiemetika hatten mehrere ernstzunehmende Interaktionen mit Antidepressiva oder Antipsychotika. Lediglich die beiden 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten Palonosetron und Granisetron wiesen keine signifikanten Interaktionen auf und können in diesem Zusammenhang als sicher gelten. Das Ergebnis dieser Studie kann dazu beitragen, Interaktionen zu vermeiden oder zumindest einzuschränken.

#### Quelle

Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract* 2010 Oct 1: [Epub ahead of print].

#### Relevante Interaktion zwischen Ranolazin und Tacrolimus

Ranolazin ist als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung bei stabiler Angina pectoris zugelassen, wenn antianginöse Arzneistoffe der ersten Wahl nicht toleriert werden oder der bisherige Behandlungserfolg unzureichend war.

In einem Fallbericht konnte eine klinisch relevante Interaktion zwischen

Ranolazin und dem Immunsuppressivum Tacrolimus gezeigt werden: Eine 64-jährige nierentransplantierte Patientin, die stabil auf Tacrolimus eingestellt war (zweimal täglich 10 mg), erhielt zur Zusatzbehandlung einer stabilen Angina pectoris zweimal täglich 500 mg Ranolazin. Daraufhin erhöhte sich die Tacrolimus-Serumkonzentration innerhalb von 24 Stunden von 7,0 bis 10,1 ng/ml auf 17,8 ng/ml. Da sich die kardiologischen Symptome der Patientin unter der Ranolazin-Therapie verbesserten, wurde die Therapie fortgeführt und die Tacrolimus-Dosis

musste um 70% auf zweimal 3 mg täglich reduziert werden. Hieraus resultierten Steady-State-Konzentrationen von Tacrolimus zwischen 6,6 und 7,9 ng/ml. Nach dem Absetzen von Ranolazin musste die Dosis wieder entsprechend erhöht werden.

Ranolazin besitzt ein erhebliches Wechselwirkungspotenzial: Es ist Substrat und schwacher Inhibitor von CYP3A4 und Substrat und moderater Inhibitor des Effluxtransporters p-Glykoprotein (P-gp). Tacrolimus ist ebenfalls Substrat von CYP3A4 und P-gp. Durch die Inhibition von CYP3A4 und

P-gp durch Ranolazin kann es zu einem verminderten Abbau und Effluxtransport von Tacrolimus mit der Folge einer erheblich erhöhten Tacrolimus-Serumkonzentration kommen. Eine solche Interaktion sollte in jedem Fall bei der gleichzeitigen Gabe berücksichtigt werden.

#### Quelle

Pierce DA, Reeves-Daniel AM. Ranolazine-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2010 Sep 28; [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,  
Wiesbaden

## Aseptische Operationen

### Müssen die Leitlinien zur perioperativen Antibiotikaphylaxe neu geschrieben werden?

Postoperative Infektionen im OP-Gebiet stellen eine zwar seltene, aber für den betroffenen Patienten außerordentlich belastende Komplikation chirurgischer Eingriffe dar. Ein Infektionsrisiko besteht bei nahezu jeder Art von Eingriff, da bereits die Durchtrennung der Haut die Möglichkeit einer Verschleppung von residenten Hautkeimen in primär sterile Körperbereiche mit sich bringt. Neben diesen sogenannten endogenen Infektionen können während einer Operation jedoch auch exogene Erreger aus dem Umfeld eines Operationssaals eine Infektion verursachen. Die Vermeidung derartiger Infektionen erfordert selbstverständlich in allererster Linie eine konsequente Einhaltung der einschlägigen Hygieneregeln.

Als flankierende Maßnahme wird bei vielen Eingriffen eine perioperative Antibiotikaphylaxe empfohlen. Das Antibiotikum sollte in der Regel 30 bis 60 Minuten vor dem Hautschnitt intravenös appliziert werden. Standardprotokolle für den Operationsablauf (vgl. [1]) helfen, dies zu gewährleisten. Hierdurch soll eine ausreichende Gewebeerzeugung der applizierten Substanz im Zielgebiet der Operation sichergestellt werden. Das Aktivitätsspektrum des Antibiotikums sollte diejenigen Keime umfassen, die im Rahmen des geplanten Eingriffs von den verschiedenen Körperkompartimenten in steriles Gewebe verschleppt werden können. Dies sind bei perkutanen Eingriffen beispielsweise Hautkeime wie Staphylokokken (einschließlich *Staphylococcus aureus*), Corynebakterien und Propionibakterien. Bei oralchir-

urgischen, HNO-ärztlichen, intestinalen oder transvaginalen Operationen sollte dagegen das Keimspektrum der jeweiligen Schleimhautregion erfasst werden. Das können beispielsweise orale oder intestinale Anaerobier sein, weshalb bei diesen Indikationen meist anaerobierwirksame Substanzen oder Kombinationen gewählt werden.

#### Unstrittige Indikation: Saubere/kontaminierte und kontaminierte Eingriffe

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Leitlinien zur perioperativen Antibiotikaphylaxe stimmen darin überein, dass eine Indikation für die Prophylaxe besteht, wenn das zu erwartende postoperative Infektionsrisiko etwa 5% übersteigt (z. B. [1, 3], zahlreiche Leitlinien von Fachgesellschaften, vgl. [www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Dies ist meist der

Fall, wenn es sich um Eingriffe der Kategorie „sauber/kontaminiert“ oder „kontaminiert“ nach der Einteilung der National Academy of Science der USA handelt. Eingriffe werden danach als „sauber/kontaminiert“ definiert, wenn der Hautschnitt zunächst durch eine saubere und desinfizierte Haut geführt wird, im weiteren OP-Verlauf jedoch erregersbesiedelte Hohlorgeane eröffnet werden. Beispiele für derartige Eingriffe sind Operationen am Dünndarm und Dickdarm, an den weiblichen Geschlechtsorganen, den ableitenden Harnwegen, dem Bronchialsystem, der Lunge oder der Mundhöhle. Unter Operationen der Kategorie „kontaminiert“ werden Eingriffe verstanden, bei denen bereits die äußere Haut verschmutzt und nicht mehr *lege artis* desinfizierbar ist. Eine solche Situation liegt beispielsweise bei Unfällen mit offenen Frakturen vor (Tab. 1).

Zur Wirksamkeit der Antibiotikaphylaxe bei diesen Eingriffsarten liegen zahlreiche Einzelstudien und Metaanalysen vor. Viele Fachgesellschaften haben auf dieser Basis für häufige Operationsarten ihres Fachgebiets eine Empfehlung zur Prophylaxe publiziert ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Die Rolle der Antibiotikaphylaxe wurde kürzlich auch durch die viel beachtete Publikation einer „chirurgischen Checkliste“ unterstrichen. In dieser internationalen Studie zur Verbesserung der Ablauforganisation im OP wurde die Compliance mit der Prophylaxe von 56% auf 82% gesteigert. Parallel dazu sank die postoperative Infektionsrate von 6,2 auf 3,4% [5].

Tab. 1. Klassifikation von chirurgischen Wunden bzw. Eingriffsarten\*

Kategorie	Beschreibung	Mittleres postoperatives Infektionsrisiko
Sauber	Wunde nicht infiziert und nicht entzündet; Atemwegs-, Verdauungs-, Genitaltrakt und Harnwege nicht eröffnet	< 2 %
Sauber/kontaminiert	Eingriffe mit Eröffnung des Atemwegs, Verdauungs-, Genitaltrakts oder der Harnwege; die Organe weisen keine Entzündung oder über das normale Maß hinausgehende Kontamination bzw. Kolonisation auf	2–10 %
Kontaminiert	Offene, frische Operationswunden oder frische traumatische Wunden; Operationen mit unbeabsichtigten Hygienezwischenfällen oder mit Austritt von reichlich kontaminierter Flüssigkeit/Stuhl/Sekret aus Hohlorganen; Operationen in Körpergebieten mit akuter, aber nicht eitriger Entzündung	> 10 %
Septisch	Alte offene traumatische Wunden mit devitälem Gewebe und/oder klinischen Infektionszeichen	N. a.

\* Einteilung der National Academy of Science der USA; N. a.: nicht anwendbar, da Wundgebiet bereits infiziert

### Antibiotikaprophylaxe auch bei sauberen Eingriffen?

Bei sauberen, aseptischen Eingriffen wurde eine Antibiotikaprophylaxe in nationalen und internationalen Leitlinien [2, 4] und Übersichtsarbeiten [6] dagegen bis vor Kurzem nicht empfohlen. Ausnahmen hiervon stellen Operationen bei Patienten mit besonderen Risiken (z. B. Herzfehler mit Endokarditisrisiko) oder Eingriffe mit Implantation großer Fremdkörper (z. B. Hüft- oder Kniegelenkprothesen) dar. Sofern eine solche Risikokonstellation jedoch nicht vorliegt, wird eine Prophylaxe für verzichtbar gehalten. Als Begründung wird ins Feld geführt, dass klinische Studien unter diesen Bedingungen meist keinen signifikanten Vorteil einer Prophylaxe belegen konnten. Ursache waren geringe Ereignishäufigkeiten bei meist nicht ausreichend hoher Fallzahl. Ein weiterer Aspekt waren Kosten-Nutzen-Überlegungen und Befürchtungen einer unkontrollierten Ausbreitung resistenter Haut- und Darmkeime bei zu stark ausgeweiteter Indikation für die Prophylaxe. Die Kosten-Nutzen-Relation kann an einem Rechenbeispiel verdeutlicht werden: Beträgt bei einem Eingriff der Kategorie „sauber“ das Risiko einer postoperativen Infektion des OP-Gebiets 1 %, so müssten bei einer angenommenen Wirksamkeit der Prophylaxe von 50 % 200 Patienten die Prophylaxe erhalten, um ein einziges Infektionsereignis zu verhindern. Ob bei einer derartigen Wirkungsrelation die Prophylaxe noch kostendeckend ist, hängt allerdings stark

von den Kosten ab, die durch eine im Einzelfall auftretende Infektion verursacht werden. Hinzu kommt jedoch, dass auch wissenschaftliche Studien in dieser Situation keine statistische Signifikanz mehr ergeben. Da Leitlinien heute evidenzbasiert sein sollen, ist damit die wesentliche Basis für eine Empfehlung meist nicht gegeben.

### Neue Analyse führt zu veränderter Sichtweise

Die bisherige Betrachtungsweise wird allerdings durch eine aktuell publizierte, umfangreiche Auswertung von Metaanalysen zur Antibiotikaprophylaxe infrage gestellt [3]. Metaanalysen haben den Vorteil, dass die Aufsummierung der Fallzahlen eine statistische Auswertung auch bei zu geringer Fallzahl der Einzelstudien erlaubt. Die aktuelle Arbeit erschien in den *Annals of Surgery* und wird möglicherweise dazu führen, dass die Leitlinien neu überdacht werden. Das Autorenteam um Dr. Russell Bowa-

ter von der Abteilung für Öffentliches Gesundheitswesen und Epidemiologie an der Universität von Nottingham wertete 26 Metaanalysen aus, die jeweils randomisierte Studien (Prophylaxe versus keine Prophylaxe oder Placebo) zusammenfassten. Eingeschlossen wurden ausschließlich Metaanalysen zu perkutanen Operationen, bei denen die Eingriffe nach dem oben dargestellten Schema in die Kategorien „sauber“ bis „septisch“ eingeteilt worden waren. Im Einzelnen handelte es sich um gefäßchirurgische, thoraxchirurgische, orthopädische, gynäkologische und abdominalchirurgische Studien sowie eine Arbeit zur spinalen Neurochirurgie.

Insgesamt konnten die Daten aus 21 Metaanalysen ausgewertet werden, in denen die Infektionshäufigkeit als Outcome-Parameter separat dargestellt wurde. Wurden diese Studien nach den Kategorien der **Tabelle 1** gruppiert, so zeigte sich, dass das relative Infektionsrisiko unter Prophylaxe im Mittel 0,5 betrug. Dies bedeutet, dass die Prophylaxe jeden zweiten zu erwartenden Infektionsfall verhindern konnte. Dieser Effekt war bei „sauberen“ Eingriffen genauso stark ausgeprägt wie bei „sauber/kontaminierten“ und „kontaminiert/septischen“ Eingriffen. Die Konfidenzintervalle durchschnitten nur bei drei Studien den Wert von 1. In allen anderen Studien war der präventive Effekt somit statistisch signifikant (**Abb. 1**).

Die Autoren schließen daraus, dass zumindest eines der Argumente, die gegen eine generelle Antibiotikaprophylaxe bei *allen* Eingriffsarten ins Feld geführt werden, nämlich der fehlende Nachweis eines klinischen Effekts in randomisierten Studien, durch die

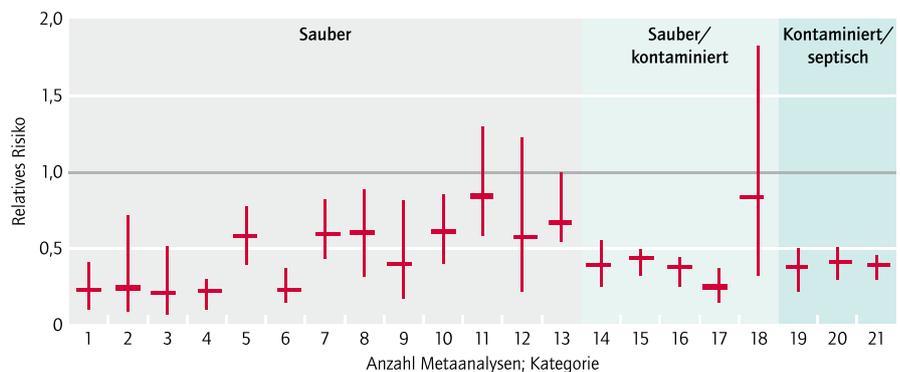


Abb. 1. Relatives Risiko postoperativer Infektionen unter perioperativer Prophylaxe verglichen mit der Kontrollgruppe (modifiziert nach [3])

Ausgewertet wurden 21 Metaanalysen, Risiko = 1 bedeutet Gleichwertigkeit.

Betrachtungsweise der Metaanalyse entkräftet wird. Der präventive Effekt war bei allen Eingriffsarten vielmehr gleichartig darstellbar. Die Autoren räumen allerdings ein, dass sie Kosten-Nutzen-Überlegungen und Aspekte der Resistenzepidemiologie in ihrer Auswertung nicht betrachtet haben. Die Arbeit könnte aus Sicht der Autoren jedoch ein Anstoß sein, die Indikation zur Antibiotikaprophylaxe in Zukunft weiter zu stellen.

### Kommentar der Referenten

Eine Wirksamkeit der Prophylaxe auch bei „sauberen“ Eingriffen ist aufgrund der präsentierten Daten zweifelsfrei gegeben. Kosten-Nutzen-Aspekte dürften angesichts des Preisverfalls der heute in erster Linie eingesetzten Zweitgenerations-Cephalosporine nur noch einen geringen Stellenwert haben. Das Nebenwirkungspotenzial dieser Medikamente ist zudem bei einmaliger Applikation außerordentlich gering. Es bliebe als Argument gegen eine generelle Prophylaxe noch der denkbare ungünstige Einfluss auf die Resistenzepidemiologie. Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Single-shot-Prophylaxe und Ausbreitung bestimmter Erregersensitiven wurde jedoch bisher nie

geführt. Die international derzeit am meisten gefürchteten Resistenzen bakterieller Erreger entstehen vermutlich eher durch den langfristigen Einsatz von Breitbandantibiotika wie Fluorchinolonen, Drittgenerations-Cephalosporinen und Carbapenemen vor allem auf Intensivstationen sowie durch breiten Antibiotikaeinsatz in der Landwirtschaft. Die Fachgesellschaften sind daher jetzt mit einer Überprüfung ihrer Leitlinien am Zuge. Eine neue internationale Empfehlung hat bereits bestimmte „saubere“ Eingriffsarten wie die spinale Neurochirurgie (z. B. Bandscheibenoperation) als Indikation aufgenommen [7]. Vor dem Hintergrund des klinischen Alltags erfährt die Antibiotikaprophylaxe bei sauberen/aseptischen Operationen somit eine Rechtfertigung. Exemplarisch kann hier die chirurgische Versorgung des Leistenbruchs genannt werden. Zwar ist nach den Leitlinien bei dieser Art von Eingriffen eine Prophylaxe nicht zwingend erforderlich, die klinische Praxis in Deutschland zeigt jedoch, dass bei 98 % der Eingriffe eine Prophylaxe verwendet wird. Der Einsatz von Kunststoffmaterial erfährt eine zunehmende Ver-

breitung und für viele Chirurgen ist die Gabe eines Antibiotikums zur Prophylaxe von Wundinfektionen bei Einsatz von Kunststoffmaterial eine Notwendigkeit.

### Quellen:

1. Panknin HT, Reith B. Kurze Checkliste – weniger Komplikationen. *Ärztliche Praxis Urologie* 2009;4:22–3.
2. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene. Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. AWMF-Leitlinienregister 029/022 (Ausgabe 2004). ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)).
3. Bowater RJ, et al. Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? *Ann Surg* 2009;249:551–6.
4. Bratzler DE, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706–15.
5. Haynes AB, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *New Engl J Med* 2009;360:491–9.
6. Hunfeld KP, et al. Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei aseptischen Eingriffen in der Orthopädie. *Orthopädie* 2003;32:1070–7.
7. The Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treatment guidelines 2009;7:47–52. ([www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)).

Hardy-Thorsten Panknin,  
Berlin,  
Prof. Dr. med. Matthias Trautmann,  
Stuttgart,  
Prof. Dr. med. Bernd Reith,  
Konstanz

## Blutzuckerkontrolle

### Liraglutid wirksamer als Sitagliptin

Bei Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin ungenügend eingestellt sind, wird durch zusätzliche Gabe von Liraglutid im Vergleich mit Sitagliptin eine bessere Diabeteskontrolle erzielt. Das ist das Ergebnis einer offenen, randomisierten Vergleichsstudie.

Eine gute Blutzuckerkontrolle kann bei Diabetikern das Risiko für vaskuläre Komplikationen senken. Allerdings erreichen viele Patienten unter Standardtherapie nicht das Ziel von unter 6,5 % glykosyliertem Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Arzneistoffe, die in das Inkretinsystem eingreifen, ermöglichen es, über die verschiedenen Wirkungen des neuroendokrinen Darmhormons Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1 → glukoseabhängige verstärkte Insulinsekretion und

Rückgang der Glukagonsekretion) den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Dafür gibt es zwei Ansätze:

- **GLP-1-Agonisten** (Exenatid [Byetta®], Liraglutid [Victoza®]) ahmen die Wirkung von endogenem GLP-1 nach, widerstehen jedoch dem raschen Abbau durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), dem das endogene GLP-1 unterworfen ist.
- **DPP-4-Inhibitoren** (Sitagliptin [Januvia®], Xelvia®), Vildagliptin

[Galvus®], Saxagliptin [Onglyza®]) hemmen spezifisch die DPP-4 und erhöhen dadurch die Halbwertszeit des bei Nahrungsaufnahme ausgeschütteten endogenen GLP-1.

### Studiendesign

In elf europäischen Ländern, den USA und Kanada wurde zwischen Juni 2008 und Juni 2009 eine direkte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines GLP-1-Analogons und eines DPP-4-Inhibitors durchgeführt [1]. Teilnehmer waren 665 Typ-2-Diabetiker zwischen 18 und 80 Jahren, deren HbA<sub>1c</sub>-Wert trotz mindestens dreimonatiger Behandlung mit täglich ≥ 1 500 mg Metformin bei 7,5 % bis 10 % lag. Im Rahmen der offenen, randomisierten Parallelgruppenstudie wurden sie ein halbes Jahr lang – zusätzlich zu Metformin – entweder mit 1,2 mg

Tab. 1. Sekundäre Endpunkte bei Studienende nach 26 Wochen im Vergleich mit Studienbeginn (Auswahl) [Pratley et al.]

Parameter	Liraglutid 1,8 mg/Tag	Liraglutid 1,2 mg/Tag	Sitagliptin 100 mg/ Tag
Nüchternblutzucker [mmol/l (95%-KI)]	-2,14 (-2,43; -1,84)	-1,87 (-2,16; -1,57)	-0,83 (-1,13; -0,54)
Nüchternblutzucker [mg/dl]	-39	-34	-15
Körpergewicht [kg (95%-KI)]	-3,38 (-3,91; -2,84)	-2,86 (-3,39; -2,32)	-0,96 (-1,50; -0,42)

(n=225) oder mit 1,8 mg (n=221) *Liraglutid* (jeweils einmal täglich subkutan injiziert) oder mit 100 mg *Sitagliptin* (n=219; einmal täglich oral) behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zwischen Studienbeginn und Therapieende nach 26 Wochen.

### Ergebnisse

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert (Ausgangswert 8,5%) sank unter Liraglutid stärker als unter Sitagliptin, nämlich

- mit 1,8 mg/Tag Liraglutid um 1,50 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall [KI] -1,63 bis -1,37),
- mit 1,2 mg/Tag Liraglutid um 1,24 Prozentpunkte (95%-KI -1,37 bis -1,11) und
- mit Sitagliptin um 0,90 Prozentpunkte (95%-KI -1,03 bis -0,77).

Der Unterschied gegenüber Sitagliptin war für beide Liraglutid-Dosierungen signifikant (p < 0,0001).

Entsprechend der stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts war auch die Nüch-

tern-Blutglucosekonzentration unter Liraglutid geringer (Tab. 1). Weiterhin kam es unter Liraglutid zu einem größeren Gewichtsverlust (Tab. 1).

Bei den mit Liraglutid behandelten Patienten trat zu Beginn der Studie häufiger (>20%) Übelkeit auf, die aber im weiteren Verlauf auf ein Niveau wie bei Sitagliptin-Gabe (5%) zurückging. Die Hypoglykämierate betrug unter beiden Wirkstoffen etwa 5%.

### Quellen

1. Pratley RE, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-56.
2. Scheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet* 2010;375:1410-2.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Pulmonal-arterielle Hypertonie

#### Bosentan steht auch Kindern zur Verfügung

Eine gefürchtete Komplikation bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler ist die pulmonal-arterielle Hypertonie. Für die Betroffenen bedeutet diese nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch eine Einschränkung der Prognose quoad vitam. Mit dem Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan (Tracleer®) steht ein Medikament für die Behandlung dieses Krankheitsbildes zur Verfügung, das seit Juli 2009 auch in einer pädiatrischen Formulierung zugelassen ist. Die Studiendaten wurden auf einem von der Fa. Actelion Pharmaceuticals veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 3. Oktober 2010 in Weimar vorgestellt.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter ist sicherlich eine seltene Erkrankung. Die häufigsten Formen sind die idiopathische und die hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie sowie die pulmonal-arterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern. Ausgehend von den Daten des Euro Heart Surveys leben

in Deutschland etwa 9000 Erwachsene mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie auf dem Boden eines angeborenen Herzfehlers. Bei Kindern mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie dürfte in etwa 50% der Fälle ein angeborener Herzfehler die Ursache sein, und zwar unabhängig davon, ob der Herzfehler operativ korrigiert wurde oder nicht.

### Komplexe Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der pulmonal-arteriellen Hypertonie auf dem Boden eines angeborenen Herzfehlers ist komplex. Dabei spielen sowohl Druck- als auch Volumenbelastungen die entscheidende Rolle. Diese Faktoren führen zu einer initialen Störung der pulmonalen endothelialen Funktion und diese wiederum zu einer Störung der Balance zwischen vasodilatatorischen (NO, Prostacyclin) und vasokonstriktorisches Faktoren (Endothelin, Thromboxan, Angiotensin II) sowie zu einer Zellproliferation, einer gestörten Apoptose und einer veränderten Wechselwirkung von Endothelzellen und glatten Muskelzellen. Folge ist eine inflammatorische Gefäßwandschädigung mit konsekutiver Thrombozytenaggregation, was zu einer weiteren Störung der Lungenperfusion führt. Darüber hinaus entstehen bei angeborenen Herzfehlern auch vermehrt Scherkräfte am Gefäßendothel, die die pulmonale Vaskulopathie verstärken.

Folgen dieser pathogenetischen Mechanismen sind eine Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands und schließlich die Shuntumkehr, das sogenannte Eisenmenger-Syndrom.

Bei Kindern kann bereits eine milde pulmonale Vaskulopathie mit geringer pulmonaler Widerstandserhöhung und normalen pulmonal-arteriellen Drücken zu einer erheblichen klinischen Beeinträchtigung führen. Ziel einer pathophysiologisch orientierten Therapie sollte es sein, neben einer Vasodilatation auch die gesteigerte Proliferation und Inflammation im pulmonalen Gefäßsystem günstig zu beeinflussen.

### Verzögerte Diagnosestellung

Vom Beginn der ersten Beschwerden bis zur endgültigen Diagnosesicherung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie vergehen im Durchschnitt 2,5 Jahre. Die entscheidende Ursache für die verzögerte Diagnosestellung ist die Tatsache, dass die Symptomatik meist unspezifisch ist. Die betroffenen Kinder leiden zunächst an langsam zunehmender Luftnot bei körperlicher Anstrengung, rascher Ermüdbarkeit und verminderter Leistungsfähigkeit. Gelegentlich ist auch ein obstruktiver Husten das Initialsymptom, so dass nicht selten die Fehldiagnose *Asthma bronchiale* gestellt wird. Erst bei fortgeschrittener pulmonal-arterieller Hypertonie kommt es zum Rechtsherzversagen mit peripheren Ödemen, Aszites und Pleuraergüssen. Dann finden sich auch im EKG Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie.

Die wichtigste Untersuchungsmethode bei der Diagnostik einer pulmonal-arteriellen Hypertonie ist die Echokardiographie. Sie ermöglicht die Diagnosestellung auf nichtinvasivem Weg und zugleich die Erkennung oder den Ausschluss angeborener oder erworbener Herzfehler. Soweit möglich, sollte auch ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt werden, um die Belastbarkeit objektiv beurteilen zu können. Die Bestimmung von BNP (Brain natriuretic peptide) bzw. NT-proBNP (N-terminales proBNP) ist sinnvoll zur Verlaufsbeurteilung und Prognoseabschätzung.

### Bosentan bei Kindern

Bei der Therapie von Kindern mit pulmonal-arterieller Hypertonie werden

in Ermangelung gesicherter Daten meist Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin auf diese Altersgruppe übertragen. Bei der Behandlung von Kindern mit der für Erwachsene zugelassenen Darreichungsform von Bosentan in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) 2-mal täglich resultieren im Vergleich zu Erwachsenen etwa 50% niedrigere Plasmakonzentrationen [1, 2].

Im Rahmen der prospektiven, offenen, nicht kontrollierten FUTURE-1-Studie (FUTURE: Pediatric formulation of bosentan in pulmonary artery hypertension) wurden Pharmakokinetik, Sicherheit und klinische Daten zur Wirksamkeit einer neu entwickelten dispergierbaren Tablette, die sich vierteln lässt, untersucht. Eingeschlossen waren 36 Kinder  $\geq 2$  und  $< 12$  Jahre, die an einer idiopathischen oder hereditären pulmonal-arteriellen Hypertonie im NYHA-Stadium II oder III litten. Kinder  $< 30$  kg KG erhielten zunächst 4 Wochen lang 2-mal täglich 2 mg Bosentan/kg, anschließend erfolgte eine Dosiserhöhung auf eine Erhaltungsdosis von  $2 \times 4$  mg/kg für weitere 8 Wochen. Bei Kindern  $> 30$  kg KG betrug die Initialdosis  $2 \times 64$  mg/kg/Tag und die Erhaltungsdosis  $2 \times 120$  mg/kg/Tag. An die 12-wöchige Studie schloss sich eine Verlängerungsstudie (FUTURE-2) mit einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten an.

FUTURE-1 ergab, dass die unter 2 und 4 mg/kg KG erreichten Bosentan-Plasmakonzentrationen ähnlich waren, die Erhöhung der Dosierung also keine höhere Bosentan-Exposition zur Folge hatte.

In Woche 12 waren 20 der 23 Patienten im NYHA-Stadium II im Vergleich zum Ausgangswert stabil. Zwei Patienten verbesserten sich und erreichten das NYHA-Stadium I, einer verschlechterte sich. Bei keinem der 12 Patienten verbesserten sich hin zum NYHA-Stadium III wurde eine Verschlechterung beobachtet, drei Patienten verbesserten sich hin zum NYHA-Stadium II. Die Werte bezüglich der Lebensqualität waren sowohl im physischen als auch im psychologischen Bereich unverändert. Nach 24 Monaten hatte sich der klinische Gesamteindruck nach Einschätzung der Eltern bei 18 Kindern, nach Einschätzung der Ärzte bei 15 Kindern verbessert. Eine Verschlechterung wurde bei drei bzw.

zwei Kindern beobachtet. Die übrigen Kinder waren über den Beobachtungszeitraum stabil. Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 91%.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit waren die Ergebnisse der beiden FUTURE-Studien vergleichbar mit den Daten von erwachsenen Patienten. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Atemwegsinfekte (25%), gastrointestinale Schmerzen (11%) und Erbrechen (8%). Eine Erhöhung der Transaminasen über das 3-Fache des oberen Normwerts fand sich bei einem Kind. Sechs Kinder beendeten die Studie vorzeitig wegen Verschlechterung oder einer Autoimmunhepatitis. Während der FUTURE-1-Studie verstarb ein Kind, während der FUTURE-2-Studie zwei weitere Kinder. Auf der Basis der FUTURE-1-Studie wurde eine neue kindgerechte suspendierbare Darreichungsform zugelassen, und zwar mit einer Dosierungsempfehlung von 2-mal täglich 2 mg/kg Körpergewicht [1, 3, 4].

### Zulassung zur Behandlung der PAH bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom

Die meisten Erfahrungen bei der Therapie von Kindern mit pulmonal-arterieller Hypertonie auf dem Boden angeborener Herzfehler liegen für den Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan vor. Auch ist diese Substanz die einzige, die für solche Patienten explizit zugelassen ist. Basis dieser Zulassung sind die Ergebnisse kontrollierter randomisierter Studien bei erwachsenen Patienten mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie auf dem Boden eines angeborenen Herzfehlers (BREATHE-5-Studie) und eine interventionelle offene Studie mit Kindern mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie oder pulmonal-arterieller Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern (BREATHE-3-Studie) [5, 6]. Inzwischen existieren auch erste Langzeitdaten für Bosentan bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom. Während einer 4- bis 10-monatigen Therapie mit dieser Substanz kam es zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und einer Verbesserung der NYHA-Klasse [7]. Nach retrospektiven Datenanalysen dürfte eine längerfristige Therapie über im Mittel bis zu vier Jahre auch zu einer Verbesserung der

Überlebenszeit dieser Patienten führen. Daten aus kontrollierten Studien signalisieren, dass auch bei diesen Patienten eine Kombinationstherapie vorteilhaft sein könnte.

### Fazit

Die pulmonal-arterielle Hypertonie bei Kindern ist eine seltene, schwerwiegende und progredient verlaufende Erkrankung, die sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose quoad vitam stark beeinträchtigt. Die häufigste Ursache sind angeborene Herzfehler. Entscheidend für die Prognose sind eine frühzeitige Diagnosestellung und eine daraus resultierende frühzeitige Therapieeinleitung. Die meisten Erfahrungen bei diesem Krankheitsbild liegen für den Endothelin-Rezeptorantagonisten

**Bosentan vor. Dieser Arzneistoff ist als einziger explizit zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie bei Eisenmenger-Syndrom und zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie bei Kindern ab zwei Jahre zugelassen. Die Daten der FUTURE-Studien sprechen dafür, dass mit Bosentan eine Verbesserung der Lebensqualität und des Langzeitüberlebens erreicht werden kann.**

### Quellen

1. Priv.-Doz. Johannes Breuer, Bonn, Priv.-Doz. Christian Apitz, Gießen, Dr. Oliver Niera, Berlin, Dr. Siegrun Mebus, München; Symposium „Standortbestimmung und Perspektive: PAH bei Kindern und Jugendlichen“, veranstaltet von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH im Rahmen der 42. DGPK Jahrestagung, Weimar, 3. Oktober 2010.
2. Barst RJ, et al. Pharmacokinetics safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with

pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003;73:372–82.

3. Beghetti M, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol 2009;68:948–55.
4. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Curr Vasc Pharmacol 2009;7:225–33.
5. Dimopoulos K, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2010;121:20–5.
6. Galie N, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114:48–54.
7. Gatzoulis MA, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open label extension study. Int J Cardiol 2008;127:27–32.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Vorhofflimmern

### Vernakalant: Ein neuartiges Antiarrhythmikum

Mit Vernakalant (Brinavess®) wurde im September 2010 ein neuartiges Antiarrhythmikum zur Behandlung von Vorhofflimmern zugelassen. Intravenös verabreicht ermöglicht Vernakalant bei Patienten mit seit Kurzem bestehendem Vorhofflimmern die rasche Kardioversion in den Sinusrhythmus. Die Daten der zulassungsrelevanten Studien wurden bei einem von der Firma MSD Sharp & Dohme veranstalteten Symposium im Oktober 2010 im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in Nürnberg vorgestellt.

Anfang September hat die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassung für Vernakalant (Brinavess®) in den Ländern der Europäischen Union sowie Island und Norwegen erteilt. Vernakalant ist als intravenöse Infusion zur Konversion eines kürzlich ( $\leq 7$  Tage ohne vorangegangenen chirurgischen Eingriff am Herzen bzw.  $\leq 3$  Tage nach einem herzchirurgischen Eingriff) aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Erwachsenen zugelassen.

### Wirkungsmechanismus

Vernakalant beeinflusst verschiedene Ionenkanäle im Arbeitsmyokard. Über diese Kanäle erfolgen Ionenströme über die Zellmembran, wodurch Aktionspotenziale (AP) ausgelöst und wei-

tergeleitet werden. Im Arbeitsmyokard lässt sich die elektrische Erregung in fünf Phasen einteilen (Tab. 1). Vernakalant blockiert die Ionenkanalproteine/-untereinheiten Kv1.5, Kv4.3, hERG und Nav1.5 und hemmt dadurch die auswärtsgerichteten Kaliumionenströme  $I_{Kur}$  (durch Blockade von Kv1.5),  $I_{to}$  (durch Blockade von Kv4.3) und  $I_{Kr}$  (durch Blockade von hERG) sowie den einwärtsgerichteten Natriumionenstrom  $I_{Na}$  (durch Blockade von Nav1.5). Vernakalant zeichnet sich durch eine relative vorhofselektive Wirkung aus, die wahrscheinlich auf die Blockade ausschließlich im Vorhof vorkommender Kaliumströme wie  $I_{Kur}$  und die elektrophysiologischen Bedingungen im Bereich der Vorhöfe bei Vorhofflimmern zurückzuführen

ist. Durch Verlängerung der atrialen Refraktärzeit und Verlangsamung der Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Frequenz wirkt es antifibrillatorisch.

### Klinische Studien

In den Phase-III-Studien ACT I–IV (ACT: Atrial arrhythmia conversion trials) wurden Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. Primärer Endpunkt war die Konversion in den Sinusrhythmus. ACT I–III waren randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien, ACT IV eine offene Sicherheitsstudie. In ACT I, III und IV wurden Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen, das länger als 3 Stunden, jedoch nicht länger als 45 Tage anhielt. Im Rahmen der Studie ACT II wurde die Wirksamkeit von Vernakalant bei Patienten untersucht, die kurz zuvor einen aortokoronaren Bypass erhalten und/oder sich einer Herzklappenoperation unterzogen hatten. Das Vorhofflimmern hatte 1 bis 7 Tage nach der Operation eingesetzt und bestand seit 3 bis 72 Stunden.

Die Patienten erhielten eine 10-minütige Infusion mit Vernakalant (Dosierung 3 mg/kg Körpergewicht [KG]) bzw. Placebo und wurden anschließend 15 Minuten lang überwacht. Wies der Patient weiterhin Vorhofflimmern bzw. -flat-

tern auf, folgte eine zweite 10-minütige Infusion mit 2 mg Vernakalant pro kg KG (oder Plazebo).

Bei weniger als 7 Tage bestehendem Vorhofflimmern lag die Konversionsrate unter Vernakalant in allen Studien bei etwa 50%. Je kürzer das Vorhofflimmern bestand, desto höher war die Erfolgsrate. Die mittleren Konversionszeiten betragen 8 bis 14 Minuten (Tab. 2). In einer aktiven Vergleichsstudie (AVRO: Active-controlled, multi-center study of vernakalant injection versus amiodarone in subjects with recent onset atrial fibrillation) wurden Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (Dauer 3 bis 48 Stunden) untersucht. Die Amiodaron-Infusion wurde über zwei Stunden verabreicht (einstündige Initialdosis von 5 mg/kg KG, gefolgt von einer einstündigen Erhaltungsinfusion von 50 mg). Unter der Therapie mit Vernakalant kam es bei 51,7% der Patienten zu einer Kardioversion im Vergleich zu 5,2% unter Amiodaron (Tab. 2).

Eine orale Formulierung von Vernakalant befindet sich derzeit in Phase II der Entwicklung.

### Pharmakokinetik

Vernakalant wird bei schnellen Cytochrom-P450-(CYP)-2D6-Metabolisierern hauptsächlich über CYP2D6-vermittelte O-Demethylierung, bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern vor allem durch Glukuronidierung verstoffwechselt. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal. Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  beträgt bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern etwa 3 Stunden, bei CYP2D6-„poor metabolizers“ etwa 5,5 Stunden.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufigste Nebenwirkung ist eine reversible Geschmacksstörung mit einer

Tab. 1. Phasen der elektrischen Erregung im Arbeitsmyokard

Phase 0	Rasche und kurz anhaltende Öffnung spannungsabhängiger Na <sup>+</sup> -Kanäle → schneller Na <sup>+</sup> -Einstrom (I <sub>Na</sub> ) leitet das Aktionspotenzial (AP) ein
Phase 1	Transienter Kaliumausstrom (I <sub>to</sub> ) → teilweise Repolarisation des AP
Phase 2	Plateauphase; Öffnung von L-Typ-Ca <sup>2+</sup> -Kanälen → Gleichgewicht von depolarisierendem Ca <sup>2+</sup> -Einstrom (I <sub>Ca,L</sub> ) und repolarisierendem K <sup>+</sup> -Ausstrom I <sub>K</sub> *
Phase 3	Repolarisation durch K <sup>+</sup> -Ausstrom (I <sub>Ks</sub> , I <sub>Kr</sub> und I <sub>Kur</sub> )*
Phase 4	Ruhepotenzial; durch gleichrichtenden K <sup>+</sup> -Einstrom (I <sub>K1</sub> ) bleibt das Potenzial konstant

\* Bei den Auswärtsströmen I<sub>K</sub> werden unterschiedlich rasch aktivierbare Komponenten unterschieden: I<sub>Ks</sub> (slowly), I<sub>Kr</sub> (rapidly) und I<sub>Kur</sub> (ultra rapidly). I<sub>Kur</sub> kommt nur im Vorhof vor.

Tab. 2. Phase-III-Studien zu Vernakalant

Studie	Anzahl der Patienten		p-Wert	Konversionsrate		Mediane Konversionszeit*
	Vernakalant	Plazebo		Vernakalant	Kontrolle	
ACT I	221	115	p<0,0001	51,7%	4,0% (Plazebo)	11 min
ACT II	107	54	p=0,0001	47,0%	14,0% (Plazebo)	12 min
ACT III	134	131	p<0,0001	51,2%	3,6% (Plazebo)	8 min
ACT IV	236	-	-	50,9%	-	14 min
AVRO	116	116	p<0,0001	51,7%	5,2% (Amiodaron)	11 min

\* seit Beginn der Infusion

Inzidenz von 20,1% gegenüber 2% in den Plazebo-Gruppen. Es folgen Niesen mit 14,6% (Plazebo 0%), Parästhesien mit 9,7% (Plazebo 2%), Übelkeit mit 7% (Plazebo 1%) und Hypotonie mit 6% (Plazebo 4%).

Häufigste schwerwiegende Nebenwirkung ist eine schwere Hypotonie (neun von 773 Patienten [1,2%] gegenüber einem von 335 Patienten [0,3%] bei Plazebo). Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden als eine Population mit einem erhöhten Hypotonierisiko identifiziert.

### Fazit

**Vernakalant ist ein neuartiges Antiarrhythmikum zur intravenösen Konversion eines seit Kurzem bestehenden Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus. Im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika**

**zeichnet sich Vernakalant durch eine relative vorhofselektive Wirkung aus. Ein möglichst frühzeitiger Beginn der Therapie ist dringend zu empfehlen: Die Konversionsrate beträgt etwa 50% bei weniger als sieben Tage bestehendem Vorhofflimmern und nimmt bei länger bestehendem Vorhofflimmern rasch ab. Noch sind die Patientenzahlen in den durchgeführten Studien allerdings relativ klein.**

### Quelle

Prof. Dr. med. Andreas Götte, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Fachpressegespräch „Vernakalant – eine neue Therapieoption zur pharmakologischen Kardioversion“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der DGK-Herbsttagung, Nürnberg, 8. Oktober 2010.

Dr. Claudia Borchard-Tuch, Zusmarshausen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

## Insulintherapie-Regime im Vergleich

# Weniger Hypoglykämien unter Insulindetemir

Im Rahmen der 4-T-Studie wurden drei verschiedene Regime für den Einstieg in eine Insulintherapie miteinander verglichen, nämlich eine konventionelle Insulintherapie, eine prandiale Insulintherapie und eine Therapie mit einem langwirksamen Basalinsulin. Mit allen drei Strategien konnte nach drei Jahren eine gute glykämische Kontrolle erreicht werden. Allerdings waren die Inzidenz von Hypoglykämien und die Gewichtszunahme unter dem Basalinsulin Insulindetemir geringer, so das Fazit eines von der Firma NovoNordisk Pharma veranstalteten Symposiums im Rahmen der 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Stuttgart [2].

Die Wirksamkeit und die positiven Effekte einer frühzeitigen Insulintherapie sind ausreichend belegt. Jedoch herrscht noch eine gewisse Unsicherheit, mit welchem Behandlungsregime die glykämischen Zielwerte am besten erreicht werden können. Um diese Frage beantworten zu können, wurden im Rahmen der 4-T-Studie (Treating to target in type 2 diabetes) drei verschiedene Insulintherapie-Regime miteinander verglichen.

### Studiendesign

Bei der 4-T-Studie handelt es sich um eine offene multizentrische Studie mit 708 Patienten, die seit mindestens 12 Monaten an einem Typ 2-Diabetes erkrankt waren und seit mindestens 4 Monaten die maximal tolerierte Dosis an Metformin und Sulfonylharnstoff erhielten. Alle Patienten hatten einen suboptimalen HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7,0% und 10,0% und einen Body-Mass-Index (BMI) <40 kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert:

- Konventionelle Insulintherapie mit der zweimal täglichen Gabe des biphasischen Insulinaspart (NovoMix® 30)
- Prandiale Insulintherapie mit dreimal täglich Insulinaspart (NovoRapid®)
- Einmal tägliche Gabe des langwirksamen Basalinsulins Insulindetemir (Levemir®), wenn nötig auch zweimal täglich

Der Sulfonylharnstoff wurde gegen ein zweites Insulin ausgetauscht, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert während des ersten Jahres der Studie über 10% oder zweimal hintereinander über 8% lag. Nach dem ersten Jahr erfolgte eine Intensivierung der Therapie mit einem zweiten Insulin bei HbA<sub>1c</sub>-Werten > 6,5%.

Primärer Zielparame-ter der Studie war der HbA<sub>1c</sub>-Wert nach drei Jahren, sekundäre Zielparame-ter waren unter anderem der Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Werten ≤6,5%, der Anteil der Patienten, die ohne schwerwiegende Hypoglykämien einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% erreichten, sowie Gewichtszunahme.

### Kein Unterschied bei der glykämischen Kontrolle

Nach drei Jahren hatte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert der mit biphasischem Insulinaspart behandelten Patientengruppe von 8,1% auf 7,1% verbessert, der mit Insulinaspart behandelten Patienten von 8,8% auf 6,8% und bei der mit Insulindetemir behandelten Patientengruppe von 8,6% auf 6,9%. Somit ergab sich

kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den erreichten HbA<sub>1c</sub>-Wert.

In den Gruppen mit prandialem Insulinaspart und basalem Insulindetemir erreichten jedoch mehr Patienten den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ≤7% oder ≤6,5% (Abb. 1). Ein Intensivierung der Therapie durch Hinzunahme eines zweiten Insulins war bei der Mehrzahl der Studienpatienten (im Durchschnitt 74,3%) erforderlich, am häufigsten in der Gruppe mit basalem Insulindetemir (Abb. 1).

### Unterschiedliches Hypoglykämierisiko

Die Insulindosis stieg in allen drei Gruppen vor allem während des zweiten und dritten Jahres der Studie. Nach drei Jahren betrug die gesamte Insulin-Tagesdosis im Median

- In der Gruppe mit biphasischem Insulinaspart 0,78 I.U./kg
- In der Gruppe mit prandialem Insulinaspart 0,94 I.U./kg
- In der Gruppe mit basalem Insulindetemir 1,03 I.U./kg (p<0,001 vs. biphasisches Insulinaspart)

Unter Insulindetemir kam es im Vergleich mit den anderen Gruppen zu einer geringeren Zunahme des Gewichts und des Taillenumfangs (Abb. 1).

Ein wesentlicher Gesichtspunkt im Hinblick auf die Therapiesicherheit

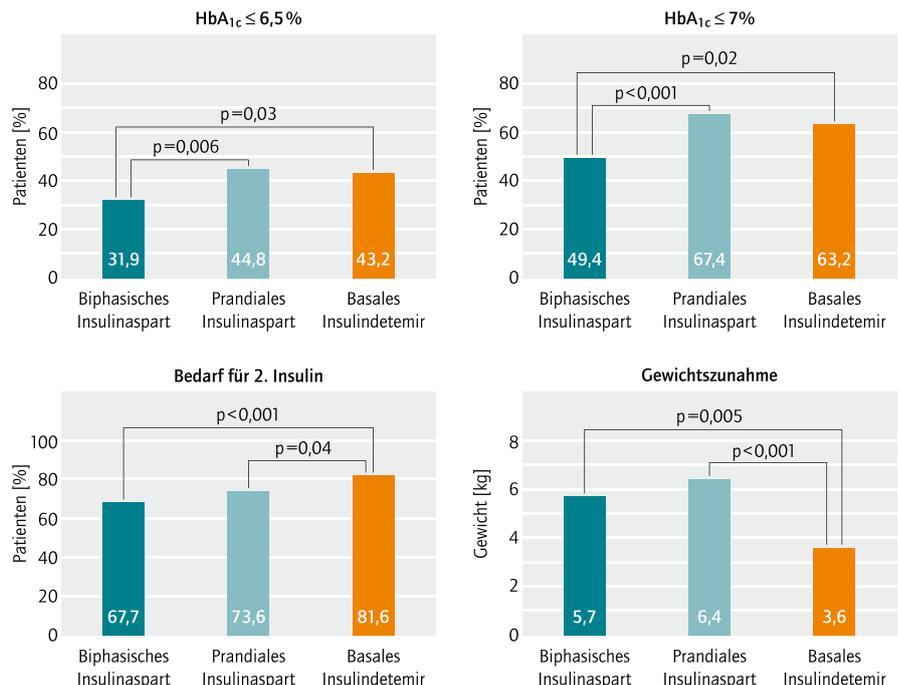


Abb. 1. Einige sekundäre Endpunkte der 4-T-Studie: Erreichen der HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte, Bedarf an Intensivierung der Insulintherapie und Gewichtszunahme; Angabe von p-Werten nur bei p<0,05 [2]

einer Insulintherapie ist die *Hypoglykämierate*. Im Rahmen dieser Studie näherten sich im zweiten und im dritten Jahr die Hypoglykämieraten zwischen den verschiedenen Gruppen an und waren nach drei Jahren nicht mehr signifikant unterschiedlich. Infolge deutlicher Unterschiede im ersten Jahr waren aber die über die Zeit gemittelten Hypoglykämie-Gesamtraten in der Gruppe mit basalem Insulin am niedrigsten: Die Häufigkeit von Hypoglykämien Grad 2 oder 3 betrug im Median

- in der Gruppe mit biphasischem Insulinaspart 3,0 Ereignisse pro Patient und Jahr,
- in der Gruppe mit prandialem Insulinaspart 5,7 Ereignisse pro Patient und Jahr,

■ in der Gruppe mit basalem Insulindetemir 1,7 Ereignisse pro Patient und Jahr ( $p < 0,001$  für alle Vergleiche). Wenn nur Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert  $\leq 6,5\%$  analysiert wurden, ergaben sich Häufigkeiten von 3,0 bzw. 5,5 bzw. 2,0 Ereignissen pro Patient und Jahr ( $p < 0,001$ ).

#### Fazit

**Im Rahmen der 4-T-Studie konnte mit allen drei Insulinregimen eine gute glykämische Kontrolle erreicht werden. Die Anzahl der Hypoglykämien war niedrig und nicht größer in der Gruppe der Patienten, bei denen ein  $HbA_{1c}$ -Zielwert von  $\leq 6,5\%$  erreicht wurde. Patienten, die mit Insulindetemir**

**behandelt wurden, zeigten eine geringere Zunahme des Körpergewichts und Taillenumfangs sowie ein niedrigeres Risiko für schwere Hypoglykämien als Patienten der anderen Gruppen.**

#### Quellen

1. Prof. Dr. Andreas Pfützner, Mainz, Dr. Andreas Liebl, Bad Heilbrunn, Priv.-Doz. Thomas Kunt, Berlin, Dr. Klaus-Peter Ratzmann, Erkner. Satellitensymposium: Die 4T-Studie: Insulintherapien in der Arena „Hart aber fair“, veranstaltet von der NovoNordisk Pharma GmbH im Rahmen der 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Stuttgart, 12. Mai 2010.
2. Holman RR et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–47.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Angiogenese- und mTOR-Hemmer

### Neue Therapieansätze bei Patienten mit Weichteilsarkomen

Als neue Therapieansätze werden derzeit bei Patienten mit Weichteilsarkomen in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Prüfung der Angiogenesehemmer Pazopanib sowie der mTOR-Hemmer Ridaforolimus untersucht. Die beiden Substanzen wurden bei einem Symposium von MSD Sharp & Dohme während der DGHO-Jahrestagung in Berlin Anfang Oktober 2010 vorgestellt.

Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe mesenchymaler Tumoren. Unabhängig von der histologischen Subgruppe werden die meisten metastasierten Sarkome einheitlich behandelt. Zugelassen für die Therapie sind Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin und Trabectedin. Zusätzlich wird häufig Gemcitabin eingesetzt.

Als neue Therapien werden derzeit unter anderem der Angiogenesehemmer Pazopanib und der mTOR-Hemmer Ridaforolimus in Phase-II/III-Studien untersucht. *Pazopanib* wird zum Beispiel in einer internationalen Phase-III-Studie in einer Dosierung von 800 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit Weichteilsarkomen untersucht. In die Studie sollen 370 Patienten aufgenommen werden.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist das *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, das eine entscheidende Rolle bei der Tumor- und der Endothelzell-Angiogenese spielt. Der mTOR-Hemmer *Ridaforolimus* (Abb. 1) ist ein Rapamycin-Analogon, das intravenös und oral appliziert werden kann und die Blut-Hirn-Schranke passiert. Dosislimitierende Toxizitäten sind reversible Mukositis und Stomatitis. Als weitere häufige unerwünschte Wirkungen treten Hautausschlag, Hypertriglyceridämie, Anämie und Übelkeit auf.

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie SUCCEED (Sarcoma multi-center clinical evaluation of the efficacy of Ridaforolimus) werden bei 711 Patienten mit metastasiertem Sarkom nach Ansprechen auf eine Chemotherapie Wirksamkeit und Verträglichkeit einer

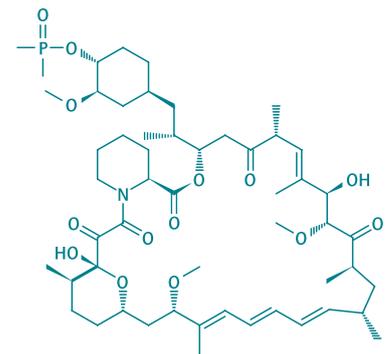


Abb. 1. mTOR-Hemmer Ridaforolimus

Erhaltungstherapie mit Ridaforolimus im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Rekrutierung wurde im Januar 2010 abgeschlossen, Daten liegen derzeit jedoch noch nicht vor. Mit einer Ridaforolimus-Erhaltungstherapie kann möglicherweise das progressionsfreie Überleben der Patienten weiter verlängert und so auch das Gesamtüberleben verbessert werden.

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Bauer, Essen, Satellitensymposium „Neue Therapieansätze und erweiterte Strategien in der Onkologie und Supportivtherapie“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme bei der DGHO Jahrestagung 2010, Berlin, 1. Oktober 2010.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

**Medizinische Chemie**

**Targets · Arzneistoffe · Chemische Biologie.**

Von Dieter Steinhilber, Manfred Schubert-Zsilavecz und Hermann Roth. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2010. XVI, 704 Seiten, 748 vierfarbige Abbildungen, 191 Tabellen. Mit Online-Angebot (Dozenten-service). Gebunden. 79,- Euro.

Wie wirkt ein Medikament? Wie findet es sein Ziel? Dieser Frage nach den „Targets“, den Zielstrukturen der Arzneistoffe im Körper, gehen die Autoren in der 2. Auflage ihres Buchs mit dem etwas sperrigen Titel „Medizinische Chemie“, aber einem gelungenen didaktischen Konzept nach. 13 sinnvoll gegliederte, einheitlich gestaltete Kapitel verdeutlichen die molekularen Wirkungsmechanismen der Arzneistoffe an Rezeptoren, Ionenkanälen und Enzymen. Nicht nur für die vorrangige Zielgruppe – Studierende und Lehrende der pharmazeutischen und medizinischen Chemie –, son-

dern auch für klinisch tätige Mediziner oder Pharmazeuten dürfte der Inhalt gewinnbringend sein, werden doch molekulare Mechanismen in manchen anderen Lehrbüchern nur oberflächlich und abstrakt behandelt. Die Stärke des Buchs liegt in seiner Anschaulichkeit, mit der die Bedeutung der Grundlagenforschung für die klinische Anwendung von Arzneistoffen erfahrbar wird. Zahlreiche farbige, exakt und trotzdem übersichtlich gestaltete Abbildungen erläutern die prägnant formulierten Texte – und dürfen von Dozenten ausdrücklich für Präsentationen verwendet werden (!). Vermessen wäre es sicher, das Buch einfach zum Nachschlagen nutzen zu wollen: Zu komplex ist die molekulare Kost als dass man sie aufnehmen könnte, ohne die Kapitel mit aller Aufmerksamkeit zu ergründen. Der Brückenschlag von der medizinischen Chemie zur klinischen Anwendung der Arzneistoffe ist in diesem Werk insgesamt gut gelungen. Einigen Stellen fehlt vielleicht mehr



Abstimmung mit medizinischen Fächern – zur Beseitigung kleinerer Unschärfen (Spinalanästhesie ist keine „Injektion in verschiedene Positionen des Rückenmarks“!) ebenso wie zur Einarbeitung komplexer Krankheitsbilder, bei denen wir besonders auf Fortschritte der Arzneimittelforschung angewiesen sind. Dies würde die Zusammenhänge deutlicher und die Lektüre dieses Buchs noch reizvoller machen.

Dr. med. Jörg Zieger, Tübingen

**Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

**Herausgeber**

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

**Redaktion**

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

**Regelmäßige Textbeilage**

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

**Verlag**

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

**Geschäftsführung**

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

**Anzeigen**

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

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek  
 Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt  
 Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53  
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

**Abonnenten-Service**

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

**Bezugsbedingungen**

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20); Einzelheft € 9,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

**Urheber- und Verlagsrecht**

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der 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.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart