

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 7
Juli 2008

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. 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. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Diabetes mellitus Typ 2: Lässt sich die Progression aufhalten? 229

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Curt Diehm, Karlsbad-Langensteinbach, und Annemarie Musch, Stuttgart

Cilostazol 230

Phosphodiesterase-Hemmer zur Behandlung der Claudicatio intermittens

Zertifizierte Fortbildung



237

Übersicht

Matthias Kirrstetter, Axel Eickhoff und Jürgen F. Riemann, Ludwigshafen

Therapie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) 239

Wolfram Dempke, München

Antiangiogenese in der Tumorthherapie 246

Neuer Ansatz mit dem dualen Tyrosinkinase-Inhibitor Brivanib

Evidenzbasierte Medizin

Antje Timmer, Freiburg, und Bernd Richter, Düsseldorf

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention 252

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 2 – Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus?

Klinische Studien

Alzheimer-Demenz: Acetylsalicylsäure nicht wirksam 256

Parkinson-Krankheit: Pergolid und Herzklappenschädigungen 256

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 258

Therapiehinweise 262

Kongresse, Symposien, Konferenzen 263

Impressum

272

Diabetes mellitus Typ 2: Lässt sich die Progression aufhalten?

Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 steht auf zwei Säulen. Da ist einmal die genetisch determinierte Insulinresistenz, die durch einen ungesunden Lebensstil verstärkt wird. Sie führt zu einem funktionellen Hyperinsulinismus. Die Erkrankung wird jedoch erst dann manifest, wenn zu der Insulinresistenz noch eine Störung der Betazell-Funktion, also eine Insulinsekretionsstörung, kommt. Die Insulinsekretionsstörung verläuft progredient, wobei die Sekretionskapazität der Bauchspeicheldrüse jährlich um etwa 4 % abnimmt. Somit ist der Diabetes mellitus Typ 2 immer eine chronisch progrediente Erkrankung, die einer ständigen Therapiekontrolle und somit auch einer Therapieanpassung bedarf.

Für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wurde in den letzten Jahren eine Leitlinie entwickelt, die ständig aktualisiert wird [1]. Am Anfang der Behandlung stehen immer lebensdiätetische Maßnahmen. Kann damit nach 3 bis 6 Monaten das Therapieziel, nämlich ein HbA_{1c} -Wert $< 6,5\%$, nicht erreicht werden, so wird unabhängig vom Körpergewicht Metformin als Medikament der ersten Wahl empfohlen, soweit keine Kontraindikationen vorliegen. Doch wie geht es weiter, wenn diese Monotherapie nicht ausreicht? Welches der anderen oralen Antidiabetika ist dann der ideale Kombinationspartner für Metformin: Sulfonylharnstoff, Glinid, Thiazolidindion (Glitazon), Inkretinmimetikum oder Inkretinverstärker, auch DPP-4-Inhibitor genannt.

Diese Frage war ein zentrales Thema bei der 43. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (30. April bis 4. Mai 2008, München). Der Kongress-Besucher wurde mit einer Fülle alter und neuer Daten zu den einzelnen Substanzgruppen mit entsprechendem Pro und Contra konfrontiert. Doch am Ende ging es ihm wie Goethes Faust: „Da steh ich nun, ich armer Tor, und bin so klug als wie zuvor.“

Auf einen Nenner gebracht lautet die Empfehlung der Experten: Die Diabetes-Therapie sollte individuell, pathophysiologisch orientiert und multimodal sein! Doch was dies im Einzelnen bedeutet, ja ob im klinischen Alltag eine Differenzialtherapie sinnvoll und möglich ist, diese Frage wurde im Hinblick auf die einzelnen Substanzen durchaus unterschiedlich beantwortet. Somit bleibt die Qual der Wahl für den verordnenden Arzt.

Doch bei der Diskussion über die Vor- und Nachteile der verschiedenen oralen Antidiabetika rückt der Begriff der „Zytoprotektion“ immer stärker in den Mittelpunkt. Gemeint ist eine Therapiestrategie, die die Progression der Erkrankung, also den Verlust der Pankreaszellen aufhalten oder sogar stoppen kann. Doch die Datenlage zu diesem Thema ist mager. Experimentelle positive Studienergebnisse liegen nur für die Glitazone und neuerdings auch für DPP-4-Inhibitoren vor. Aus klinischer Sicht gibt es nur eine Vergleichsstudie, nämlich die ADOPT-Studie (A diabetes outcome progression trial) [2]. Im Rahmen dieser Studie wurden drei Therapieprinzipien, nämlich Sulfonylharnstoff, Metformin und ein Glitazon miteinander verglichen und zwar hinsichtlich des Zeitintervalls bis zum Therapieversagen, definiert als Nüchtern-Blutzucker > 180 mg/dl. Dabei schnitt der Sulfonylharnstoff am schlechtesten, das Glitazon am günstigsten ab. Für DPP-4-Inhibitoren liegen bisher keine klinischen Studienergebnisse vor. Die Frage, ob mit den heute zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika in der Tat eine Betazell-Protektion überhaupt möglich ist, und wenn ja, ob diese direkter oder nur indirekter Natur ist, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht definitiv beantworten. Dabei sollte man jedoch nicht vergessen, dass eine Hyperglykämie ebenso wie eine Erhöhung der freien Fettsäuren die Betazellen schädigt und deshalb allein schon die Blutzuckernormalisierung eine Zytoprotektion darstellt.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Quellen

1. Mattheai S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel 2008;3(Suppl 2):S157–61.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427–43.

Cilostazol

Phosphodiesterase-Hemmer zur Behandlung der Claudicatio intermittens

Curt Diehm, Karlsbad-Langensteinbach, und Annemarie Musch, Stuttgart

Cilostazol (Pletal®) wurde im Dezember 2006 in Deutschland zur Therapie von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II (= Claudicatio intermittens) zugelassen. Der Phosphodiesterase-3-Hemmer ist seit Januar 2007 in Deutschland verfügbar. In anderen Ländern wie England, Japan und den USA wird Cilostazol bereits seit mehreren Jahren in dieser Indikation eingesetzt.

In doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführten Studien wurde eine deutliche Verlängerung der maximalen und der schmerzfreien Gehstrecke durch die Therapie mit Cilostazol gezeigt. Dies war mit einer verbesserten Lebensqualität der Patienten verbunden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Therapie waren Kopfschmerzen, Diarrhö und Stuhlveränderungen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:230-6.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist gekennzeichnet durch periphere Durchblutungsstörungen, insbesondere in den unteren Extremitäten, die mit Ischämie in versorgungsabhängigen Gebieten verbunden sind. Diesen Durchblutungsstörungen liegt meist eine Atherosklerose zugrunde.

Die Erkrankung stellt gewissermaßen die „vergessene“ Form der Atherosklerose dar. So wurden 2006 erstmals bevölkerungsbasierte Daten aus Deutschland publiziert, nach denen 5 bis 6% der Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 60 Jahren an der PAVK leiden. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter [1]. Vermutlich wird damit die Prävalenz der Erkrankung aber noch unterschätzt. Es wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung unterdiagnostiziert ist, vermutlich auch deshalb, weil sie häufig (zunächst) asymptomatisch verläuft.

Mit der chronisch fortschreitenden Arterienverengung bilden sich zunächst funktionell wirksame Kollateralen aus, die bei einem Arterienverschluss je nach Kollateralengefäßversorgung eine ausreichende Durchblutung gewährleisten können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es aber durch Appositionsthrombosen zu einem Verschluss der Kollateralen kommen: Der Zustand der Patienten verschlechtert sich. Es kommt beispielsweise zu einer Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit, die sich charakteristischerweise in einer Verkürzung der Gehstrecke äußert.

Als Risikofaktoren für eine PAVK gelten Nicotinabusus, Bluthochdruck, Diabetes mellitus sowie Fettstoffwechselstörungen.

Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel ist die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI=ankle brachial index) [2]: Eine PAVK liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor, wenn das Verhältnis des im Knöchelbereich gemessenen Blutdrucks zu dem der Oberarmarterie, der ABI, kleiner 0,9 ist. Der in einem internationalen Konsensuspapier veröffentlichte Algorithmus zur Diagnose der PAVK ist in **Abbildung 1** wiedergegeben. Der Knöchel-Arm-Index hat zudem wichtige prognostische Bedeutung: Je kleiner der Index, desto größer das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (**Abb. 2**).

Atherosklerotische Veränderungen in peripheren Gefäßen können als Marker für die koronare Herzkrankheit (KHK) betrachtet werden. Dies konnte in einer französischen Studie eindrucksvoll gezeigt werden: Bei 27,5% der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit PAVK konnte nach 5 Jahren eine KHK diagnostiziert werden. Die Patienten zeigten zunächst keine Symptome für eine koronare Herzkrankheit.

Die Sterblichkeit der Patienten mit PAVK ist erhöht; im Vergleich zu Gesunden ist die Lebenserwartung um 10 Jahre verkürzt.

Ziel der Therapie bei Patienten mit PAVK muss es daher sein, das Fortschreiten der Atherosklerose zu verringern, um das Überleben der Patienten zu verlängern.

Die Mobilität und damit auch die Lebensqualität der Patienten müssen verbessert werden.

Prof. Dr. med. Curt Diehm, Chefarzt Innere Abteilung/Abteilung für Gefäßmedizin, SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach gGmbH, Guttmanstr. 1, 76307 Karlsbad, E-Mail: Curt.Diehm@kkl.srh.de

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: am@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

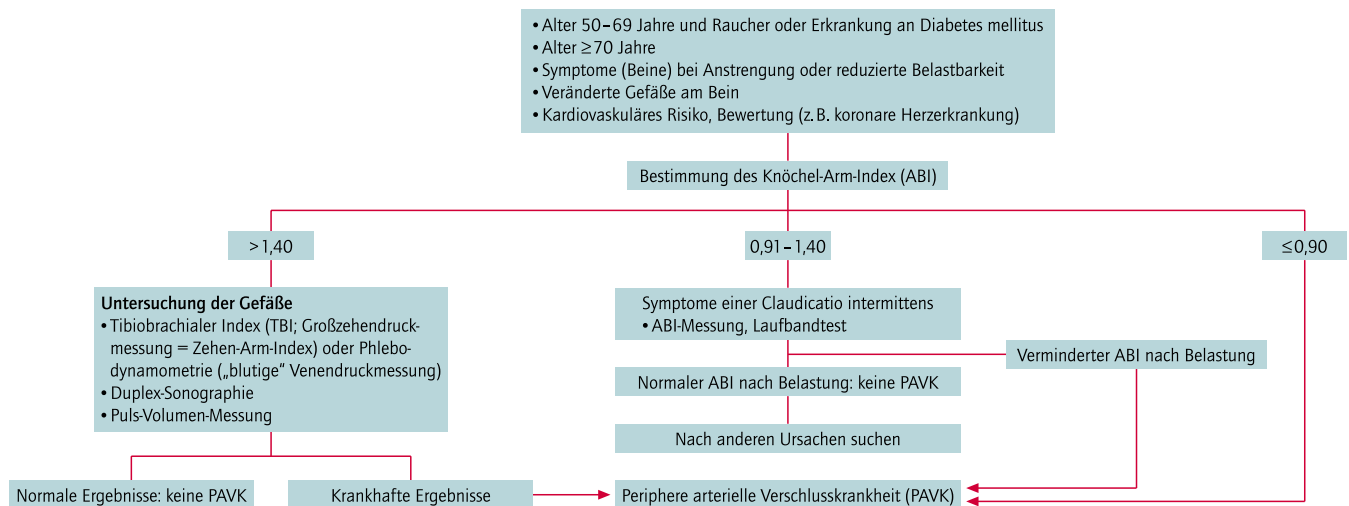


Abb. 1. Algorithmus für die Diagnose einer PAVK [nach 2]

Wie aber können diese Patienten behandelt werden? Aktuelle Leitlinien für die Primär- oder Sekundärprävention sind bisher nur international vorhanden und werden derzeit für die deutsche angiologische Fachgesellschaft angepasst [2]. Die Patienten werden häufig erst auffällig, wenn bereits eine KHK vorliegt. Es stellt sich die Frage, ob man im Rahmen der KHK-Behandlung auch von einer optimalen Behandlung der PAVK ausgehen kann. Sind Daten und Evidenz, die es für die Therapie auf diesem Gebiet gibt, auch auf andere Gefäßkrankheiten wie die PAVK übertragbar? Bei der PAVK-Therapie ist die Sekundärprävention, also die Therapie der Risikofaktoren der meist zugrunde liegenden Atherosklerose, und die Therapie von Begleiterkrankungen von großer Bedeutung. Thrombozytenfunktionshemmer sind zur Prophylaxe der gleichzeitig erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit sinnvoll, beeinflussen aber nicht die Progression der PAVK oder die Symptomatik der Beschwerden [11]. Das Ziel der medikamentösen Therapie der PAVK ist neben der Behandlung der Ischämiesymptomatik als Verlängerung der Gehstrecke, einschließlich des Schmerzes, vor allem, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern oder zu verzögern und eine kritische Extremitätenischämie zu vermeiden. Für die Therapie bedeutet dies insbesondere:

- Nicotinkarenz
- Gewichtsreduktion
- Therapie des Diabetes mellitus, gute Einstellung des Blutzuckerspiegels (HbA_{1c} -Wert $< 7\%$)
- Therapie von Fettstoffwechselstörungen (z. B. LDL-Cholesterin-Wert $< 100 \text{ mg/dl}$)
- Therapie des Bluthochdrucks
- Antithrombotische Therapie (insbesondere die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern)

Patienten bis einschließlich Stadium II können von einem konsequenten, kontrollierten Bewegungstraining profitieren: Die Ausbildung von Kollateralen wird gefördert, die Gehfähigkeit der Patienten verbessert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

Zudem stehen für fortgeschrittene Erkrankungsstadien interventionelle und operative Revaskularisationsverfahren wie transluminale Endarterektomie oder perkutane trans-

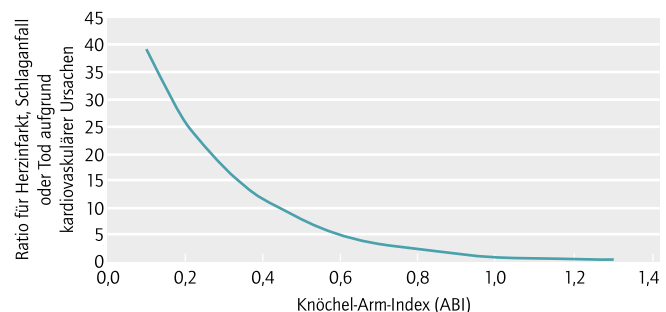


Abb. 2. 5-Jahresrisiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen in Abhängigkeit vom Knöchel-Arm-Index (ABI); die Ergebnisse stammen aus einer Studie mit Patienten, die an PAVK und Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren (adjusted Odds) [nach 10]

luminale Angioplastie zur Verfügung, mit denen der Blutfluss lokal in Becken- und Oberschenkelarterien wiederhergestellt werden kann.

Hierbei ist jeweils das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Intervention nach den allgemein geltenden Risikofaktoren für die Patienten einzeln zu bestimmen.

Claudicatio intermittens

Bei Patienten mit PAVK im Stadium II, das heißt Patienten mit so genannter Claudicatio intermittens, können als Alternative zu den bereits genannten invasiven Therapieoptionen vasoaktive, gefäßerweiternde Substanzen (z. B. Naftidofuryl, Pentoxifyllin) zur konservativen Symptombehandlung eingesetzt werden. Seit 1. Januar 2007 steht in Deutschland mit Cilostazol (Pletal®) ein neuer Arzneistoff zur Therapie der Claudicatio intermittens zur Verfügung. Cilostazol wird für diese Indikation unter anderem in Japan, den USA und Großbritannien schon seit mehreren Jahren eingesetzt.

Pharmakodynamik

Cilostazol ist ein selektiver Phosphodiesterase-3(PDE-3)-Hemmer (Abb. 3). Das Enzym Phosphodiesterase 3 katalysiert den Abbau von zyklischem Adenosinmonophos-

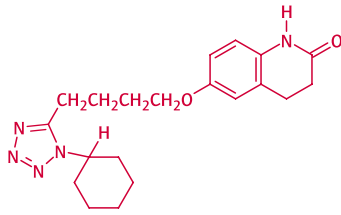


Abb. 3. Cilostazol

phat (cAMP) und von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in der Zelle, zwei wichtigen intrazellulären Botenstoffen, die in unterschiedlichen Signaltransduktionskaskaden eine Rolle spielen. Durch die Hemmung der Phosphodiesterase 3 kommt es zu einem Anstieg der cAMP- und cGMP-Konzentration.

Die Phosphodiesterase 3 kommt in unterschiedlichen Zelltypen, Geweben und Organen vor, so beispielsweise in Kardiomyozyten, in der glatten Muskulatur, im Endothel und in Thrombozyten.

Am Herzen führt die Enzymhemmung zu einer positiv inotropen Wirkung. Für die Therapie der PAVK mit Cilostazol sind insbesondere die reversible Hemmung der Thrombozytenfunktion, die gefäßerweiternde Wirkung und die Wirkung am Endothel interessant. Die genaue Wirkungsweise des Arzneistoffs ist allerdings noch nicht abschließend geklärt.

Cilostazol hemmt cAMP-vermittelt die Thrombozytenaggregation, -adhäsion und -sekretion. Die Thrombozytenfunktion wird zusätzlich dadurch gehemmt, dass Cilostazol die Aufnahme von Adenosin in beispielsweise Erythrozyten verhindert; Adenosin wiederum steigert die cAMP-Bildung in Thrombozyten.

Die durch Cilostazol gehemmte Adenosin-Aufnahme könnte auch die gefäßerweiternde Wirkung verstärken und die positiv inotrope Wirkung am Herzen antagonistisch vermindern [11].

Weiterhin wurde gezeigt, dass Cilostazol die Expression von P-Selektin auf Thrombozyten oder Endothelzellen hemmt. Das transmembranöse Protein, das bei der Aktivierung von Thrombozyten oder Endothelzellen aus den Speichergranula (Alpha-Granula bzw. Weibel-Palade-Körperchen) freigesetzt und an die Zelloberfläche transportiert wird, ist ein Adhäsionsmolekül. Es vermittelt die Interaktion von sowohl Endothelzellen mit Leukozyten und Thrombozyten als auch die von Thrombozyten untereinander und ihre Interaktion mit Leukozyten [4–6].

Auch wurde an glatten Muskelzellen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine gehemmte Proliferation und Migration gezeigt [7]. Glatte Muskelzellen in atherosklerotischen Plaques verändern ihren Phänotyp in Richtung einer proliferierenden, migrierenden Zelle, die Wachstumsfaktoren synthetisiert und Rezeptoren dafür exprimiert sowie gleichzeitig Matrixmoleküle bildet. Dies sind wesentliche pathogenetische Faktoren für die Progression der Atherosklerose, die durch die eingeschränkte oder fehlende Kontrolle des Endothels aufgrund der endothelialen Dysfunktion verstärkt werden. Eine cAMP-Erhöhung durch Cilostazol wirkt diesen Veränderungen entgegen und könnte zu der in klinischen Studien gezeigten Verzö-

Tab. 1. Veränderung pharmakokinetischer Parameter von Cilostazol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung [nach 8]

	Veränderung bei Nierenfunktionsstörung
Anteil freier Wirkstoff im Plasma	Cilostazol: +27 %
Maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$)	Cilostazol: +29 % Dehydro-Cilostazol: -41 % 4'-trans-Hdroxy-Cilostazol: +173 %
Gesamtplasmakonzentration (AUC)	Cilostazol: +39 % Dehydro-Cilostazol: -47 % 4'-trans-Hdroxy-Cilostazol: +209 %

gerung der (Re)stenosierung von Koronar- und Zerebralfäßen beitragen [11–14]. Die Zulassung von Cilostazol in verschiedenen asiatischen Ländern zur Prävention von wiederholtem Schlaganfall kann auf diese Wirkungen zurückzuführen sein.

Pharmakokinetik

Bei der Einnahme der empfohlenen Dosis von zweimal 100 mg Cilostazol täglich wurde bei Patienten mit PAVK nach vier Tagen ein Steady State erreicht [8].

Die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) steigt bei gleichzeitiger Einnahme mit einer Mahlzeit.

Mit steigender Dosis wird eine unterproportionale Zunahme der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol und seinen Hauptmetaboliten beobachtet, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve, AUC) nimmt in etwa dosisproportional zu.

Cilostazol liegt im Körper zu 95 bis 98 % gebunden an Plasmaproteine, insbesondere Albumin, vor.

Cilostazol wird in der Leber über das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem metabolisiert; beteiligt sind insbesondere das Isoenzym CYP3A4, in geringerem Maße CYP2C19 und CYP2A1. Die Hauptmetaboliten sind Dehydro-Cilostazol, das verglichen mit der Ausgangssubstanz 4- bis 7-mal stärker die Thrombozytenfunktion hemmt, und 4'-trans-Hydroxy-Cilostazol, das im Vergleich zu Cilostazol schwächer thrombozytenfunktionshemmend wirkt. Die Proteinbindung der beiden Metaboliten liegt bei etwa 98 und 66 %.

Die Cilostazol-Metaboliten werden zu einem Großteil renal ausgeschieden (etwa 70 %). Der restliche Anteil wird über die Fäzes eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Cilostazol und den beiden Hauptmetaboliten liegt bei rund 11 Stunden.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurden die in Tabelle 1 zusammengefassten Veränderungen der Pharmakokinetik festgestellt. Cilostazol sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die eine Creatinin-Clearance von ≤ 25 ml/min aufweisen, wodurch die Gabe konsequenterweise auch bei Dialysepatienten kontraindiziert ist. Zur Anwendung bei Patienten mit mittelschwer bis schwer ausgeprägten Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Cilostazol jedoch hauptsächlich über CYP-Enzyme der Leber metabolisiert wird, ist die Anwendung von Cilostazol bei diesen Patienten kontraindiziert.

Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit der Therapie mit Cilostazol bei Patienten mit Claudicatio intermittens liegen acht doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien vor, in denen Cilostazol mit Placebo oder Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wurde [8].

Sieben doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien wurden in einem Cochrane Review analysiert [9]. In diesen Studien wurden mehr als 1 500 Patienten über 12 bis 24 Wochen entweder mit Cilostazol in einer Dosis von zweimal täglich 100 mg oder mit Placebo behandelt. Zwei weitere Dosierungen – zweimal täglich 50 mg und zweimal täglich 150 mg Cilostazol – wurden in zwei bzw. einer der sieben Studien in zusätzlichen Studienarmen untersucht. Ebenso wurde in einer Studie ein Vergleich mit Pentoxifyllin (400 mg dreimal täglich) durchgeführt.

Primärer Endpunkt der meisten Studien war die auf dem Laufband gemessene maximale Gehstrecke. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die schmerzfreie Gehstrecke und Veränderungen der Lebensqualität.

Die Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation waren in den Behandlungsgruppen der Studien und den Studien untereinander vergleichbar.

Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren über 40 Jahre alt und seit mindestens 6 Monaten an mäßig bis stark ausgeprägter Claudicatio intermittens erkrankt. Die stabile Erkrankung war hierbei definiert als ein reproduzierbarer Knöchel-Arm-Index (Varianz <20%) beim Screening für die Studien. Ausgeschlossen wurden Patienten, die beispielsweise zusätzlich an Bluthochdruck, tiefer Venenthrombose, krankhafter Adipositas oder malignen Erkrankungen litten. Weiterhin wurden bis auf eine Studie Patienten ausgeschlossen, die mit Thrombozytenfunktionshemmern, Antikoagulanzen oder entzündungshemmenden Arzneistoffen behandelt wurden.

Die Analyse der zusammengefassten Daten dieser Studien ergab, dass bei Gabe von 100 mg Cilostazol zweimal täglich eine *deutliche Verlängerung der maximalen Gehstrecke* im Vergleich zu Placebo erreicht wurde: gewichtete mittlere Differenz 49,7 m (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 24,2–75,2; $p = 0,0001$). Ebenso war die *schmerzfreie Gehstrecke* *signifikant verlängert*: gewichtete mittlere Differenz 31,1 m (95%-KI 21,3–40,9; $p < 0,00001$).

Bei einer niedrigeren Dosierung (zweimal täglich 50 mg, $n = 475$) war die maximale Gehstrecke gegenüber Placebo signifikant verlängert (gewichtete mittlere Differenz 31,9 m; 95%-KI 12,4–51,5; $p = 0,001$), bei der schmerzfreien Gehstrecke war der Unterschied nicht signifikant (gewichtete mittlere Differenz 41,3 m; 95%-KI –7,1–89,7; $p = 0,09$). Bei der höheren Dosierung von 150 mg Cilostazol zweimal täglich ($n = 104$) wurde gegenüber Placebo weder in der maximalen noch in der schmerzfreien Gehstrecke eine signifikante Verbesserung festgestellt.

Beim Vergleich von 100 mg Cilostazol zweimal täglich ($n = 227$) mit 400 mg Pentoxifyllin dreimal täglich ($n = 232$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der maximalen Gehstrecke (gewichtete mittlere Differenzen: 42,9 m; 95%-KI 15,3–70,5; schmerzfreie Gehstrecke, gewichtete mittlere Differenz: 20,0 m; 95%-KI –1,5–41,5).

Interessant erscheint die Diskrepanz zwischen den oben erwähnten, gewichteten Mittelwerten der Verlängerung sowohl der maximalen als auch der schmerzfreien Gehstrecken im Vergleich zu den arithmetischen Mittelwerten, die eine Verlängerung beider Gehstrecken bis zu etwa 100% entsprechend einer Verlängerung der Gehstrecke von etwa 68 m (schmerzfreie Gehstrecke) und 129 m (maximale Gehstrecke) innerhalb von 24 Wochen zeigen [15]. Dies lässt auf eine heterogene PAVK-Patientengruppe schließen, wobei die Patienten unterschiedlich stark von einer Behandlung mit Cilostazol profitieren können.

Die Verlängerung der Gehstrecken in dem Studienprogramm war von einem Zuwachs an Lebensqualität in den physikalischen bedeutungsvollen Lebensbereichen wie körperlicher Aktivität und Alltagsbewältigung begleitet [8, 16]. In einer kleinen, unabhängigen Pilotstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zugewinn an Gehstrecke durch die Kombination von Cilostazol mit kontrolliertem Gehtraining und Basistherapie zur Sekundärprävention (CSE-Hemmer, Thrombozytenfunktionshemmer) im Vergleich zu kontrolliertem Gehtraining und Basistherapie zur Sekundärprävention und Cilostazol-Behandlung alleine [17].

Hervorzuheben ist sowohl bei der medikamentösen wie auch bei der interventionellen Behandlung der Symptome der Claudicatio intermittens das Ziel der Wiederherstellung von einem Mindestmaß an körperlicher Aktivität des Patienten, um die Progression von Sekundärerkrankungen und letztendlich auch Sturzverletzungen durch Unsicherheiten beim Gehen zu vermeiden.

Verträglichkeit

In den klinischen Studien wurden am häufigsten Kopfschmerzen (>30%), Diarrhö (>15%) und Stuhlveränderungen (>15%) berichtet [8]. Diese unerwünschten Wirkungen waren überwiegend leicht bis mäßig stark ausgeprägt. Teilweise konnten sie durch eine Dosisreduktion abgemildert werden.

Aufgrund von Kopfschmerzen brachen mindestens 3% der mit Cilostazol behandelten Patienten die Studien ab. Andere unerwünschte Wirkungen, die häufig zum Studienabbruch führten, waren Palpitationen und Diarrhö (jeweils 1,1% der Behandelten).

Weitere häufige unerwünschte Wirkungen, die in den Studien bei Gabe von Cilostazol verglichen mit Placebo häufiger auftraten, sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Wechselwirkungen

Cilostazol wird in der Leber umfassend metabolisiert, insbesondere über CYP3A4 und zu einem geringen Anteil über CYP2C19 und CYP1A2 [8]. Die beiden Hauptmetaboliten sind aktiv.

Bei der gleichzeitigen Gabe mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls über diese Enzyme metabolisiert werden und/oder ihre Aktivität beeinflussen, ist mit (komplexen) Wechselwirkungen zu rechnen.

Bei der Gabe von Cilostazol zusammen mit Arzneistoffen, die über CYP3A4 oder CYP2C19 metabolisiert werden, kann es zu Wechselwirkungen kommen, beispielsweise wurde

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen, die bei der Therapie mit Cilostazol im Vergleich zur Gabe von Placebo häufiger auftraten (angegeben sind sehr häufige [$> 1/10$] und häufige unerwünschte Wirkungen [$> 1/100$ und $\leq 1/10$]) [nach 8]

Unerwünschte Wirkung	
Sehr häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Stuhlveränderungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Kopfschmerzen
Häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Ekchymose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödeme (peripher, Gesicht)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie, Angina pectoris, Arrhythmien, ventrikuläre Extrasystolen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinitis, Pharyngitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Brustschmerzen, Abdominalschmerzen, Asthenie

bei gleichzeitiger Gabe mit Lovastatin ein Anstieg der Gesamtkonzentration von Lovastatin im Körper gezeigt. Vorsicht ist hier geboten bei der gleichzeitigen Gabe mit Arzneistoffen, die eine geringe therapeutische Breite haben. Die gleichzeitige Gabe von Cilostazol und Arzneistoffen, die die Aktivität von CYP3A4 oder CYP2C19 hemmen, führt zu einem Anstieg der Gesamtkonzentration von Cilostazol im Körper. Die gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert. In einer Interaktionsstudie wurde keine gehemmte Metabolisierung von Warfarin beobachtet, wenn es gleichzeitig mit Cilostazol angewendet wurde. Cilostazol hemmt in vitro die Thrombozytenfunktion. Die klinische Relevanz dieser Hemmung ist unbestimmt. In einer klinischen Studie stieg die Blutungszeit unter Cilostazol im Vergleich zur Behandlung mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel nicht [18]. Bei der gleichzeitigen Gabe mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls die Thrombozytenfunktion hemmen, oder mit Antikoagulanzen könnte das Blutungsrisiko erhöht sein. Das Blutungsrisiko könnte ebenfalls steigen, wenn gleichzeitig andere Arzneistoffe angewendet werden, die wie Cilostazol zu einem großen Anteil an Plasmaproteine gebunden sind: Es besteht die Möglichkeit, dass das Blutungsrisiko steigt, wenn Cilostazol aus der Proteinbindung verdrängt wird und die Cilostazol-Plasmakonzentration zunimmt. Das Risiko für Palpitationen könnte ansteigen, wenn Cilostazol gleichzeitig mit anderen vasoaktiven, gefäßerweiternden Arzneistoffen gegeben wird, die eine reflektorische Tachykardie hervorrufen (z.B. Calciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin).

Indikation, Dosierung und Handhabung

Cilostazol ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II [8]. Mit der Therapie soll bei diesen Patienten, die keinen Ruheschmerz verspüren und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben, die maximale und die schmerzfreie Gehstrecke verlängert werden.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt 100 mg zweimal täglich. Die Einnahme sollte unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen, das heißt, die Tablette sollte entweder 30 Minuten vor oder zwei Stunden nach dem Frühstück und Abendessen eingenommen werden, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgrund gesteigerter maximaler Plasmakonzentrationen des Arzneistoffs bei gleichzeitiger Einnahme zu einer Mahlzeit zu vermeiden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gleiches gilt für Patienten mit einer Creatinin-Clearance > 25 ml/min und Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit mittel bis stark ausgeprägter Leberfunktionsstörung hingegen und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 25 ml/min) ist die Gabe von Cilostazol kontraindiziert.

Weitere Kontraindikationen sind:

- Kongestive Herzinsuffizienz
- Bekannte Veranlagung für Blutungen (z.B. aktives peptisches Ulkus, Operation während der letzten drei Monate, schlecht eingestellte Hypertonie)
- Einnahme von Arzneistoffen, die CYP3A4- oder CYP2C19 hemmen (z.B. Cimetidin, Diltiazem, Erythromycin, Ketoconazol, Lansoprazol, Omeprazol, HIV-Proteasehemmer)
- Bekannte Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, multifokale ventrikuläre Ektopien, Verlängerung des QTc-Intervalls), unabhängig von der Behandlung
- Schwangerschaft und Stillzeit

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie, Vorhofflimmern oder -flattern.

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Daten vor.

Die Patienten sollten auf das erhöhte Blutungsrisiko hingewiesen werden; sie sollten Blutungen und Neigung zu Hämatomen dem behandelnden Arzt melden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann das Risiko für Netzhautblutungen erhöht sein.

Vorsicht ist insbesondere auch geboten, wenn Patienten gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, die die Thrombozytenfunktion hemmen. Die Blutungszeit sollte gegebenenfalls sorgfältig überwacht werden, um ein erhöhtes Blutungsrisiko zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Acetylsalicylsäure sollte eine Dosis von 80 mg Acetylsalicylsäure pro Tag nicht überschritten werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cilostazol mit Arzneistoffen, die den Blutdruck senken, kann möglicherweise zu additiv verstärkter Blutdrucksenkung mit reflektorischer Tachykardie führen.

Das Risiko für Blutbildveränderungen bei der Therapie mit Cilostazol sollte bedacht und die Patienten darauf hingewiesen werden. Fieber und Halsschmerzen können frühe

Anzeichen für Blutbildveränderungen sein. Es wird empfohlen, ein vollständiges Blutbild zu erstellen, wenn bei Patienten eine Infektion vermutet wird oder es andere klinische Zeichen für Blutbildveränderungen gibt.

Cilostazol kann zu Schwindel führen, so dass beim Fahren und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist.

Kosten der Therapie

Das Nutzen-Kosten-Verhältnis für eine Therapie mit Cilostazol ist für Deutschland bislang nicht berechnet worden. Es wird sich mittelfristig in der klinischen Routine an den Kosten für das Arzneimittel und seiner Überlegenheit gegenüber bisherigen Therapieerfahrungen zeigen und vermutlich stark von dem Nutzen für bestimmte, geeignete Patientengruppen abhängen.

Für Großbritannien wurde allerdings ein Kostenmodell für eine Behandlung der Symptome der Claudicatio intermittens erstellt und Cilostazol erscheint in diesem Modell im Vergleich zu einer Behandlung mit Naftidrofuryl oder Pentoxifyllin kostenintensiver, aber auch klinisch effektiver [19].

Zusammenfassung

Das klinische Entwicklungsprogramm von Cilostazol mit acht doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studien und insgesamt 2702 eingeschlossenen Patienten in verschiedenen Behandlungsgruppen umfasst die bislang größte Zahl von Patienten mit Claudicatio intermittens. Ein Behandlungseffekt als Verlängerung der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke, gemessen auf dem Laufband, wurde in jeder der Studien beobachtet.

Die Studien zeigten aber auch eine große Variabilität des Placebo-Effekts. Möglicherweise könnte das Ausmaß der Betreuung der Patienten durch die Studienärzte zum Placebo-Effekt beigetragen haben.

Ein Nachteil des Studienprogramms aus der Zeit von Anfang bis Mitte der 1990er Jahre ist der Ausschluss von Thrombozytenfunktionshemmern. Nur in einer Studie war Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 80 mg täglich erlaubt [21]. Mittlerweile gibt es auch Studien, in denen Cilostazol mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel kombiniert wurde [z. B. 18]. In der deutschen Fachinformation liegen hierzu aber noch keine Daten vor.

Die klinischen Phase-III-Studien weisen darauf hin, dass nicht jeder Patient von einer Cilostazol-Behandlung profitieren wird. Eine Therapieentscheidung wird für jeden Patienten *einzel*n zu treffen sein und unter anderem sowohl von der zu erwartenden Compliance der Patienten, der Art und Schwere der Begleiterkrankungen als auch der Schwere der PAVK-Symptome abhängen.

Das Studienprogramm hat gezeigt, dass die Patienten, die einen Nutzen in der Verlängerung ihrer Gehstrecke verspürten, auch über einen Wiedergewinn an Lebensqualität berichteten. Der Patient misst dabei den Nutzen einer Therapie der Claudicatio intermittens an der Möglichkeit, seine Alltagsaufgaben wie Einkaufen oder Treppensteigen zu erfüllen. Ob sich der Nutzen, der aus klinischen Studien

mit Cilostazol in den anderen Indikationen berichtet wird (Schlaganfall, Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie [PTCA]), auch für PAVK-Patienten auswirkt, wird sich erst langfristig zeigen.

Erfahrungsberichte aus den USA, England und mittlerweile auch aus Deutschland zeigen, dass die häufigsten Nebenwirkungen in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn berichtet werden und nach einiger Zeit abklingen.

Eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch Cilostazol besonders in der Kombination mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel ist nicht auszuschließen.

Als PDE-3-Hemmer gehört Cilostazol zur gleichen Klasse von Arzneimitteln wie Milrinon, das als positiv inotrop wirkendes Arzneimittel für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz angewendet wird. Aufgrund der schweren Nebenwirkungen von oralen Formen der PDE-3-Hemmer wie Milrinon (z. B. supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien sowie erhöhte Mortalität) ist die Herzinsuffizienz bei Cilostazol eine Kontraindikation [8].

Es konnte gezeigt werden, dass Cilostazol spezifisch die Phosphodiesterase 3 hemmt, während Milrinon sowohl die Phosphodiesterase 3 als auch die Phosphodiesterase 4 hemmt. Die PDE-3-Hemmung durch Milrinon ist dabei stärker als bei Cilostazol. Zusätzlich verhindert Cilostazol die Aufnahme von extrazellulärem Adenosin in Erythrozyten und andere Zellen. Diese Eigenschaft unterscheidet Cilostazol von anderen PDE-3-Hemmern. Möglicherweise bewirkt das resultierende Überangebot an Adenosin bei Endothelzellen und Thrombozyten eine synergistische Hemmung der Phosphodiesterase 3 und schwächt diese Hemmung bei Kardiomyozyten [20]. Die genauen Mechanismen sind komplex und nicht eindeutig geklärt. Seit der Erstzulassung in Japan 1988 und in den USA 1999 konnte bei der Therapie mit Cilostazol keine erhöhte Sterblichkeit festgestellt werden.

Cilostazol – phosphodiesterase inhibitor for the treatment of intermittent claudication

Cilostazol (Pletal®) was approved in Germany in December 2006 for the treatment of patients with peripheral arterial disease (Fontaine stage II; = intermittent claudication). The phosphodiesterase type 3 inhibitor has been available in Germany since January 2007. In other countries like United Kingdom, Japan and USA cilostazol has already been used for a couple of years.

In double-blind, randomised and placebo-controlled trials treatment with cilostazol resulted in a significant increase in absolute (maximum) and initial (pain-free) walking distance. This effect was associated with an improved quality of life. Most frequently reported adverse events were headache, diarrhoea and changes in faecal consistency.

Keywords: Cilostazol, peripheral arterial disease, phosphodiesterase type 3 inhibitor

Literatur

1. Kröger K. Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in Deutschland. Was ist gesichert und was ist offen? Hämostaseologie 2006;26:193–6.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl 1):S1–75.
3. Sun B, Le SN, Lin S, Fong M, et al. New mechanism of action for cilostazol: interplay between adenosine and cilostazol in inhibiting platelet activation. J Cardiovasc Pharmacol 2002;40:577–85.

4. Inoue T, Sohma R, Morooka S. Cilostazol inhibits the expression of activation-dependent membrane surface glycoprotein on the surface of platelets stimulated in vitro. *Thromb Res* 1999;93:137–43.
5. Kariyazono H, Nakamura K, Shinkawa T, Yamaguchi T, et al. Inhibition of platelet aggregation and the release of P-selectin from platelets by cilostazol. *Thromb Res* 2001;101:445–53.
6. Omi H, Okayama N, Shimizu M, Fukutomi T, et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. *Microvasc Res* 2004;68:119–25.
7. Mitsuhashi N, Tanaka Y, Kubo S, Ogawa S, et al. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, on carotid IMT in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2004;51:545–50.
8. Fachinformation Plental®; Stand: Dezember 2006.
9. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub3
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub2
10. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:753–6.
11. Schroer K. Cilostazol, ein neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasomed* 2007;19:112–6.
12. Douglas JS, Holmes DR, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005;112:2826–32.
13. Lee S, Park S, Hong M, Kim Y, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1833–7.
14. Ahn CW, Lee HC et al. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001;52:45–53.
15. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE, Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159:2041–50.
16. Barnett AH, Bradbury AW, Brittenden J, Crichton B, Donnelly R, Homer-Vannianskam S, Mikhailidis DP, Stansby G. The role of cilostazol in the treatment of intermittent claudication. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1661–70.
17. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The effect of supervised exercise and cilostazol on coagulation and fibrinolysis in intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2007;45:65–70.
18. Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, et al. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: The effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* 2003;38:710–3.
19. Guest JF, Davie AM, Clegg JP. Cost effectiveness of cilostazol compared with naftidrofuryl and pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication in the UK. *Curr Med Res and Opin* 2005;21:817–26.
20. Shakur Y, Fong M, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on cAMP-PDE activity, intracellular cAMP and calcium in the Heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:417–27.
21. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523–30.

— Bücherforum —

FAKTEN

Arzneimittel 2008

Von Detlev Schneider und Frank Richling.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007.
4., überarbeitete Auflage. 456 Seiten. Kartografiert. 12,95 Euro.

Ein kleines Kompendium für die Kitteltasche bietet Thieme mit dem Büchlein FAKTEN Arzneimittel 2008. Das Kitteltaschenbuch mit 20 Kapiteln, die nach Fachgebiet, Indikation und Substanzklasse geordnet sind, ist ein nützliches Nachschlagewerk für den Klinikalltag. Besonders praktisch ist der in der neuen Auflage ergänzte Notfallteil, in dem kurz auf die wichtigsten Notfallbilder und deren Therapie eingegangen wird.

Zu kritisieren ist die geringe Ausführlichkeit und Übersichtlichkeit im Vergleich zu dem Konkurrenzprodukt „Arzneimittel pocket plus“. Von Nachteil ist auch, dass Indikationen und Nebenwirkungen manchmal nur für eine Stoffgruppe aufgeführt sind und zusätzliche unerwünschte Nebenwirkungen für einzelne Stoffe teilweise vernachlässigt werden.

Positiv zu bewerten und hervorzuheben ist, dass Tagestherapiekosten der Arzneimittel und gegebenenfalls erforderliche Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz jeweils aufgelistet werden.

FAKTEN Arzneimittel 2008 ist ein insgesamt gelungenes kleines Kompendium, das seinen Zweck erfüllt, und



bei dem das Preis-Leistungs-Verhältnis stimmt.

Stefanie Neuhaus,
Koblenz

Cilostazol

Fragen zum Thema

1. Was trifft nicht zu? Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

- A ist meist Folge einer Atherosklerose
- B geht charakteristischerweise mit einer Verkürzung der Gehstrecke einher
- C kann durch Bestimmung des Knöchel-Arm-Index diagnostiziert werden
- D kann durch Thrombozytenfunktionshemmer in ihrer Progression gestoppt werden

2. Welche Aussage zur Therapie der PAVK trifft zu?

- A Patienten sollten körperliche Bewegung vermeiden.
- B Die Ausbildung von Kollateralen soll verhindert werden.
- C Operative Revaskularisationsverfahren sind stets bereits im frühen Stadium der Erkrankung indiziert.
- D Mit interventionellen und operativen Verfahren kann der Blutfluss in Becken- und Oberschenkelarterien wiederhergestellt werden.

3. Welche Aussage zur Pharmakodynamik ist falsch?

- A Cilostazol ist ein selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase 3 (PDE 3).
- B Cilostazol wirkt gefäßerweiternd.
- C Cilostazol hat eine negativ inotrope Wirkung.
- D Die Expression von P-Selektin auf Thrombozyten und Endothelzellen wird gesteigert.

4. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft zu?

- A Die AUC nimmt bei Dosissteigerung exponentiell zu.
- B Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über CYP2C19.
- C Die Hauptmetaboliten hemmen 4- bis 7-mal schwächer die Thrombozytenfunktion verglichen mit Cilostazol.
- D Cilostazol-Metaboliten werden größtenteils renal ausgeschieden. Die Gabe bei Dialysepatienten ist kontraindiziert.

5. Welche Aussage zur Wirksamkeit trifft zu?

- A Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien über eine Dauer von 12 bis 24 Monaten untersucht.
- B Primärer Endpunkt war meist die maximale Gehstrecke.
- C Die Gabe von Cilostazol (100 mg 2-mal/Tag) vs. Placebo ergab keine signifikante Verlängerung der Gehstrecke.
- D Durch die hochdosierte Gabe (150 mg zweimal täglich) konnten verglichen mit Placebo die besten Ergebnisse erreicht werden.

6. Nebenwirkungen in klinischen Studien: Welche Aussage ist richtig?

- A Häufigste Nebenwirkung in Studien war Übelkeit.
- B Eine Dosisreduktion führte zum Teil zu einer Abmilderung der Nebenwirkungen.

- C Kein Patient brach die Studie wegen Nebenwirkungen ab.
- D Sehr häufig kam es zum Auftreten von Juckreiz.

7. Welche Aussage zu Wechselwirkungen trifft zu?

- A Die Metabolisierung von Warfarin wird bei gleichzeitiger Gabe mit Cilostazol gehemmt.
- B Bei gleichzeitiger Gabe von Cilostazol und Lovastatin kommt es zu einer verminderten Wirkung des CSE-Hemmers.
- C Bei gleichzeitiger Gabe von Cilostazol und Arzneistoffen mit großer therapeutischer Breite ist Vorsicht geboten.
- D Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert.

8. Welche Aussage trifft zu? Cilostazol

- A ist indiziert bei PAVK im Stadium I.
- B soll in einer Dosis von einmal täglich 100 mg eingesetzt werden (empfohlene Dosis).
- C soll die maximale Gehstrecke verlängern.
- D soll nur angewendet werden, wenn bereits periphere Gewebnekrosen vorliegen.

9. Dosierung: Was trifft zu?

- A Die Einnahme zu einer Mahlzeit führt zu einer verminderten Wirkung von Cilostazol.
- B Die Dosis muss bei leichten Leberfunktionsstörungen reduziert werden.
- C Bei einer Creatinin-Clearance ≤ 25 ml/min ist Cilostazol kontraindiziert.
- D Auch bei zu Blutungen neigenden Patienten kann Cilostazol problemlos angewendet werden.

10. Welche Aussage ist falsch?

- A Bei Patienten mit Diabetes mellitus können Netzhautblutungen auftreten.
- B Bei gleichzeitiger Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern sollte die Blutungszeit überwacht werden.
- C Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure (bis zu 80 mg/Tag) ist möglich.
- D Blutbildveränderungen wurden nicht beobachtet.

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

Lösungen aus Heft 5

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Cilostazol

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. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Juli 2008 bis
15. August 2008)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. August 2008 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Therapie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST)

Matthias Kirrstetter, Axel Eickhoff und Jürgen F. Riemann, Ludwigshafen

Die Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) wurde in den letzten Jahren durch Fortschritte im molekularen Krankheitsverständnis und den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren revolutioniert.

Bei lokalisierter Erkrankung sollte die komplette chirurgische Resektion angestrebt werden. Sie bildet den einzigen kurativen Therapieansatz. Die Erstlinientherapie metastasierter oder inoperabler GIST erfolgt mit Imatinib (Glivec®). Bei Progress wird die Dosis von Imatinib erhöht oder eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib (Sutent®) durchgeführt. Multimodale Therapiekonzepte umfassen die neoadjuvante und adjuvante Therapie sowie lokale Verfahren bei der metastasierten Erkrankung. Diese Ansätze sind jedoch größtenteils in ihrem Stellenwert noch nicht gesichert.

Arzneimitteltherapie 2008;26:239–45.

Kaum ein anderes Gebiet der Medizin hat in den letzten Jahren eine derart rasante Entwicklung genommen wie das der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Ihre Abgrenzung von anderen mesenchymalen Tumoren des Magen-Darm-Trakts gelang erst in den 1990er Jahren durch immunhistochemische und molekulare Marker. Bahnbrechend war hierbei die Arbeit von Hirota, der erstmals die Expression des KIT-Rezeptors, einer membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinase, in gastrointestinalen Stromatumoren beschrieb. Diese ist heute (als Oberflächenmarker CD117) das wichtigste immunhistochemische Differenzierungsmerkmal der gastrointestinalen Stromatumoren. Gleichzeitig erkannte Hirota das pathogenetische Prinzip der Tumorentstehung: Mutationen im KIT-Protoonkogen führen zur Expression eines konstitutiv aktiven KIT-Rezeptors und damit zur unkontrollierten Zellproliferation [1]. Auf der Basis dieses molekularen Krankheitsverständnisses folgte bereits drei Jahre später der erste erfolgreiche Versuch einer medikamentösen Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib [2].

Gastrointestinale Stromatumoren sind mit einer Inzidenz von 10 bis 20 Fällen pro Mio. und Jahr die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Ihre Hauptlokalisation sind Magen (60 %) und Dünndarm (25 %), allerdings kommen sie in allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts einschließlich Omentum majus und Mesenterium vor. Grundsätzlich besitzen alle gastrointestinalen Stromatumoren ein malignes Potenzial. Als Prädiktoren für ein aggressives Verhalten gelten Tumorgöße und Mitoserate (Tab. 1). Lichtmikroskopisch variiert die zelluläre Morphologie der gastrointestinalen Stromatumoren zwischen dem (häufigeren) spindelzelligen und dem epitheloiden Typus, selten kommen auch Mischformen vor. Entscheidend für die Abgrenzung von anderen mesenchymalen Tumoren des Magen-Darm-Trakts ist der Nachweis des Oberflächenmarkers CD117, eines Teils des KIT-Rezeptors. Dieser lässt

Tab. 1. Risiko eines malignen Verhaltens gastrointestinaler Stromatumoren [3]

Risiko	Größe [cm]	Anzahl der Mitosen pro 50 HPF
Sehr niedrig	< 2	< 5
Niedrig	2–5	< 5
Intermediär	< 5	6–10
	5–10	< 5
Hoch	> 5	> 5
	> 10	Jede Mitoserate
	Jede Größe	> 10

HPF (High Power Field) = Gesichtsfeld im Mikroskop bei 400facher Vergrößerung

sich bei über 95 % der GIST immunhistochemisch nachweisen. Ein weiterer wichtiger Marker ist CD34, der in 60 bis 70 % positiv ist. Aufgrund ihres ähnlichen immunhistochemischen Expressionsprofils werden heute Vorläufer der interstitiellen Cajal-Zellen als Ursprungszellen der GIST angenommen [3].

Mutationen im KIT-Protoonkogen lassen sich bei 85 % aller gastrointestinalen Stromatumoren nachweisen. Hiervon betreffen 4/5 das Exon 11 (die juxtamembranäre Domäne) und 1/5 das Exon 9 (die extrazelluläre Domäne). Auch Mutationen in Exon 13 und 17 kommen in Einzelfällen vor. Mutationen des PDGFR-A-Gens sind der molekulargenetische Hintergrund für weitere 5 % der gastrointestinalen Stromatumoren. Dieses Gen kodiert für den Platelet-derived Growth-Factor-Rezeptor alpha, ebenfalls eine Rezeptor-Tyrosinkinase. Bei 10 % der gastrointestinalen Stromatumoren konnte der zugrundeliegende Gendefekt bis heute nicht geklärt werden [4].

Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann, Dr. Matthias Kirrstetter, Dr. Axel Eickhoff, Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Bremsenstraße 79, 67063 Ludwigshafen, E-Mail: riemannj@klllu.de

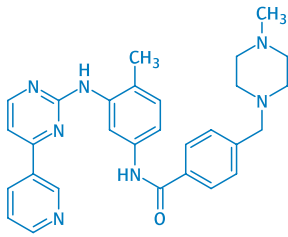


Abb. 1. Imatinib

Chirurgische Therapie lokalisierter Tumoren

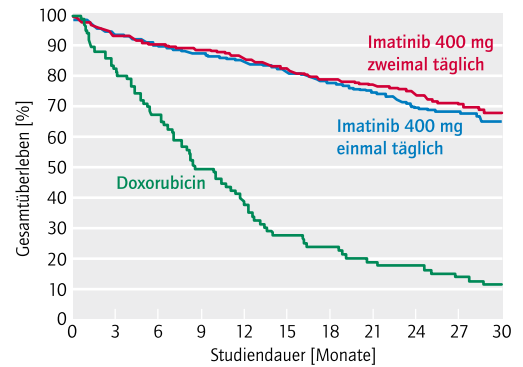
Aufgrund ihres malignen Potenzials sollte bei allen lokalisierten GIST eine komplette Resektion angestrebt werden. Dabei reicht aufgrund des verdrängenden Wachstumsmusters meist eine Segmentresektion aus. Unbedingt zu vermeiden ist die Ruptur des Tumors oder der ihn umgebenden Pseudokapsel, da sonst eine Tumorstreuung resultieren kann. Bei GIST des Mesenteriums und des Omentum majus sowie bei anhaftenden Organen bedingt dies üblicherweise eine En-bloc-Resektion. Eine routinemäßige Lymphadenektomie ist aufgrund der geringen Tendenz zur lymphogenen Metastasierung nicht indiziert [5, 6].

Medikamentöse Therapie mit Imatinib

Das Ansprechen metastasierter GIST auf konventionelle Chemotherapien ist ausgesprochen schlecht [5, 6]. Mit der Entdeckung der Wirkung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib (Abb. 1) brach eine neue Ära in der Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren an. Imatinib, ein rational entwickelter oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor, wurde ursprünglich in der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt. Es blockiert die Signalübertragung von Tyrosinkinasen durch kompetitive Bindung an deren ATP-Bindungs tasche. Neben der Hemmung der BCR-ABL-Tyrosinkinase bei der CML hemmt es auch die Tyrosinkinase-Aktivität der für die Pathogenese der GIST relevanten Rezeptoren KIT und PDGFR- α . Ein Teil der GIST mit PDGFR- α -Mutationen ist allerdings Imatinib-insensitiv [4].

Studienlage

Nach der Erstbeschreibung eines dramatischen und anhaltenden Ansprechens auf Imatinib bei einer Patientin mit metastasiertem GIST [2] folgten bald mehrere klinische Studien bei dieser Patientengruppe. Dabei wurde aufgrund des offensichtlichen Benefits durch Imatinib keine Testung gegen eine konventionelle Chemotherapie oder Placebo durchgeführt (Abb. 2). In einer Phase-I-Studie mit Tagesdosen von 400 bis 1 000 mg zeigte sich ein Ansprechen bei 25 von 36 GIST-Patienten. Eine dosislimitierende Toxizität zeigte sich erst ab einer Tagesdosis von 1 000 mg [7]. In eine darauf folgende Phase-II-Studie wurden 147 Patienten eingeschlossen und mit Tagesdosen von 400 oder 600 mg Imatinib behandelt. Inzwischen liegen Follow-up-Daten dieser Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 63 Monaten vor. Dabei traten für keinen der erhobenen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen auf. Ein radiologisches Ansprechen konnte bei 68 % der Patienten dokumentiert werden, bei weiteren 16 % der Patienten



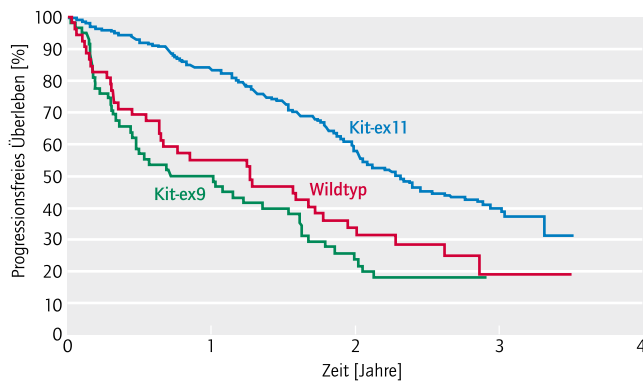
Patienten mit Risiko [n]						
Imatinib 400 mg einmal täglich	473	423	387	315	192	49
Imatinib 400 mg zweimal täglich	473	427	399	323	201	51
Doxorubicin	86	57	31	19	14	8

Abb. 2. Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren unter einer Therapie mit Imatinib. Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe unter einer konventionellen Chemotherapie mit Doxorubicin [10].

kam es zu einer Krankheitsstabilisierung (stable disease). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,7 Monate, allerdings brauchten 25 % der Patienten hierfür mehr als 5,3 Monate. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 29 Monate, die Zeit bis zur Progression 24 Monate. Letztere war für Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf wesentlich kürzer (12 Monate) als für Patienten mit radiologischem Ansprechen (33 Monate). Das Gesamtüberleben unterschied sich in diesen beiden Gruppen jedoch nicht, die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug für beide 55 %, das mediane Gesamtüberleben für alle Patienten der Studie 57 Monate.

Eine schlechte Prognose hatten Patienten mit einem primär fehlenden Ansprechen auf Imatinib (12 % der Studienteilnehmer). Hier wurde ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten und eine geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von 9 % dokumentiert [8, 9].

Zwei große Multicenterstudien mit identischem Design widmeten sich erneut dem Vergleich zweier Imatinib-Dosierungen. Verglichen wurden Tagesdosen von 400 und 800 mg Imatinib, bei Progress unter der geringeren Dosis war ein Cross-over in die Hochdosisgruppe vorgesehen [10, 11]. Eine Metaanalyse der gepoolten Daten beider Studien wurde bereits prospektiv geplant und liegt als vorläufige Publikation vor [12]. Die Ansprechraten zeigten sich in beiden Studien unabhängig von der Höhe der Tagesdosis und in etwa entsprechend den zuvor publizierten Daten. Bei 11 % der Patienten lag eine primäre Resistenz gegen Imatinib vor. Das Gesamtüberleben der beiden Therapiegruppen unterschied sich in beiden Studien nicht, auch die Metaanalyse zeigte (bei einem medianen Follow-up von 45 Monaten) für beide Tagesdosen ein identisches Gesamtüberleben von geschätzt 49 Monaten. Für das progressionsfreie Überleben ergab sich in der Metaanalyse ein kleiner, aber signifikanter Vorteil für die Hochdosisgruppe (23 vs. 19 Monate). Allerdings war die Rate schwerwiegender (Grad 3–4) Nebenwirkungen in beiden Studien in der Hochdosisgruppe signifikant höher.



O	N	Patienten mit Risiko [n]				
37	52	27	14	2		Wildtyp
47	58	29	12	0		Kit-ex9
135	248	207	120	33		Kit-ex11

Abb. 3. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen GIST bei Therapie mit Imatinib: Patienten mit einer Mutation im Exon 11 haben die beste, Patienten mit Mutation im Exon 9 die schlechteste Prognose [4]

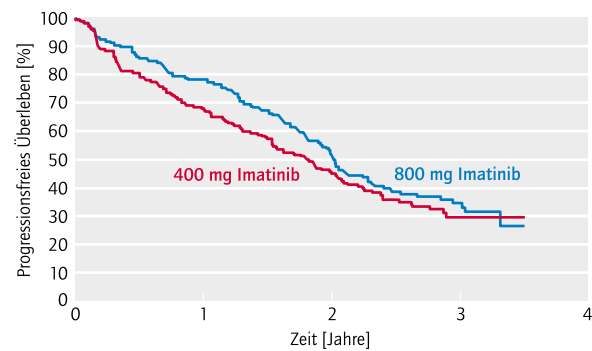
O = observed failures (Therapieversagen mit Tumorprogression); N = total number of cases

Interessanterweise traten toxische Effekte vor allem in den ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn auf. Eine Dosis-escalation auf 800 mg im Therapieverlauf wurde besser vertragen als ein Therapiebeginn mit dieser Dosis. Möglicherweise hängt dieser Effekt mit einer Erhöhung der Imatinib-Ausscheidung und damit niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen im Therapieverlauf zusammen [13].

Bei etwa 30 % der Patienten, die nach einem Progress unter der Gabe von 400 mg Imatinib in die Hochdosisgruppe wechselten, kam der Progress zum Stillstand. Das mediane progressionsfreie Überleben nach Cross-over betrug 3 bis 5 Monate. Etwa 20 % der Patienten aus der Cross-over-Gruppe waren nach einem Jahr noch ohne Krankheitsprogress [11, 14].

Die hohen Fallzahlen der Multicenterstudien ermöglichten eine Subgruppenanalyse des Therapieansprechens für die zugrunde liegenden Mutationen. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede. Das beste Ansprechen und damit die günstigste Prognose zeigten Tumoren mit einer Mutation im Exon 11 des KIT-Gens. Deutlich schlechter schnitten Patienten mit der (selteneren) Mutation im Exon 9 ab. GIST, bei denen keine KIT-Mutation nachweisbar ist, sprachen ebenfalls auf die Therapie an und liegen prognostisch zwischen den beiden zuvor erwähnten Gruppen (Abb. 3) [4, 12].

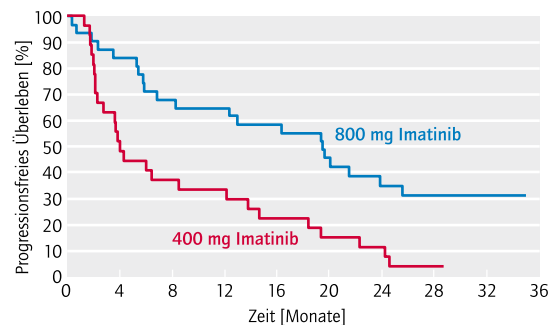
Auch das Ansprechen auf die initiale Tagesdosis (400 oder 800 mg Imatinib) unterschied sich zwischen den einzelnen Subgruppen. Nur GIST-Patienten mit Exon-9-Mutation zeigen unter einer Therapie mit 800 mg Imatinib ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben. Dies führte zu einer Reduktion des relativen Risikos von 61 % (Abb. 4 und 5). Möglicherweise ist also der oben beschriebene geringe Vorteil der Hochdosistherapie für das progressionsfreie Überleben auf diese Patientengruppe zurückzuführen. Signifikante Effekte auf das Gesamtüberleben konnten nicht nachgewiesen werden, allerdings zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung [4, 12].



O	N	Patienten mit Risiko [n]				Behandlung
116	181	121	69	12		400 mg Imatinib
120	196	153	83	23		800 mg Imatinib

Abb. 4. In einer bezüglich der zugrunde liegenden KIT-Mutationen unselektierten Patientengruppe bringt eine Tagesdosis von 800 mg Imatinib gegenüber einer Tagesdosis von 400 mg keine wesentliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens [4]

O = observed failures (Therapieversagen mit Tumorprogression); N = total number of cases



O	N	Patienten mit Risiko [n]								Behandlung
26	27	14	10	9	6	4	3	1	0	400 mg Imatinib
21	31	26	21	20	18	14	9	8	6	800 mg Imatinib

Abb. 5. Bei Patienten mit Mutation im Exon 9 zeigt sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine Therapie mit einer Tagesdosis von 800 mg Imatinib [4]

O = observed failures (Therapieversagen mit Tumorprogression); N = total number of cases

Der Frage der optimalen Dauer einer Therapie mit Imatinib widmete sich eine französische Studie. 58 Patienten mit gutem Ansprechen nach einer Therapiedauer von einem Jahr wurden zwischen einer Therapiefortsetzung und einer Therapiepause randomisiert. Von den 32 Patienten in der Therapiepause kam es bei 26 zu einem Progress nach median 6 Monaten. Bei 24 dieser Patienten konnte nach erneuter Gabe von Imatinib wieder eine Tumorkontrolle erreicht werden. Bei 8 von 26 Patienten im Therapiearm trat ein Progress auf, median nach 18 Monaten. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben und in der Lebensqualität fanden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Nach Absetzen von Imatinib muss also mit einem schnellen Krankheitsprogress gerechnet werden [15].

Therapieempfehlungen

Auf der Basis der oben geschilderten Datenlage lassen sich folgende Therapieempfehlungen geben: Patienten mit metastasierten oder nicht resektablen gastrointestinalen

Stromatumoren sollten mit Imatinib behandelt werden. Die Anfangsdosis beträgt 400 mg täglich, bei Patienten mit nachgewiesener Mutation im Exon 9 sollte mit einer Tagesdosis von 800 mg begonnen werden. Auch die seltenen Fälle KIT-negativer GIST sollten mit Imatinib behandelt werden. Eine Unterbrechung der Therapie kann nicht empfohlen werden [6].

Nebenwirkungen

Toxische Effekte einer Therapie mit Imatinib sind häufig, meist aber eher gering ausgeprägt. Toxizitäten von Grad 3 bis 4 treten bei 30 bis 40 % der mit einer Tagesdosis von 400 mg behandelten Patienten auf, bei einer Initialdosis von 800 mg/Tag muss mit 50 bis 60 % Grad-3/4-Toxizitäten gerechnet werden. Die höchste Toxizität wird in den ersten 8 Wochen nach Therapieeinleitung beobachtet, später lassen die Nebenwirkungen häufig wieder nach. Typische Nebenwirkungen sind Ödemneigung, Müdigkeit/Fatigue, Muskelkrämpfe, Hautausschläge und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz und Diarrhö. Ebenfalls häufig werden Blutbildveränderungen beobachtet, hierbei stehen Leukopenie und Anämie im Vordergrund. Erhöhte Leberenzym-Serumaktivitäten sind eine weitere häufige Nebenwirkung, in Einzelfällen traten auch schwerwiegende Leberschäden auf. Selten kam es unter der Therapie zu gastrointestinalen Blutungen, vor allem bei Patienten mit großen Tumoren [10, 11, 16].

Kriterien für das Therapieansprechen

Das Standardverfahren zur Evaluation des Therapieansprechens ist die Computertomographie (CT). Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt eine mögliche (jedoch weniger gut untersuchte) Alternative dar, insbesondere zur Beurteilung von Lebermetastasen. Die erste Verlaufskontrolle sollte nach 3 Monaten erfolgen, weitere Kontrollen alle 3 bis 6 Monate durchgeführt werden [5, 6]. In praktisch allen großen Therapiestudien erfolgte die Bewertung des Ansprechens gemäß den RECIST-Kriterien. Diese beurteilen Veränderungen des größten Tumordurchmessers im Therapieverlauf. Eine Größenreduktion um mehr als 30 % wird als Teilremission gewertet, eine Größenzunahme um mehr als 20 % als Progress [17, 18].

Diese Kriterien sind für die Verlaufsbeurteilung gastrointestinaler Stromatumoren unter einer Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren jedoch nur bedingt geeignet. So kommt es beispielsweise in den ersten Monaten einer erfolgreichen Therapie häufig sogar zu einer Größenzunahme der Läsionen. Diese hat ihre Ursache in Einblutungen oder einer myxoiden Degeneration des Tumors. Typisch für ein frühes Ansprechen ist vielmehr eine Dichteabnahme der Läsion in der Computertomographie im Sinn eines zystischen Umbaus. Im weiteren Verlauf nimmt dann auch die Größe der Läsion ab. Dieses, in der bisherigen Tumorthherapie so nicht bekannte Verhalten, führte in den klinischen Studien zu einer systematischen Unterschätzung des Therapieansprechens, insbesondere bei kurzem Follow-up [9].

Eine gute – jedoch nicht überall verfügbare – Kontrolle des Therapieansprechens gelingt mittels 18-Fluorodesoxyglucose(18-FDG)-PET (Positronenemissionstomographie). Hiermit lässt sich ein Ansprechen bereits 24 Stunden nach der

Therapieeinleitung dokumentieren. Unter Verwendung von Daten aus PET-Untersuchungen wurden neue CT-Kriterien entwickelt, in die neben dem Tumordurchmesser auch die Tumordichte (in Hounsfield-Einheiten) eingeht. Unter Anwendung dieser Kriterien zeigen sich fast doppelt so hohe Ansprechraten wie unter einer Auswertung nach RECIST. In einer ersten Evaluation korrelierte das Ansprechen nach diesen Kriterien (anders als bei der Auswertung nach den RECIST-Kriterien) gut mit der Zeit bis zur Progression und dem krankheitsspezifischen Überleben [17, 18].

Therapieoptionen bei Progress

Mit einer primären Resistenz gegenüber Imatinib (definiert als Progress in den ersten 6 Monaten einer Therapie) muss bei knapp über 10 % aller GIST-Patienten gerechnet werden. Hierbei kommt es meist zu einem Progress aller Tumormanifestationen (multifokaler Progress).

Eine sekundäre Resistenz, das heißt ein Progress nach initialem Therapieansprechen, tritt im Mittel etwa 2 Jahre nach der Therapieeinleitung auf [9–11]. Ursächlich hierfür sind sekundäre Mutationen der Tumorzellen, meist erneut im KIT-Gen [19]. Diese treten jeweils in einzelnen Tumorzellen auf und führen zu einer klonalen Expansion der resistenten Zellen. Die sekundäre Resistenz resultiert somit häufig in einem fokalen Progress, bei dem sich die Mehrzahl der Tumormanifestationen noch unter Kontrolle befindet. Das klassische radiologische Bild hierbei ist ein neu aufgetretener solider Prozess in einer zystischen Läsion („nodule within a mass“). Im klinischen Verlauf folgt auf einen fokalen Progress jedoch häufig schnell eine Resistenzentwicklung in weiteren Zellen und somit ein multifokaler Progress. Dennoch befindet sich auch in einer solchen Situation noch ein relevanter Anteil der Tumorzellen unter Kontrolle. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, dass es nach einer Therapiebeendigung bei radiologischem Progress häufig zu einer rapiden klinischen Verschlechterung kommt. Ein solches Vorgehen kann daher nicht empfohlen werden [6]. Vielmehr gilt es, mit einer Zweitlinientherapie sowohl die Imatinib-sensiblen als auch die Imatinib-resistenten Tumorzellen zu treffen. Hierfür existieren verschiedene Optionen.

Dosissteigerung von Imatinib

Bei einem Progress unter einer initialen Imatinib-Dosis von 400 mg empfiehlt sich eine Dosisescalation auf 800 mg/Tag. Wie oben ausgeführt, kann unter diesem Regime bei 30 % der Patienten mit einer erneuten Tumorkontrolle gerechnet werden [11, 14].

Zweitlinientherapie mit Sunitinib

Sunitinib (Abb. 6) ist ein oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor, der neben KIT und PDGFR-A auch mehrere andere für Tumorstrom und Angiogenese wichtige Signalwege blockiert. Nach ersten vielversprechenden Ergebnissen aus In-vitro-Untersuchungen und kleineren klinischen Studien wurde eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Multicenterstudie zur Wirkung von Sunitinib bei GIST nach Versagen (Progress unter Therapie oder Unverträglichkeit) von Imatinib durchgeführt. Eingeschlossen wurden 312 Pa-

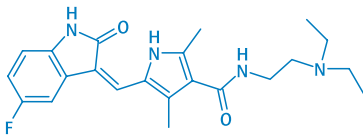


Abb. 6. Sunitinib

tienten, die im Verhältnis 2 : 1 Sunitinib oder Placebo erhielten. Ein Therapiezyklus bestand aus einer 4-wöchigen Therapiephase (Tagesdosis 50 mg) und einer 2-wöchigen Pause. Bei Progress unter Placebo-Gabe war ein Cross-over in die Therapiegruppe möglich. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Tumorprogress nach den RECIST-Kriterien. Die Studie wurde frühzeitig entblindet, nachdem sich in einer Interimsanalyse eine über 4-fach längere Zeit bis zur Tumorprogression gegenüber Placebo gezeigt hatte (Abb. 7). Ähnliche Daten ergaben sich für das progressionsfreie Überleben (24,1 Wochen vs. 6,0 Wochen). Auch das Gesamtüberleben war in der Therapiegruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe, das Hazard-Ratio betrug 0,49. Daten für das mediane Überleben liegen noch nicht vor [20].

Kritisch angemerkt werden muss, dass bei einer sekundären Resistenzentwicklung gegen Imatinib (wie oben ausgeführt) nach heutigem Wissen keine Therapiebeendigung ohne adäquate Anschlussbehandlung empfohlen werden kann. Demzufolge hätte die Testung von Sunitinib gegen eine fortgesetzte Imatinib-Therapie und nicht gegen Placebo erfolgen müssen – mit einem erwartbar geringeren Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die unerwünschten Wirkungen von Sunitinib ähneln denen von Imatinib, scheinen aber etwas ausgeprägter zu sein. Zudem treten auch einige von Imatinib nicht bekannte toxische Effekte auf. Häufig kommt es zu einer Hypothyreose, daher ist ein Monitoring der Schilddrüsenparameter und gegebenenfalls eine Substitutionstherapie obligat. Ebenfalls häufig tritt eine arterielle Hypertonie auf, die gegebenenfalls medikamentös eingestellt werden muss. Für die Patienten unangenehme Nebenwirkungen sind Stomatitis und Hand-Fuß-Syndrom, die bei je etwa 20 % der Patienten vorkommen. Bei Patienten, die aufgrund einer Imatinib-Unverträglichkeit Sunitinib erhalten, werden in der Regel keine erneuten Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet [20, 21].

Sunitinib ist seit Juli 2006 europaweit für die Zweitlinientherapie fortgeschrittener gastrointestinaler Stromatumoren zugelassen. Gemäß den Daten aus der Phase-III-Studie beträgt die empfohlene Dosierung 50 mg/Tag über 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause. In einer Phase-II-Studie zeigte ein alternatives Dosierungsschema von kontinuierlich 37,5 mg/Tag ein vergleichbares Wirkungs- und Toxizitätsprofil [22].

Lokaltherapie der metastasierten Erkrankung

Der oben beschriebene Pathomechanismus einer fokalen Resistenzentwicklung gegen Imatinib hat die Anwendung lokaler Maßnahmen bei der metastasierten Erkrankung beflügelt. Es liegt nahe, bei einem fokalen Progress den resistent gewordenen Zellklon zu eliminieren, sei es chirurgisch oder durch Verfahren wie die Radiofrequenzablation.

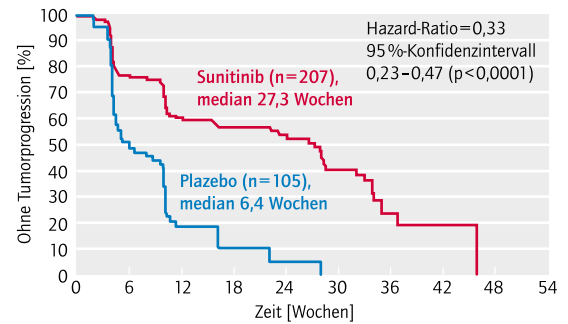


Abb. 7. Eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib führt gegenüber Placebo zu einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression [20]

Ebenso könnte man durch eine chirurgische Reduktion der Tumorlast die Anzahl der Zellen reduzieren, in denen eine sekundäre Resistenzentwicklung droht. Diese Überlegungen haben in den vergangenen Jahren zu einer Fülle unkontrollierter Studien geführt, in denen in verschiedenen Stadien der metastasierten Erkrankung ein chirurgisches oder lokal ablatives Vorgehen versucht wurde [beispielhaft 23]. Am besten schnitten in diesen Untersuchungen Patienten ab, bei denen unter bestehender Remission residuelle Metastasen entfernt wurden. Patienten mit fokalem Progress hatten nach einer Lokaltherapie eine schlechtere Prognose. Bei Patienten mit multifokalem Progress kam es postoperativ innerhalb von kürzester Zeit zum Rezidiv. Die gleichen prognostischen Unterschiede der genannten Subgruppen zeigen sich jedoch auch bei einem rein konservativen Vorgehen. Ob also bestimmte Patientengruppen tatsächlich von einer operativen Therapie der metastasierten Erkrankung profitieren, kann nur in randomisierten Studien gezeigt werden. Diese fehlen allerdings bis heute. Aufgrund der geschilderten Studienlage gibt es zur Lokaltherapie metastasierter GIST-Tumoren nur eine gesicherte Empfehlung: Sie ist bei einem multifokalen Progress nicht indiziert. Bei fokalem Progress sollte eine Lokaltherapie erwogen werden. Allerdings ist dies als alleinige Therapie nicht ausreichend, es sollte gleichzeitig eine Intensivierung der systemischen Therapie erfolgen. Eine Resektion residueller Metastasen kann erwogen werden, ist aber in ihrem Stellenwert nicht gesichert. Wichtig in allen Fällen eines operativen Vorgehens ist eine konsequente Fortführung der systemischen Therapie [5, 6].

Mögliche Optionen einer Drittlinientherapie

In Zukunft ist mit zahlreichen GIST-Patienten zu rechnen, deren Erkrankung auch unter einer Zweitlinientherapie mit Sunitinib progredient verläuft. Für diese Situation gibt es bisher keine zugelassenen Therapieoptionen. Allerdings werden neue Wirkstoffe in zahlreichen Studien untersucht, in die diese Patienten nach Möglichkeit eingebracht werden sollten.

Erste positive Ergebnisse aus kleineren Studien liegen für die in anderer Indikation bereits zugelassenen Kinase-Inhi-

bitoren Nilotinib (Tasigna®) und Sorafenib (Nexavar®) vor [24, 25]. Auch der bisher noch nicht zugelassene Kinase-Inhibitor Motesanib zeigte in einer Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse [26]. Als mögliches neues Wirkungsprinzip in der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren wird die Blockade von mTOR (mammalian target of rapamycin) erforscht. Inhibitoren von mTOR werden derzeit vor allem als Immunsuppressiva in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Der mTOR-Inhibitor Everolimus (Certican®) zeigte in einer Phase-I/II-Studie in Kombination mit Imatinib eine Aktivität bei Imatinib-refraktären Patienten [27]. Ebenfalls ein neues Prinzip ist die Inhibition des Hsp90-Chaperons. Der Hsp90-Antagonist IPI-504 zeigte als Monotherapie Erfolge bei Tyrosinkinase-Inhibitor-resistenten GIST [28]. Bei einer kompletten Beendigung der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren muss, wie oben ausgeführt, mit einem massiven Anstieg der Krankheitsaktivität gerechnet werden. Liegen keine Optionen für eine Drittlinientherapie vor, sollte daher die bisherige Therapie trotz des Progresses fortgeführt werden – Verträglichkeit und Patientenwunsch vorausgesetzt.

Neoadjuvante Therapie

Zur Frage einer neoadjuvanten Therapie gastrointestinaler Stromatumoren existieren bisher wenige Daten. Bei grenzwertig operablen Tumoren oder hohem Morbiditätsrisiko eines primär chirurgischen Vorgehens wird dennoch eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib empfohlen. Diese kann durch eine Größenreduktion des Tumors zu einer verbesserten Resektabilität oder zum Organerhalt führen (z. B. Sphinktererhalt bei rektalem GIST). Entscheidend bei diesem Vorgehen ist ein frühzeitiges und engmaschiges Monitoring des Therapieansprechens. Präferenziell sollte hierfür ein PET 2 bis 4 Wochen nach Therapieeinleitung eingesetzt werden. Bei Nachweis eines Ansprechens sollte die Therapie bis zum erwarteten maximalen Ansprechen fortgesetzt werden, in der Regel für 3 bis 6 Monate. Nicht empfohlen werden kann eine neoadjuvante Therapie beim primär gut resektablen GIST, hier sollte die sofortige Operation das Therapieziel sein. Für Patienten mit primär inoperablen GIST besteht eine klare Indikation zur Therapie mit Imatinib. Bei diesen Patienten sollte im Rahmen jedes Restagings erneut die Frage einer sekundären Resektabilität geklärt werden [5, 6].

Bei bestehender Indikation zur neoadjuvanten Therapie und Unverträglichkeit von Imatinib sollte die Therapie mit Sunitinib vorgenommen werden.

Adjuvante Therapie

Die komplette chirurgische Resektion ist, wie erwähnt, der wichtigste prognostische Faktor bei der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren und sollte primär angestrebt werden. Sie bleibt weiterhin der einzige kurative Therapieansatz. Dennoch kommt es bei mindestens 50 % der in kurativer Intention operierten Patienten zu einem Lokalrezidiv oder einer Metastasierung [5, 6]. Angesichts dieser Zahlen und der überzeugenden Wirksamkeit von Imatinib bei der metastasierten Erkrankung liegt es nahe, einen adjuvanten

Therapieansatz zu verfolgen. Lässt sich hierdurch eine Verringerung der Rezidivrate erzielen?

Zu dieser Frage liegen inzwischen die vorläufigen Ergebnisse einer großen amerikanischen Multicenterstudie vor. 708 Patienten wurden nach Resektion eines mindestens 3 cm durchmessenden GIST für ein Jahr mit 400 mg Imatinib oder Placebo behandelt, primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben. Nach einem Jahr war es bei 17 % der Patienten unter Placebo-Gabe zu einem Rezidiv gekommen, verglichen mit 3 % der Patienten unter Imatinib-Therapie. Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 67 %. In der Subgruppenanalyse zeigte sich vor allem bei Patienten mit großen Tumoren ab 6 cm Durchmesser ein Therapieeffekt. Die Studie wurde aufgrund dieser Daten geschlossen und entblindet. Allerdings kam es in der Verumgruppe zu einem deutlichen Anstieg der Rezidivrate nach etwa 1,5 Jahren, das heißt ein halbes Jahr nach Therapieende. Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht, dies kann aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraums auch nicht erwartet werden [29].

Vor dem Hintergrund dieser Daten sehen die aktuellen NCCN-Leitlinien (National comprehensive cancer network) sowohl ein abwartendes Verhalten als auch die Durchführung einer adjuvanten Therapie mit Imatinib als mögliche Optionen. Wird eine adjuvante Therapie durchgeführt, sollte die Dauer mindestens 12 Monate betragen, bei hohem Risiko für ein Rezidiv eventuell länger [6]. Derzeit werden weltweit mehrere große Studien zur adjuvanten Therapie durchgeführt, von denen eine Klärung der Effektivität und der optimalen Therapiedauer erwartet werden kann. Es bleibt kritisch anzumerken, dass eine Fähigkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren zu einer Tumoreradikation bisher nicht gezeigt werden konnte. Wünschenswert wären daher vor allem Daten zum Gesamtüberleben der Patienten unter einer adjuvanten Therapie [5].

Nach inkompletter Resektion (R1 oder R2) wird die Durchführung einer Therapie mit Imatinib empfohlen. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um einen adjuvanten Therapieansatz, vielmehr erfolgt das Regime gemäß den für die palliative Therapie geschilderten Grundsätzen [6].

Therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST) has been revolutionized during the last years by progress in molecular understanding of pathogenesis and the coming up of tyrosine kinase inhibitor therapy. In localized disease, complete surgical resection should be performed. This is the only curative approach. First line therapy of metastasized or inoperable GIST is imatinib. In case of progress, imatinib dosing is increased or sunitinib is used as second line therapy. Multimodal concepts comprise neoadjuvant and adjuvant therapy as well as local procedures in metastasized disease. Nevertheless the benefits of these methods have not yet been proven for the most part.

Keywords: GIST, gastrointestinal stromal tumor, tyrosine kinase inhibitor, imatinib, sunitinib

Literatur

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
2. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–6.

3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459–65.
4. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, Schlemmer M, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093–103.
5. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566–78.
6. The NCCN GUIDELINE Intra-abdominal sarcomas. Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 3.2007). © 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: <http://www.nccn.org>.
7. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421–3.
8. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
9. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620–5.
10. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–34.
11. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626–32.
12. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, Simes J, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 Part I. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10004.
13. Judson I, Ma P, Peng B, Verweij J, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. *EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:379–86.
14. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751–7.
15. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107–13.
16. Fachinformation Glivec®, Stand Dezember 2007.
17. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753–9.
18. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760–4.
19. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11:4182–90.
20. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
21. Fachinformation Sutent®, Stand Januar 2007.
22. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib malate (SU) compares favorably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 Part I. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10015.
23. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347–52.
24. Von Mehren M, Reichardt P, Casali PG, Blay J, et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib (IM) in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST) – Study update. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 Part I. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10023.
25. Nimeiri S, Maki RG, Kasza K, D'Adamo D, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2008: Abstract No 7.*
26. Yamada Y, Sawaki A, Nishida T, Komatsu Y, et al. Phase II study of motesanib diphosphate (AMG 706) in Japanese patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs) who developed progressive disease or relapsed while on imatinib mesylate. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2008: Abstract No 107.*
27. Van Oosterom A, Reichardt P, Blay J, Dumez H, et al. A phase I/II trial of the oral mTOR-inhibitor everolimus (E) and imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to IM: Study update. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2005. Part I of II. J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16S):9033.
28. Demetri GD, George S, Morgan JA, Wagner A, et al. Inhibition of the heat shock protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in metastatic GIST: Updated results of a phase I trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 Part I. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10024.
29. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 Part I. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):10079.

Antiangiogenese in der Tumorthherapie

Neuer Ansatz mit dem dualen Tyrosinkinase-Inhibitor Brivanib

Wolfram Dempke, München

Die Prozesse der Neovaskularisierung, ausgehend von bestehenden Blutgefäßen (Angiogenese), spielen eine wichtige Rolle sowohl für das Tumorwachstum als auch für die Metastasierung bei zahlreichen Tumoren. Die Tumorangiogenese stellt heute ein attraktives Target für die zielgerichtete Tumorthherapie dar, wobei das VEGF/VEGF-R-System (Vascular endothelial growth factor receptor) und das FGF/FGF-R-System (Fibroblast growth factor receptor) als Schlüsselfaktoren für die Neoangiogenese identifiziert werden konnten. Zwischenzeitlich sind eine Reihe von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen entwickelt worden, von denen einige bereits routinemäßig in der onkologischen Therapie eingesetzt werden. Obwohl das FGF/FGF-R-System synergistisch mit VEGF-Komponenten wirken kann, stehen bislang nur sehr wenige spezifische Inhibitoren der FGF-Rezeptoren zur Verfügung. Brivanib (BMS-582664) ist ein neuer oral verfügbarer und selektiver Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGF-R2 und FGF-R2, die beide eine entscheidende Rolle in der Tumor-Neoangiogenese spielen. Brivanib befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Entwicklung und hat bisher eine viel versprechende klinische Aktivität mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil gezeigt. Vor dem Hintergrund, dass VEGF-R2 mit Kollagen IV koexprimiert wird und durch VEGF-R2-Antagonisten depletiert werden kann, scheint Kollagen IV ein geeigneter Biomarker (Surrogat-Endpunkt) für die antiangiogenetische Aktivität von Brivanib zu sein. Das Potenzial dieses Biomarkers für Brivanib wird in den laufenden Studien untersucht.

Arzneimitteltherapie 2008;26:246–51.

Die Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese) ist von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese und Progression maligner Erkrankungen. Ab einer kritischen Größe von mehr als 2 mm³ reicht die Diffusion nicht mehr aus, um einen proliferierenden Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen. Bedingt durch den hypoxischen Zustand der Tumorzellen kommt es zur Initiierung der Blutgefäßneubildung. Der Tumor sezerniert dazu proangiogene Zytokine, die die Teilung von Endothelzellen und das Blutgefäßwachstum fördern.

Über die Blutgefäße findet auch die Verteilung von Tumorzellen im Körper und damit die Metastasierung statt. Diese Disseminierung von Tumorzellen bestimmt die Prognose des Patienten maßgeblich, denn mit wenigen Ausnahmen ist eine metastasierte Tumorerkrankung noch immer nicht heilbar [1].

Während der frühen Embryonalentwicklung entstehen die Blutgefäße zunächst durch Vaskulogenese, bei der sich die Endothelzellen aus Angioblasten differenzieren. Dadurch entsteht ein primitives vaskuläres Labyrinth, das sich durch Aussprossen von Endothelzellen (Angiogenese) vergrößert und zum Blutgefäßsystem des Kreislaufs entwickelt [2]. Erst danach differenzieren sich Lymphgefäße aus einer Subpopulation venöser Endothelzellen [3]. Im gesunden adulten Organismus bilden sich neue Blutgefäße ausschließlich während des Reproduktionszyklus der Frau.

Die drei wichtigsten Mechanismen der Blutgefäßneubildung sind:

1. Aussprossen bereits bestehender Gefäße (Angiogenese)
2. In-situ-Rekrutierung und Differenzierung von im Blut und Knochenmark zirkulierenden Endothelzellen und Endothelvorläuferzellen (Vaskulogenese)
3. Bildung neuer Lymphgefäße (Lymphangiogenese)

Für eine erfolgreiche Neoangiogenese sind zelluläre und molekulare Vorgänge entscheidend. Zur Bildung von reifen, funktionalen Blutgefäßen ist eine komplexe Interaktion zwischen Tumor-, Endothel- und gefäßwandbildenden glatten Muskelzellen erforderlich. Akzessorischen Stromazellen wie Monozyten und Fibroblasten kommt eine wichtige unterstützende Funktion zu. Die genannten Zellpopulationen kommunizieren über ein molekulares Netzwerk von Zytokinen und Rezeptoren.

Physiologische und pathologische angiogene Prozesse werden durch pro- und antiangiogene Faktoren gesteuert. Diese Balance wird zeitlich und räumlich strikt reguliert. Überwiegen die proangiogenen Einflüsse, kommt es zum „angiogenic switch“, und die Blutgefäßneubildung wird angeregt [4].

Wolfram Dempke, MD, PhD, Industriestraße 41, 81245 München,
E-Mail: wolfram.dempke@web.de

Tab. 1. Wichtige proangiogene Moleküle

Molekül	Funktion
VEGF-Zytokin-Familie	Angiogenese, Vaskulogenese, Gefäßpermeabilität, Leukozyten-Adhäsion
VEGF-R, Neuropilin-1 und -2	Übermittlung der proangiogenen und der provaskulogenen Signale an die Zielzellen
Angiopoietin-1, Tie-2	Gefäßstabilisierung
FGF und Rezeptoren	Endothel-Proliferation, Synergismus mit VEGF
Angiopoietin-2	Gefäßplastizität, Verstärkung des VEGF-Effekts (kann Angiopoietin-1 auch antagonisieren)
PDGF und Rezeptoren	Rekrutierung von glatten Muskelzellen
TGF- β und Rezeptoren, Endoglin	Stimulation der extrazellulären Matrix
Integrine	Adhäsion von Endothelzellen an die extrazelluläre Matrix
VE-Cadherin (CD144)	Endothelialer Zell-Zell-Kontakt
Ephrine	Regulation der Entstehung arterieller oder venöser Blutgefäße
Plasminogen-Aktivatoren, Matrix-Metalloproteinasen (MMP)	Destabilisierung und Remodellierung der extrazellulären Matrix

FGF: fibroblast growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; TGF: tumour growth factor; VEGF(-R): vascular endothelial growth factor (receptor)

Tab. 2. Wichtige antiangiogene Moleküle

Molekül	Funktion
Löslicher VEGF-R1 und lösliches Neuropilin-1	Regulation des verfügbaren VEGF
Thrombospondin-1 und -2	Inhibition der endothelialen Migration, der Adhäsion und des Überlebens
Endostatin (Kollagen-XIII-Fragment)	Inhibition der endothelialen Migration und des Überlebens
Tumstatin (Kollagen-IV-Fragment)	Inhibition der endothelialen Proteinbiosynthese
Plättchenfaktor 4	Inhibition der Bindung von bFGF und VEGF
Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases	Suppression pathologischer Angiogenese
Interferon alpha, beta und gamma, Interleukin(IL)-4, IL-12, IL-18	Inhibition der endothelialen Migration, Downregulierung von bFGF
Mapsin	Protease-Inhibitor

(b)FGF: (basic) fibroblast growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

Ein Prinzip der molekularen Onkologie besteht darin, durch zielgerichtete Therapeutika die vom Tumor gebildeten proangiogenen Substanzen zu antagonisieren. Es gibt eine Vielzahl von in der Literatur beschriebenen pro- und antiangiogenen Molekülen. Über die wichtigsten geben **Tabelle 1** und **Tabelle 2** einen Überblick.

Tab. 3. Familie der VEGF-Rezeptoren

Rezeptor-Klasse	Funktion
VEGF-R1	Modulation der Gefäßneubildung, bindet u. a. VEGF-A und VEGF-B
VEGF-R2	Wesentlicher Mediator der pathologischen Neoangiogenese, bindet vor allem VEGF-A
VEGF-R3	Lymphangiogenese, bindet VEGF-C und VEGF-D

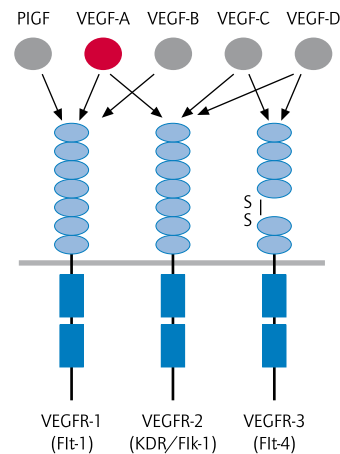


Abb. 1. Zytokine und Rezeptoren der VEGF-Familie
Erhöhte VEGF-A-Konzentrationen in der Zirkulation führen zu einer gesteigerten Mobilisierung von Endothelvorläuferzellen aus dem Knochenmark und ihrer verstärkten Rekrutierung zum Tumor.
PIGF: Placental growth factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor; Flt: Fms(fibromyalgia-syndrome)-like tyrosine kinase; KDR: kinase domain receptor; Flk: fetal liver kinase

Das VEGF-System

Die VEGF-Familie (Vascular endothelial growth factor) beinhaltet VEGF-A (VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E und Placental Growth Factor (PLGF). Diese Zytokine binden an die unterschiedlichen VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR, Flk-1) und VEGFR-3 (Flt-4) [5]. Neuropilin-1 und -2 fungieren dabei als Korezeptoren [8]. VEGF und PLGF spielen eine entscheidende Rolle sowohl bei der Angiogenese als auch bei der Vaskulogenese. VEGF bindet sowohl an VEGFR-1 als auch an VEGFR-2, während PLGF ausschließlich an VEGFR-1 bindet. VEGF-C und -D binden an VEGFR-2 und -3 und sind vor allem in die Lymphangiogenese involviert (**Tab. 3**).

Die VEGF-Familie und ihre Rezeptoren sind in **Abbildung 1** zusammenfassend dargestellt.

In In-vitro- und In-vivo-Studien wurde belegt, dass VEGF vor allem über VEGFR-2 die Teilung und Motilität von Endothelzellen sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen induziert. VEGF fördert außerdem die Gefäßpermeabilität und spielt eine wichtige Rolle bei der postnatalen Vaskulogenese. Erhöhte VEGF-Konzentrationen in der Zirkulation führen zu einer gesteigerten Mobilisierung von Endothelvorläuferzellen aus dem Knochenmark und ihrer verstärkten Rekrutierung zum Tumor.

Die Funktion von VEGFR-1 in der Regulation der Angiogenese ist viel komplexer. VEGFR-1 besitzt eine etwa 10fach niedrigere Rezeptor-Tyrosinkinaseaktivität als VEGFR-2. Die Affinität von VEGF zu VEGFR-1 hingegen ist um eine Größenordnung stärker als zu VEGFR-2 (10fach). Eine wichtige Funktion von VEGFR-1 besteht in der Regulation der zur Bindung an VEGFR-2 zur Verfügung stehenden Mengen an VEGF. VEGFR-1 kann also als „Decoy“-Rezeptor für VEGF eine inhibitorische Funktion haben [7].

Tab. 4. Übersicht der wichtigsten niedermolekularen VEGF-R-Inhibitoren

Substanz	Status	Target
Vatalanib	Phase III	VEGF-R1-3, PDGF-R β , c-kit
AE-941	Phase III	VEGF-VEGF-R-Bindung, MMP-2,9
AZD2171	Phase I/II	VEGF-R1-3, PDGF-R β , c-kit
CEP-7055	Phase I/II	VEGF-R1-3
CHIR258	Phase I/II	VEGF-R1-1, FGF-R1-3
CP-547632	Phase I/II	VEGF-R2
Pazopanib	Phase II	VEGF-R2, PDGF-R, c-kit
IMC-C1121b	Phase I/II	VEGF-R2
OSI-930	Phase I/II	VEGF-R, c-kit
Sunitinib (Sutent®)	Zugelassen	VEGF-R1-3, PDGF-R β , Flt-3, c-kit, Ret
Sorafenib (Nexavar®)	Zugelassen	VEGF-R1-3, PDGF-R β , Flt-3, Raf
ZK-CDK	Phase III	VEGF-R1-3, PDGF-R, CDKs
AG013736	Phase I/II	VEGF-R1-3, PDGF-R β , c-kit
AMG706	Phase II	VEGF-R1-2, PDGF-R β , c-kit
KRN-951	Phase I/II	VEGF-R1-3, PDGF-R β , c-kit
Brivanib (BMS-582664)	Phase III	VEGF-R2, FGF-R1-2
BMS-690514	Phase I	VEGF-R2, panHER, Flt-3
ZD6474	Phase I/II	VEGF-R2, EGF-R, Ret
BIBF-1120	Phase II	VEGF-R1-3, FGF-R1-3, PDGF-R
Axitinib	Phase II	VEGF-R1-3, PDGF-R β , c-kit
XL999	Phase I/II	FGF-R, VEGF-R, PDGF-R, Flt-3
PD173074	Phase I (geplant)	VEGF-R2, FGF-R1

Von den angiogenen Zytokinen sind VEGF-C und VEGF-D über ihren Rezeptor VEGF-R3 vor allem in die Lymphangiogenese involviert. In verschiedenen experimentellen und humanen Tumoren wurde ein Zusammenhang zwischen der Expression dieser Zytokine und der Lymphknotenmetastasierung gezeigt, so dass sich hieraus eine wichtige prognostische Bedeutung ableiten lässt. In einem experimentellen System konnte gezeigt werden, dass die Lymphangiogenese durch Abfangen von VEGF-C und -D mittels eines löslichen VEGF-R3 effektiv gehemmt werden kann [8]. Bei einer möglichen Translation dieses Ansatzes in die Tumorthherapie ist jedoch Vorsicht geboten: Da die Lymphgefäße eine wichtige Rolle bei der Senkung des interstitiellen Drucks spielen, der in Tumoren ohnehin erhöht ist, sind sie entscheidend an der effizienten Verteilung von Zytostatika im Tumor beteiligt.

Die oben beschriebenen theoretischen Grundlagen haben zur Entwicklung einer Reihe antiangiogenetisch wirksamer Medikamente geführt. Im klinischen Einsatz am weitesten entwickelt sind die VEGF-Inhibitoren. Die Wirkung von VEGF kann auf verschiedenen Ebenen gehemmt werden. Antikörper gegen lösliches VEGF (Bevacizumab [Avastin®]) führen zu einer Komplexbildung des löslichen Liganden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Verwendung von löslichen Rezeptoren, die gentechnisch durch Einföhrung eines Fc-Teils von Antikörpern verändert wurden, um die

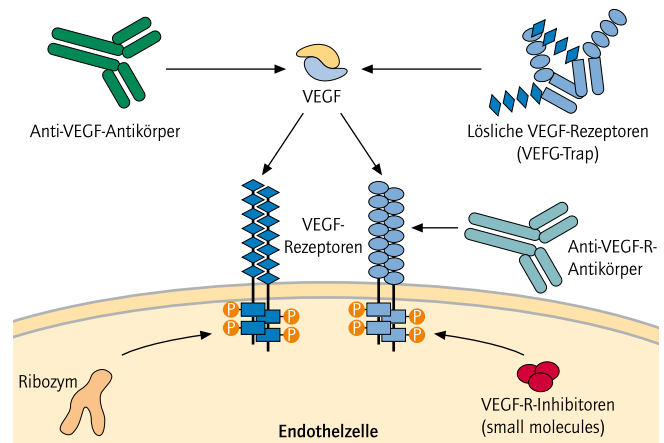


Abb. 2. Mögliche therapeutische Ansätze zur Blockierung der VEGF-Wirkung. Anti-VEGF-Antikörper und lösliche VEGF-Rezeptoren binden VEGF, Anti-VEGF-R-Antikörper binden an VEGF-Rezeptoren: Die Rezeptoraktivierung durch den Wachstumsfaktor wird verhindert.

VEGF-R-Inhibitoren wirken durch eine kompetitive Verdrängung von ATP an der intrazellulären Kinasedomäne der VEGF-Rezeptoren, die Signaltransduktion über die Rezeptoren wird unterbrochen.

Ribozyme sind katalytisch wirksame RNS-Moleküle, die spezifische mRNA enzymatisch degradieren können (Unterbrechung des Informationsflusses).

Halbwertszeit im Plasma zu erhöhen (sog. VEGF-Trap). Eine zunehmende Rolle spielt jedoch die kleinmolekulare Inhibition der Rezeptor-Tyrosinkinase (Tab. 4). Diese Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken durch eine kompetitive Verdrängung von ATP an der intrazellulären Kinasedomäne der VEGF-Rezeptoren (Abb. 2).

Das FGF-System

Zur FGF-Familie (Fibroblast growth factor) werden gegenwärtig etwa 23 strukturell ähnliche Proteine gerechnet, die eine wichtige Rolle für das Tumorstwachstum und die Angiogenese spielen. FGF-2 wird aufgrund seines basischen isoelektrischen Punkts als „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) bezeichnet (Molekularmasse: 14,8 kDa). FGF sind Heparin-bindende Moleküle, die mit geringer Affinität an heparansulfatierte Proteoglykane (HSPG) binden. HSPG sind sowohl in der Zellmembran als auch in der extrazellulären Matrix ubiquitär vorhanden und können FGF vor thermischer Denaturierung und Proteolyse schützen. Ferner erhöhen sie die FGF-Rezeptor-Affinität und modulieren die FGF-Bindung an den entsprechenden Rezeptor [9].

Um biologisch aktiv zu werden, binden FGF mit hoher Affinität an membranständige FGF-Rezeptoren, die zur Gruppe der Tyrosinkinase-Rezeptoren gehören. Bislang sind vier strukturell unterschiedliche FGF-Rezeptoren identifiziert worden (FGF-R1–4) [10]. Ihnen gemeinsam sind drei glykosylierte Immunglobulin-ähnliche Loops in der extrazellulären Domäne sowie die intrazellulär gelegene katalytische Tyrosinkinase-Domäne [11]. Ferner konnte gezeigt werden, dass alle vier Rezeptoren die Liganden FGF-1 und FGF-4 binden, während FGF-2 (bFGF) nur an FGF-R1 bis -3 bindet. Im Gegensatz dazu binden die Rezeptor-Subklassen R2 bis -4 die Liganden FGF-5, FGF-6 und FGF-7 [11].

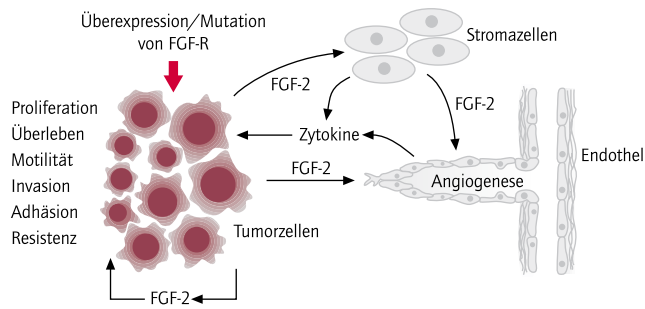


Abb. 3. Schematische Darstellung der Rolle des FGF-R/FGF-Systems in malignen Tumoren [mod. nach 12]

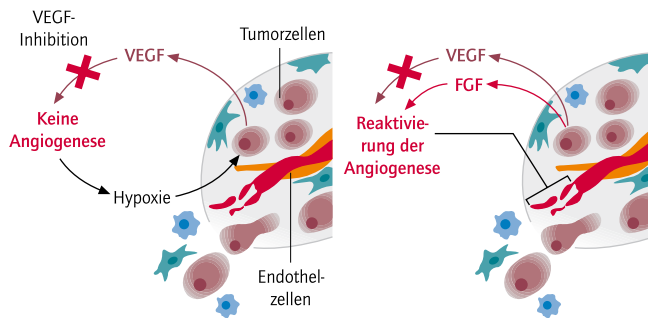


Abb. 4. Hemmung der Angiogenese durch die VEGF-Inhibition (links). Durch eine konsekutive FGF-Überexpression kann die Angiogenese-Blockade durchbrochen werden (rechts).

In experimentellen Systemen führt die Aktivierung von FGF-R1 und FGF-R2 durch FGF-2 (bFGF) zu einer Proliferation der Endothelzellen sowie zur Induktion eines pro-angiogenetischen Phänotyps [12]. Gleichzeitig triggert FGF-2 die PDGF-R α - und PDGF-R β -Expression auf Transkriptionsebene in den Endothelzellen [13]. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass in zahlreichen malignen Tumoren FGF-Rezeptoren überexprimiert und/oder mutiert sind und somit zum neoplastischen Phänotyp beitragen (z. B. FGF-R3/4-Amplifikation in bis zu 20 % der Mammakarzinome [11]). Neben soliden Tumoren spielt das FGF-System aber auch eine bedeutende Rolle bei hämatologischen Neoplasien (Leukämien, multiplem Myelom, myelodysplastischem Syndrom [MDS]). So hat FGF-2 (produziert von Tumorzellen) autokrine und parakrine Eigenschaften im Knochenmark und kann dadurch die Zytokin-Synthese von Stroma- und Endothelzellen stimulieren (Abb. 3).

Seit kurzem gilt als experimentell gesichert, dass das FGF-2- und das VEGF-System während der Angio-, Lymphangio- und Vaskulogenese interagieren („Cross Talk“). So induziert FGF-2 indirekt die Neovaskularisierung durch eine VEGF/VEGF-R-Aktivierung. Umgekehrt benötigt VEGF in vitro FGF-2, um sein angiogenetisches Potenzial zu entfalten, was die Vermutung nahelegt, dass beide Substanzen synergistisch agieren, und eine VEGF-Inhibition durch eine FGF-Überexpression überwunden werden kann (Übersicht in [14, 15], siehe auch Abb. 4).

Dieses Modell wird durch Xenograft-Studien unterstützt, in denen gezeigt werden konnte, dass in Tumoren, die gegen VEGF-(R)-Inhibitoren (Bevacizumab, SU6668, ZD6474) resistent wurden, durch eine zusätzliche FGF-R-Inhibition (Brivanib) eine Resensibilisierung induziert werden konnte (Mark Ayers, Princeton, persönliche Mitteilung). Der Voll-

ständigkeit halber sei noch erwähnt, dass eine Resistenz gegen antiangiogenetische Substanzen neben der FGF-Überexpression auch durch eine Hochregulierung der Matrix-Metalloproteinase 9 (fördert die VEGF-Sekretion), von SDF-1 (Stromal-cell-derived factor 1; rekrutiert Monozyten in die hypoxischen Tumoreareale) sowie von HIF-1 (hypoxia-induced factor 1; fördert die Neovaskularisierung durch die Rekrutierung von CD45-positiven Knochenmarkstammzellen in die hypoxischen Tumorregionen) bedingt sein kann. Zusammenfassend belegen die hier vorgestellten Grundlagen des FGF-Systems, dass der FGF-Rezeptor ein innovatives und attraktives Target in der Hämato-Onkologie darstellt. Im Gegensatz zu den zahlreichen entwickelten niedermolekularen Inhibitoren des VEGF-Rezeptors stehen für die FGF-Rezeptor-Inhibition gegenwärtig nur sehr wenige Moleküle zur Verfügung (CHIR258, PD173074, BIBF-1120, Brivanib; siehe auch Tab. 4). Von diesen Substanzen ist Brivanib (BMS-582664) in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten und soll daher nachfolgend hier näher beschrieben werden.

Brivanib: dualer Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor

Brivanib (BMS-582664, Bristol-Myers Squibb, New York, USA) (Abb. 5) ist ein niedermolekularer Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGF-R2 und FGF-R1,2 (Tab. 5).

Die Substanz (Prodrug) wird nach oraler Gabe schnell absorbiert und überwiegend durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) in den aktiven Metaboliten BMS-540215 umgewandelt. Brivanib selbst ist nach etwa einer Stunde im Plasma nicht mehr nachweisbar. Eine maximale Wirkstoff-Konzentration wird nach 0,75 bis 2 Stunden gefunden. Bei einer oralen Gabe von 800 mg täglich beträgt die Peak-Plasmakonzentration 15 μ M [16]. BMS-540215 zeigt im Tierversuch eine hohe Proteinbindung (52–97 %).

In zahlreichen präklinischen Tumor-Xenograftmodellen konnte durch Brivanib eine signifikante Wachstumshem-

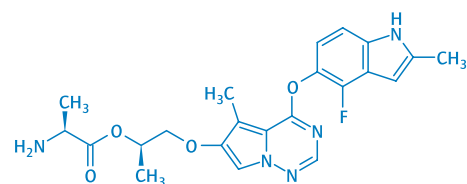


Abb. 5. Strukturformel von Brivanib (relative Molekülmasse: 441 Da)

Tab. 5. Inhibition von Rezeptor-Tyrosinkinasen durch BMS-540215 (wirksamer Metabolit von Brivanib) [Daten aus 14]

Tyrosinkinase	IC ₅₀ [nM] von BMS-540215
VEGF-R1	390
VEGF-R2	34
VEGF-R3	10
Fik-1	23
FGF-R1	148
FGF-R2	125
Tie-2	445

Tab. 6. Nebenwirkungsprofil von Brivanib (Daten aus vier Phase-I- und einer Phase-II-Studie)

Nebenwirkung (Grad I-II)	Häufigkeit
Müdigkeit	33–45 %
Anorexie	27–39 %
Diarrhöen	14–35 %
Nausea	14–65 %
Rash	6–24 %
Hypertonie	9–28 %
Emesis	9–41 %

mung bei einmal täglicher Gabe induziert werden. Eine Tumorregression fand sich jedoch nicht, und nach Ende der Brivanib-Gabe wurde ein erneutes Tumorwachstum beobachtet [14], was den Schluss nahelegt, dass ein Einsatz der Substanz entweder im adjuvanten Setting oder aber in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie sinnvoll sein könnte.

Brivanib: Phase-I-Daten

Brivanib ist zwischenzeitlich in einer Reihe von Phase-I-Studien untersucht worden [16, 17]. Die Substanz zeigte dabei ein akzeptables Nebenwirkungsspektrum (Tab. 6), und als maximal tolerierbare Dosierung für die weitere Phase-II-Testung wurden dabei 800 mg/Tag angegeben.

Zu erwähnen ist allerdings, dass es unter der Gabe von Brivanib in Einzelfällen zu thromboembolischen Komplikationen und Blutungen kommen kann. Dies ist allerdings auch für andere Inhibitoren des VEGF-Systems beschrieben worden [18] und dürfte ein generelles Charakteristikum der Anti-VEGF-Therapie darstellen. Als Ursache wird eine VEGF-R-Inhibitor-induzierte Obliteration der Kapillaren vermutet.

Im Rahmen des Phase-I-Programms ist Brivanib auch in Kombination mit anderen Substanzen evaluiert worden. So wurde in einer Untersuchung mit 18 Patienten (darunter 15 Patienten mit Kolorektalkarzinom) Brivanib (320–800 mg/Tag) in Kombination mit Cetuximab (initial 400 mg/m², dann 250 mg/m² wöchentlich) eingesetzt (mediane Therapiedauer 8 Wochen, Bereich 1–20 Wochen). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombination Brivanib/Cetuximab nicht zu einer Zunahme der Cetuximab-Toxizität führt [17].

Eine weitere Kombinationsstudie befindet sich gerade in Planung (Brivanib plus Placebo versus Brivanib plus Irinotecan/Cetuximab) [19].

Brivanib: Aktuelle Phase-II-Studien

Brivanib befindet sich zurzeit in Phase III der klinischen Entwicklung (bei hepatozellulärem Karzinom, Kolorektalkarzinom, geplant auch für Nierenzellkarzinom). Für das kolorektale Karzinom wird gegenwärtig eine Phase-I/II-Studie mit 40 Patienten durchgeführt, in der die Kombination FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) plus Brivanib versus FOLFOX plus Placebo geprüft wird, während beim hepatozellulären Karzinom (HCC) für zwei verschie-

dene Phase-II-Studien Patienten rekrutiert werden. Hier wird in einer seit Ende 2006 offenen einarmigen Studie Brivanib bei Patienten (n = 100) mit einem nichtresektablen und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HCC, die entweder bislang keine systemische Chemotherapie (oder maximal eine Anti-VEGF-Vortherapie) erhalten hatten, geprüft. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten [19]. Parallel dazu wird in einer zweiten randomisierten Phase-II-Studie beim HCC die Kombination Brivanib plus Placebo versus Brivanib plus Doxorubicin geprüft (n = 106). Die Ergebnisse dieser Studien stehen noch aus.

Die Kombination von Brivanib mit einer zytotoxischen Chemotherapie im Laufe der klinischen Entwicklung dürfte vor dem Hintergrund, dass im Xenograft-Modell durch Brivanib allein lediglich eine Wachstums hemmung, jedoch keine Tumorregression induziert wurde, bedeutsam sein. Dieser Ansatz wird auch durch In-vitro-Experimente gestützt, in denen gezeigt werden konnte, dass durch eine Inhibition des FGF/FGF-R-Systems eine Wirkungsverstärkung von Cisplatin induziert werden konnte [20].

Von den Ergebnissen dieser laufenden Phase-II-Studien wird dann das Konzept der weiteren Phase-III-Prüfung abhängen.

Unabhängig davon ist vor wenigen Wochen eine erste Phase-III-Studie aktiviert worden, in der die Kombination Brivanib plus Cetuximab mit Cetuximab allein beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom untersucht wird.

Brivanib: Biomarker

Bereits frühzeitig wurde im klinischen Entwicklungsprogramm für Brivanib versucht, das Ansprechen sowie den weiteren Verlauf der Therapie durch geeignete Parameter („Biomarker“) zu verfolgen. Dieses Konzept hat zum Ziel, geeignete Biomarker zu identifizieren und zu validieren, die dann Surrogat-Endpunkte in klinischen Studien mit Brivanib oder anderen Anti-VEGF-Therapien darstellen könnten. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf Kollagen IV (4A1) gerichtet. Kollagen IV, ein Bestandteil der Basalmembran in Tumoren, wird mit VEGF-R2 ko-exprimiert und kann durch VEGF-R2-Antagonisten depletiert werden [21]. Die Kollagen-IV-Bestimmung kann dabei sowohl im Gewebe (Immunhistochemie) als auch im peripheren Blut (ELISA) erfolgen.

In einer kürzlich publizierten Untersuchung [22] konnte im Nacktmausmodell gezeigt werden, dass die mRNS-Expression von Kollagen IV direkt mit dem Tumoransprechen unter der Therapie mit Brivanib korreliert.

Ein ähnlicher Rückgang der Kollagen-IV-Expression unter Brivanib-Therapie konnte in der gleichen Studie auch immunhistochemisch nachgewiesen werden. Diese ersten experimentellen Daten belegen, dass das Monitoring von Kollagen IV unter einer Brivanib-Therapie einen geeigneten Biomarker darstellen könnte, der eine Prädiktion der Brivanib-Wirkung erlaubt. Eine klinische Validierung dieses Ansatzes steht jedoch noch aus, allerdings werden gegenwärtig in den laufenden Brivanib-Studien Kollagen-IV-Messungen im peripheren Blut unter der Therapie durchgeführt, um die Rolle von Kollagen IV als Biomarker während einer antiangiogenetischen Therapie weiter aufzuhellen.

Brivanib, a novel dual VEGF-R2/bFGF-R inhibitor

The process of neo-vascularization from preexisting blood vessels (angiogenesis) plays a critical role in both, tumor growth and dissemination in multiple cancer types. Tumor angiogenesis appears therefore to be an attractive target for cancer treatment, and the VEGF/VEGF-R and the FGF/FGF-R systems have been identified as key factors for neo-angiogenesis. Several active compounds have been developed so far and some of them are already widely used in clinical protocols. However, currently only very few drugs are available to target the FGF receptor although the FGF/FGF-R system has been shown to act synergistically with VEGF. Brivanib (BMS-582664) is a novel orally available and selective receptor tyrosine kinase inhibitor that targets the key angiogenesis receptors VEGF-R2 and FGF-R2. The drug is currently under clinical evaluation (phase III) and has shown promising clinical activity and manageable side effects. Moreover, since VEGF-R2 is co-expressed with collagen IV and downregulated by VEGF-R2 antagonists, collagen IV may be a suitable biomarker (surrogate end point) for the anti-angiogenic activity of brivanib in clinical trials. The potential of such biomarkers for brivanib is currently addressed in the ongoing clinical studies.

Keywords: Brivanib, dual tyrosine kinase inhibitor, clinical development, biomarkers

Literatur

1. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27–31.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671–4.
3. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, Alitalo K. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol* 2004;25:387–95.
4. Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Roccaro AM, et al. The history of the angiogenic switch concept. *Leukemia* 2007;21:44–52.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–76.
6. Neufeld G, Kessler O, Herzog Y. The interaction of Neuropilin-1 and Neuropilin-2 with tyrosine-kinase receptors for VEGF. *Adv Exp Med Biol* 2002;515:81–90.
7. Meyer RD, Mohammadi M, Rahimi N. A single amino acid substitution in the activation loop defines the decoy characteristic of VEGFR-1/FLT-1. *J Biol Chem* 2006;281:867–75.
8. Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, Kubo H, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res* 2001;61:1786–90.
9. Tassi E, Wellstein A. The angiogenic switch molecule, secreted FGF-binding protein, an indicator of early stages of pancreatic and colorectal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2006;66:50–6.
10. Jaye M, Schlessinger J, Dionne C. FGF receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochem Biophys Acta* 1992;1135:185–99.
11. Blanckaert VD, Hebbbar M, Louchez MM, Vilain MO, et al. Basic fibroblast growth factor receptors and their prognostic value in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2939–47.
12. Ribatti D, Vacca A, Rusnati M, Presta M. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:327–34.
13. Nissen IJ, Cao R, Hedlund EM, Wang Z, et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *J Clin Invest* 2007;117:2766–77.
14. Bhide RS, Cai ZW, Zhang YZ, Qian L, et al. Discovery and preclinical studies of R-1-(4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-ol (BMS-540215), an in vitro active potent VEGFR-2 inhibitor. *J Med Chem* 2006;49:2143–6.
15. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005;8:299–309.
16. Jonker DJ, Rosen LS, Sawyer M, Wilding G, et al. A phase I study of BMS-582664 (brivanib alaninate), an oral dual inhibitor of VEGFR and FGFR tyrosine kinases, in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors: safety, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) findings. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):3559.
17. Garrett CR, Siu L, El-Khoueiry A, Marshal J, et al. A phase I study of BMS-582664 (brivanib alaninate), an oral dual inhibitor of VEGFR and FGFR tyrosine kinases, in combination with full-dose cetuximab in patients (pts) with advanced gastrointestinal malignancies (AGM) who failed prior therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):14018.
18. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2006;355:2542–50.
19. www.clinicaltrials.gov
20. Dupont E, Falardeau P, Mousa SA, Dimitriadou V, et al. Antiangiogenic and antimetastatic properties of neovastat (AE-941), an orally active extract derived from cartilage tissue. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:145–53.
21. Jubb AM, Oates AJ, Holden S, Koeppen H. Predicting benefit from antiangiogenic agents in malignancy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:626–35.
22. Ayers M, Fargnoli J, Lewin A, Wu Q, et al. Discovery and validation of biomarkers that respond to treatment with brivanib alaninate, a small-molecule VEGFR-2/FGFR-1 antagonist. *Cancer Res* 2007;67:6899–906.

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 2 – Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus?

Antje Timmer, Freiburg, und Bernd Richter, Düsseldorf

Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus?

In Übersichtsarbeiten sollen zuverlässig alle Studien, die zu einer bestimmten Fragestellung vorliegen und bestimmten Qualitätskriterien entsprechen, zusammengetragen und nach Möglichkeit zusammengefasst werden. Ein Ziel ist, dass das zusammengefasste Ergebnis „wahr“ (richtig, gültig, valide) ist.

Typische Phänomene, die die Validität einer Zusammenfassung von Studienergebnissen (Metaanalyse) beeinträchtigen können, sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Diese werden als Bias bezeichnet, das heißt als systematische Fehler, die in der Regel nicht nachträglich ausgleichbar sind – auch nicht mit ausgefeilten statistischen Methoden. Um die Validität einer systematischen Übersichtsarbeit abzuschätzen, gibt es bestimmte Gütekriterien (**Tab. 2**). Es ist beispielsweise wichtig, dass die Auswahl der Studien repräsentativ ist und dass vor einer Zusammenfassung die Qualität und Vergleichbarkeit der Studien beurteilt wurde.

Was ist eine gute Fragestellung für eine systematische Übersicht? Und warum ist das wichtig?

Eine systematische Übersichtsarbeit ist typischerweise auf eine (oder wenige) konkrete Interventionen für eine konkrete Indikation beschränkt. Eine Eselsbrücke, die als Hilfestellung für die vollständige Erfassung der Studienfragen dienen kann, ist PICO oder auch PIKE(T) (**Tab. 3**).

Bei Einzelstudien müssen in der Regel alle Kriterien genau festgelegt sein. Bei systematischen Übersichtsarbeiten

Tab. 1. Phänomene, die die Zuverlässigkeit einer Metaanalyse einschränken können

Stichwort	Erklärung	Folge für den „gepoolten“ Effekt
„Apples and Oranges“	Die Studien sind zu unterschiedlich (klinisch, methodisch, statistisch)	Das Ergebnis ist nicht interpretierbar
„Garbage in – garbage out“	Die Einzelstudien sind qualitativ minderwertig (unzuverlässig)	Das Ergebnis ist möglicherweise falsch
Publication bias	Studien mit nicht signifikanten oder wenig eindrucksvollen Ergebnissen wurden übersehen	Das Ergebnis überschätzt die Wirksamkeit der Intervention

kann dies etwas anders gehandhabt werden. Hier findet man im Titel häufig nur Indikation und Intervention. Es muss jedoch in der Erläuterung von Studienfrage und Einschlusskriterien zu allen Bestandteilen Stellung bezogen werden.

In Verbindung mit einer Eingrenzung auf möglichst hochwertige Studienformen (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studien) ist durch eine fokussierte Fragestellung eine vollständige Erfassung aller Studien zu einem bestimmten Thema realistischer. Vor allem aber trägt eine solche Fragestellung dazu bei, dass die Studien möglichst vergleichbar sind. Erst dadurch wird eine Metaanalyse, mit der dann die Fragestellung geklärt werden soll, sinnvoll.

Warum wird so viel Wert auf die Literatursuche gelegt und wo und wie wird gesucht?

An eine systematische Übersichtsarbeit wird üblicherweise der Anspruch gestellt, alle zur Fragestellung durchgeführten Studien, die den Einschlusskriterien entsprechen, abzubilden. Das kann als Serviceleistung verstanden werden – der Leser wird bedeutend

Tab. 2. Qualitätsmerkmale einer guten systematischen Übersichtsarbeit

Fokussierte Studienfrage
Vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien
Umfassende systematische Suche nach den Studien zur Studienfrage
Reproduzierbare Qualitätsbewertung der Studien
Untersuchung auf Heterogenität der Studien
Statistische Zusammenfassung (Metaanalyse) der Studienergebnisse, falls möglich

entlastet, da er nicht mehr selbst auf die Suche gehen muss, sondern sich in einem gewissen Maß darauf verlassen kann, dass ihm die komplette Literatur zu einer bestimmten Fragestellung präsentiert wird. Vor allem aber ist bekannt, dass einfach zu findende Studien keine repräsentative Auswahl aller Studien zu einem Thema bieten. Verlässt man sich beispielsweise

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Deutsches Cochrane Zentrum, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, E-Mail: timmer@cochrane.de

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Tab. 3. Bestandteile einer therapeutischen Studienfrage („PICO“, „PIKET“)

Kürzel 1	Kürzel 2	Erklärung
P	P	Population, Patienten (Indikation)
I	I	Intervention
C	K	Comparison, Kontrollintervention
O	E	Outcome, Endpunkt (Zielkriterium)
	T	Time, Zeit, Zeitraum (nicht immer erforderlich)

auf die Studien, die man sowieso „in der Schublade“ hat, kann es zu Verzerrungen kommen. Denkbar sind hier beispielsweise Publikationsbias (siehe dort) oder Sponsorbias, die das Gesamtergebnis zum Beispiel in Richtung einer gewünschten Wirkung verfälschen können.

Für systematische Übersichtsarbeiten werden üblicherweise verschiedene elektronische Datenbanken durchsucht, meist zumindestens Medline, Embase und die Cochrane Library. Darüber hinaus werden eventuell Internetseiten von Arzneimittelbehörden (insbesondere FDA [US-amerikanische Zulassungsbehörde] und EMA [europäische Zulassungsbehörde]) überprüft, Spezialregister genutzt, Experten und Hersteller nach Studien befragt und relevante Zeitschriften und Konferenzbände (Abstracts) durchsucht. Wie weit Review-Autoren hier gehen sollten, ist vom Einzelfall abhängig zu machen. Nicht immer ist eine sehr aufwendige Suche gerechtfertigt. Wichtig ist aber, dass die Suchstrategien (Suchwörter) und Quellen gut dokumentiert sind. So kann der Leser nachvollziehen, wie es zur Auswahl der Studien gekommen ist und wie wahrscheinlich es ist, dass relevante Studien übersehen wurden.

Was ist Publikationsbias?

Es ist ein inzwischen gut untersuchtes Phänomen, dass nicht nur die Relevanz der Fragestellung und die Güte der Methode, sondern unter anderem auch die Ergebnisse Einfluss darauf haben, ob, wie schnell und wie gut Studien publiziert werden. Beispielsweise geht es hierbei darum,

- welche Richtung ein Ergebnis hat (nützlich oder schädlich),

- ob statistische Signifikanz erzielt wurde,
- wie dramatisch (groß) ein Effekt ist, oder auch,
- ob das beobachtete Ergebnis dem erwünschten Ergebnis entsprach.

Das ist einerseits ein natürlicher Prozess, wenn man davon ausgeht, dass ein neues und beeindruckendes Ergebnis spannender zu lesen ist als fünf nachfolgende Wiederholungsstudien, die den Effekt dann nicht bestätigen konnten. Aussagen zum „wahren Effekt“ werden dadurch jedoch erheblich erschwert.

Wenn Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, publiziert zu werden, spricht man von Publikationsbias. In einem extremen Fall verschwinden möglicherweise 19 Studien mit uninteressanten, „negativen“ oder unerwünschten Ergebnissen „in der Schublade“ („file drawer problem“), während die eine Studie zum gleichen Thema, die als einzige ein positives Ergebnis zeigte, hochrangig publiziert wird. Auch die verspätete und weniger sichtbare Publikation, beispielsweise in einer nicht-englischen Sprache oder in einer nicht in Medline gelisteten Zeitschrift, hat einen ähnlichen Effekt: Studien mit „positiven“ Ergebnissen werden besser wahrgenommen. Zitationsbias, das heißt die vermehrte Zitierung dieser Studien in der Folge-literatur und die Doppelpublikationen besonders Aufsehen erregender Studien, verstärken das Problem weiter.

Wie kann man Publikationsbias untersuchen? Und was ist ein Funnelplot?

In erster Linie sollte sich der Leser fragen, wie wahrscheinlich es ist, dass Publikationsbias ein Problem ist, und welchen Effekt Publikationsbias gegebenenfalls hätte. Es gibt aber zudem verschiedene graphische und statistische Methoden, um nachzuprüfen, ob Publikationsbias in einer Metaanalyse problematisch war. Die bekannteste graphische Methode ist der Funnelplot (auf Deutsch: Trichtergraphik).

In dieser Graphik werden die Studienergebnisse gegen ein Maß der Studiengröße aufgetragen, beispielsweise das relative Risiko gegen den Kehrwert der Varianz (Abb. 1). Der Erwartungswert ist der Wert, den der Mittelwert der

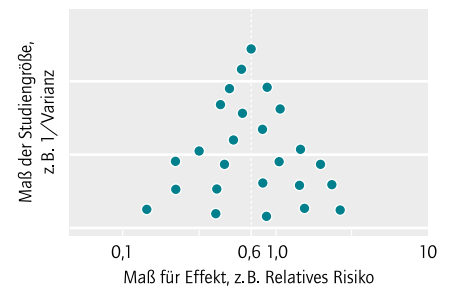


Abb. 1. Funnelplot, symmetrisch – kein Hinweis auf Publication/Small Study Bias
Kleinere Studien streuen weiter; mittlerer Effekt hier zum Beispiel 0,6

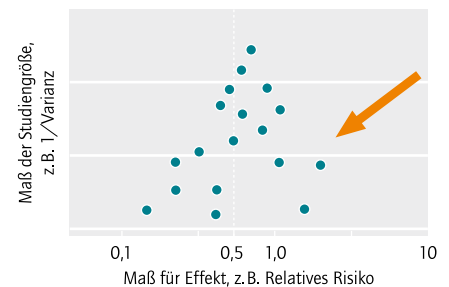


Abb. 2. Funnelplot, asymmetrisch – Hinweis auf Publication/Small Study Bias
Kleinere Studien mit einem Maß für den Effekt von etwa 1,0 und > 1 (Unwirksamkeit einer Maßnahme) fehlen (siehe Pfeil): Mittlerer Effekt wird größer (in diesem Beispiel bedeutet dies eine größere Reduktion des relativen Risikos mit einem Effektmaß, das deutlich kleiner 1 ist [vergleiche Abb. 1])

Ergebnisse annehmen würde, wenn die Studien unendlich häufig unter gleichen Bedingungen wiederholt würden. Je größer eine Studie ist, desto näher sollte ihr Ergebnis dem Erwartungswert kommen. Kleinere Studien würden dagegen zufallsbedingt weiter um den Erwartungswert streuen. In einer idealen Welt ergeben damit die Studieneffekte gegen die Studiengröße aufgetragen, einen symmetrischen Kegel (umgekehrten Trichter) – unten größere Streuung, nach oben hin liegen die Effekte dann immer näher zusammen. Eine Linie durch den gepoolten Effekt sollte in der Mitte des Trichters liegen und dem Erwartungswert möglichst gut entsprechen. Publikationsbias ist ein besonderes Problem bei kleineren Studien. Die Anzahl kleinerer Studien ist meist größer, sie zeigen aber häufiger nicht statistisch signifikante Ergebnisse und verschwinden auch eher „in der Schublade“, da sie mit weniger Aufwand produziert wurden. Diese Studien finden

sich in einer Trichtergraphik im unteren, breiteren Teil. Ist dieser Teil unsymmetrisch, das heißt, befinden sich auf der der Wirksamkeit abgewandten Seite der Trichterbasis weniger Studien als auf der Gegenseite, bedeutet dies, dass der Verdacht auf Publikationsbias besteht (Abb. 2). Der gepoolte Effekt wird sich damit vom Erwartungswert entfernen, die Wirksamkeit wird überschätzt.

Es gibt noch andere Probleme, die zu asymmetrischen Funnelplots im Bereich der kleinen Studien führen, so dass man allgemeiner inzwischen auch von Small Study Bias spricht. Beim Funnelplot wie auch bei den verschiedenen statistischen Tests auf Publikationsbias oder Small Study Bias kann problematisch sein, dass sie nur bei ausreichend großen Metaanalysen sinnvolle Ergebnisse liefern. Als Daumenregel kann man sich merken, dass man bei Reviews mit weniger als zehn eingeschlossenen Studien – und das betrifft die Mehrheit der Reviews – ohne diese Methoden auskommen muss.

Warum ist die Beurteilung der Studienqualität der Einzelstudien wichtig?

Gelegentlich wird an uns der Wunsch herangetragen, für eine bestimmte Fragestellung eine Metaanalyse zu machen, da es zu diesem Thema keine vernünftigen Studien gäbe. Leider ist es aber so, dass in einer solchen Situation dann auch keine vernünftige Metaanalyse möglich ist. Hier greift das Garbage-in-Garbage-out-Prinzip: Eine Metaanalyse ist immer nur so gut wie die in sie eingeschlossenen Studien. Anders ausgedrückt: Falsche Ergebnisse werden durch Zusammenfassung nicht „richtiger“. Vielmehr besteht die Gefahr, dass durch die gegenüber den Einzelstudien erhöhte Fallzahl eine Genauigkeit entsteht, die das eigentlich falsche Ergebnis glaubhafter erscheinen lässt als gerechtfertigt. So ergibt sich ein kleineres Konfidenzintervall als Hinweis auf größere Präzision (genauere Schätzung). Es kann dadurch auch zur Annahme einer statistischen Signifikanz (z. B. $p < 0,05$) kommen, die bei den Einzelstudien aufgrund kleinerer Fallzahlen nicht nachweisbar war – trotzdem sind die Ergebnisse aber falsch. Den Unterschied zwischen der Präzision (p-Wert, Konfidenzinter-

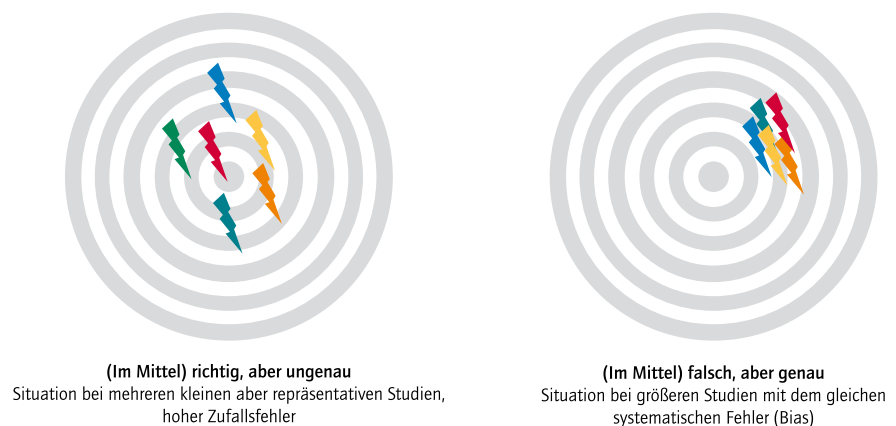


Abb. 3. Schießscheibengleichnis: Richtigkeit und Präzision (Genauigkeit)

vall) und der Richtigkeit (Richtung und Größe) eines relativen Effekts kann man sich gut an einer Schießscheibe klar machen (Abb. 3).

Gute systematische Übersichtsarbeiten liefern eine Beurteilung des Biasrisikos und der Qualität aller Einzelstudien, und zwar nach nachvollziehbaren Kriterien. Damit soll abgeschätzt werden können, wie zuverlässig die Ergebnisse der Einzelstudien sind.

Wie wird die Qualität der Einzelstudien beurteilt?

Zur Beurteilung des Biasrisikos der Einzelstudie sollten genaue Kriterien aufgestellt worden sein, die am besten durch mehrere unabhängige Untersucher beurteilt werden. Typische Qualitätskriterien einer Therapiestudie sind in Tabelle 4 vorgestellt.

Andere Kriterien können, je nach Studienfrage, hinzukommen.

Es gibt Qualitätsscores, die verschiedene Aspekte zusammenfassen (summierbar). Der bekannteste davon ist der Jadad-Score, der in fünf Punkten die Aspekte Randomisierung, Verblindung und Erfassung von Ausfällen bewertet [1]. Letztendlich ist jedoch entscheidender, wie wahrscheinlich das Fehlen bestimmter Qualitätsmerkmale zur Verzerrung von Ergebnissen führen kann. So ist eine fehlende Verblindung bei Studien mit dem Zielkriterium Sterblichkeit sicher weniger problematisch, als wenn es um Schmerzempfindung oder Behandlungszufriedenheit geht. Als weiteres Beispiel ist eine fehlende Berücksichtigung von Ausfällen bei Studien mit sehr wenigen Ausfä-

len möglicherweise eher mit validen Ergebnissen zu vereinbaren als eine Intention-to-treat (ITT)-Analyse bei sehr hohen und zwischen den Gruppen verschiedenen Ausfällen. Auch hier gilt also, dass die Anwendung von methodischen Hilfsmitteln – wie einem Summationsscore – nicht die eigene kritische Beurteilung ersetzt.

Was passiert, wenn die Einzelstudien von schlechter oder unterschiedlicher Qualität sind?

Die Strategien für die Qualitätsbewertung sollten vor Durchführung der Analysen festgelegt sein. Das Ziel muss sein, eine Verzerrung der zusammengefassten Ergebnisse durch nicht valide Einzelstudien zu verhindern. Es kann dafür bereits in den Einschlusskriterien Vorsorge getroffen werden. Ist beispielsweise eine Randomisierung und Verblindung möglich und erforderlich, um überhaupt zu validen Ergebnissen zu kommen, sollten primär nur randomisierte doppelblinde Studien ausgewählt worden sein. Nicht immer ist dies jedoch klar, auch liegen nicht immer viele Studien vor, die diese Kriterien erfüllen. Häufig möchte man daher nicht auf Informationen aus weniger validen Studien verzichten.

Sinnvoll und üblich sind dann so genannte Sensitivitätsanalysen. Dabei vergleicht man die gepoolten, also zusammengefassten Ergebnisse aller Studien mit dem Ergebnis von Analysen, aus der die fragwürdigen Studien ausgeschlossen wurden. Dies kann man für verschiedene Aspekte durchführen, um beispielsweise die Effekte mangelnder Verblindung, unklarer Verdeckung der Zuordnung oder auch

Tab. 4. Qualitätskriterien zur Beurteilung der Einzelstudien (Therapiestudien)

Randomisierung	Zufällige Zuordnung, „echt“ (z. B. computergenerierte Zufallszahlen) besser als „quasi“ oder „pseudo“ (z. B. Zuordnung nach Wochentag oder Patientenidentifikationsnummer)
Verdeckte Zuordnung	Die Zuordnung zur Studiengruppe ist – auch bei unverblindeten Studien! – für Patient und Studienarzt unvorhersehbar (Beispiel: eine zentrale Einheit, die nicht mit der direkten Studiendurchführung betraut ist, verknüpft die Randomisierungssequenz mit einem zu behandelnden Individuum)
Verblindung	Verblindet werden können z. B. je nach Studienfrage Patient, Arzt, Auswerter (Radiologe, Mikrobiologe ...), Statistiker, Pflegepersonal, Angehörige ...
Berücksichtigung aller eingeschlossenen Patienten	Alle Studienausfälle sollten nach Stadium der Studie, Zahl und Ausfallgrund dokumentiert sein. Auch Studienausfälle müssen in der Analyse berücksichtigt werden (siehe Intention-to-treat-Analyse [ITT])
Intention-to-treat-Analyse (ITT)	Alle Patienten werden so berücksichtigt, wie sie randomisiert wurden, z. B. unabhängig davon, ob sie die Prüfmedikation wirklich eingenommen haben oder nicht

insgesamt der als schlechter beurteilten Studien zu untersuchen. Somit kann in Sensitivitätsanalysen untersucht werden, ob das Ergebnis einer Metaanalyse robust ist gegenüber einer Variation verschiedener, die Validität potenziell beeinträchtigender Parameter.

Denkbar ist auch, einen Mindeststandard zu fordern, unter dem Studien, auch wenn sie ansonsten die Einschlusskriterien erfüllen, nicht in eine Metaanalyse einfließen. So würde man etwa Studien mit einem hohen Risiko für Verzerrung (high risk of bias) ausschließen.

In früheren Metaanalysen wurde gelegentlich ein Faktor eingeführt, der zu einer unterschiedlichen Gewichtung der Einzelstudien in Abhängigkeit ihrer Qualität führte. Hochwertige Studien bekamen dadurch im Vergleich zu minderwertigen Studien mehr Gewicht in der Zusammenfassung. Dieses Verfahren wird inzwischen nicht mehr angewendet. Der Grund dafür ist unter anderem, dass sich die Qualitätsscores als unzuverlässig und die daraus resultierenden Gewichtungen damit als willkürlich erwiesen haben.

Wie wird beurteilt, ob die Studien ausreichend ähnlich sind, um eine Zusammenfassung zu rechtfertigen?

Diese Frage ist zunächst im Wesentlichen eine inhaltliche. Schon bei der Formulierung der Fragestellung muss erwogen werden, wo eine Zusammenfassung sinnvoll ist und wo nicht. Wenn ein Medikament beispielsweise bei der Divertikulitis anders wirkt als bei der Colitis ulcerosa, ist es unsinnig, Studien mit Patienten mit Divertikulitis und Studien mit Patienten mit Colitis ulcerosa zusammenzufassen, auch wenn es sich um das gleiche Medikament handelt. Die gleichen Überlegungen gelten für die Entscheidung, wie genau die Intervention einschließlich Dosierung und Applikationsform, Vergleichsintervention, Zielkriterien und Studiendauer zwischen den Studien jeweils übereinstimmen sollte.

Nicht immer ist jedoch genau vorher abzuschätzen oder bekannt, ob und welche Unterschiede für die Aussage von Bedeutung sind. In diesem Fall kann man eine Metaanalyse auch dafür nutzen, solche Unterschiede herauszuarbeiten. Wir werden hierauf in

der nächsten Folge dieser Serie noch weiter eingehen.

Welche Rolle spielt die „Berichterstattung“?

Die Qualität des Berichts spielt natürlich eine große Rolle, wenn es darum geht, eine Übersichtsarbeit zu beurteilen. Es kann manchmal schwierig sein zu entscheiden, ob etwas, wie etwa die unabhängige Qualitätsbeurteilung, nicht gemacht wurde oder nur nicht berichtet wurde. Daher wurden Standards entwickelt, die festlegen, zu welchen Details Informationen erforderlich sind. Aktuell wird das „QUOROM“-Statement (Quality of reporting of meta-analyses) dafür von vielen Zeitschriften als verbindliche Checkliste verwendet [2]. Es wird zurzeit überarbeitet und voraussichtlich in Kürze unter dem Namen „PRISMA“ neu erscheinen. Solche Publikationsstandards sind auch für andere Studienformen erhältlich und können beispielsweise im Internet unter <http://www.equator-network.org> eingesehen werden.

Wie werden die Ergebnisse der Studien zusammengefasst?

Auf die noch ausstehenden Gütekriterien – angemessene Zusammenfassung der Einzelstudienresultate und Untersuchung von Heterogenität – werden wir in der nächsten Folge dieser Kurzserie eingehen.

Literatur

1. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
2. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896–900.

Klinische Studien

Alzheimer-Demenz

Acetylsalicylsäure nicht wirksam

Die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure kann die Progression einer Alzheimer-Demenz nicht aufhalten. Die Gabe von Acetylsalicylsäure führt zu vermehrten Blutungskomplikationen.

Die häufigste Ursache einer Demenz im Alter ist die degenerative Alzheimer-Demenz.

In der Zwischenzeit stellte sich heraus, dass auch vaskuläre Faktoren beim Fortschreiten der Alzheimer-Demenz eine wichtige Rolle spielen. So sind beispielsweise typische vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterolämie und Diabetes mellitus als Prädiktoren für einen schlechteren Verlauf bei Alzheimer-Erkrankungen identifiziert worden. Eine Arbeitsgruppe aus England wollte daher untersuchen, ob die Gabe von Acetylsalicylsäure das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann.

Studiendesign und -ergebnis

In die randomisierte offene Studie wurden 310 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung eingeschlossen, die noch nicht im Pflegeheim betreut wurden. 156 Patienten erhielten 75 mg Acetylsalicylsäure (ASS), 154 wurden nicht mit ASS behandelt.

Der primäre Endpunkt umfasste das Ausmaß kognitiver Einschränkungen, gemessen mit der Mini-Mental-State-Examination-Skala (MMSE), und die funktionellen Fähigkeiten, gemessen mit der Bristol-Activities-of Daily-Living-Skala (BADLS).

Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zu einer notwendigen Unterbringung in einem Pflegeheim, fortschreitende Behinderungen, Verhaltensstörungen und Pflegeaufwand.

Die Patienten wurden alle 12 Wochen im ersten Jahr nachuntersucht und später einmal jährlich. Die Gesamtdauer der Studie betrug 3 Jahre. Das mittlere Alter der Patienten war 75 Jahre. 156 Patienten hatten eine leichte Alzheimer-Erkrankung, 154 eine mittel-

schwere und 18 Patienten hatten zusätzlich eine vaskuläre Demenz.

Für keinen der Endpunkte ergab sich nach 3 Jahren ein Unterschied zwischen den Patienten, die ASS einnahmen, und den Patienten, die keine ASS erhielten.

13 Patienten (8 %) in der ASS-Gruppe und 2 Patienten (1 %) der Kontrollgruppe hatten eine Blutungskomplikation, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte (relatives Risiko 4,4; 95%-Konfidenzintervall 1,5–12,8, $p = 0,007$). 3 der Patienten (2 %) in der ASS-Gruppe hatten tödliche intrazerebrale Blutungen.

Kommentar

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine Subgruppe einer früher durchgeführten großen Studie zum Einsatz von Donepezil bei der Alzheimer-Demenz.

Auf den ersten Blick implizieren die Ergebnisse dieser Studie, dass

die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit Alzheimer-Demenz keine Wirkung hat und sogar zu vermehrten Blutungskomplikationen führt. Hier muss aber kritisch angemerkt werden, dass die Zahl der Patienten viel zu gering war, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. So sind beispielsweise für Studien zur Schlaganfallprävention bei stattgehabter zerebraler Ischämie Patientenzahlen von über 5000 notwendig, um einen Behandlungseffekt zu sehen. Valid ist allerdings die Beobachtung, dass es bei der Einnahme von ASS zu vermehrten Blutungskomplikationen kommt. Dies macht es auch sehr unwahrscheinlich, dass eine weitere und deutlich größere Studie mit ASS bei Patienten mit Alzheimer-Demenz durchgeführt werden wird, obwohl eine solche Studie bei Patienten mit vaskulärer Demenz oder Mischdemenz wünschenswert wäre.

Quelle

AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41–9.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Parkinson-Krankheit

Pergolid und Herzklappenschädigungen

Eine Fall-Kontroll-Studie und eine größere Metaanalyse zeigen, dass es einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit dem Dopaminagonisten Pergolid und Herzklappenschäden bei Parkinson-Krankheit gibt.

Pergolid (z. B. Parkotil®) ist ein Ergotamin-Derivat und wirkt als direkter Dopaminagonist in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung und des Restless-Leg-Syndroms. Pergolid kann Lungenfibrosen, Pleurafibrosen und

Retroperitonealfibrosen erzeugen, wie dies auch für andere Ergotamin-Derivate bekannt ist. Es gibt bereits einige Fall-Kontroll-Studien, deren Ergebnisse nahe legen, dass Pergolid in der Behandlung der Parkinson-Krank-

heit dosisabhängig zu Veränderungen an Herzklappen mit Regurgitationen führen kann. Die französischen Autoren berichten in der vorliegenden Publikation von einer Fall-Kontroll-Studie und einer Metaanalyse, um diesen Zusammenhang zu belegen.

Studiendesign

In die Studie wurden 96 Patienten mit Parkinson-Krankheit aufgenommen, die länger als 3 Monate mit Pergolid behandelt worden waren. In die Vergleichsgruppe wurden 50 Patienten mit Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die weder Pergolid noch Cabergolin (Cabaseril®) erhielten. Bei allen Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch Kardiologen, denen die Behandlung der Patienten nicht bekannt war. Primärer Endpunkt war eine mittelschwere bis schwere Regurgitation als Zeichen einer Klappenschädigung an mindestens einer Herzklappe.

Ergebnis

Herzklappenveränderungen fanden sich bei 15 Patienten (17,4 %) in der Pergolid-Gruppe und bei 2 Patienten (4,3 %) in der Kontrollgruppe (Odds-Ratio [OR] 4,75; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,02–22,1; $p=0,03$). Die Herz-

klappenveränderungen waren mit der kumulativen Pergolid-Dosis assoziiert.

Metaanalyse

In die Metaanalyse wurden auf der Basis einer PubMed-Recherche für den Zeitraum 1. Januar 1966 bis 1. April 2007 sieben Studien aufgenommen. Insgesamt wurden in den Studien 394 Patienten mit Pergolid und 280 Patienten nicht mit Ergotamin-Derivaten behandelt.

Zwischen diesen beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied bei mittel bis schwer ausgeprägten Regurgitationen gezeigt werden (OR 3,1; 95%-KI 1,7–5,6; $p<0,001$). Das Risiko von Herzklappenveränderungen war mit der kumulativen Pergolid-Dosis assoziiert. In der Metaanalyse betrugen die kumulativen Pergolid-Dosierungen 1400 mg bis 5254 mg. Die mittlere Behandlungsdauer lag zwischen 18 und 63 Monaten.

Kommentar

Sowohl die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie als auch die der Metaanalyse von insgesamt sieben Studien belegen mit eindeutiger statistischer Signifikanz den Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit dem Dopa-

minagonisten Pergolid und dem Auftreten von Herzklappenveränderungen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. Damit ist ein kausaler Zusammenhang sehr wahrscheinlich, zumal es Einzelfallberichte gibt, nach denen diese Herzklappenveränderungen reversibel sind, wenn Pergolid und Cabergolin abgesetzt werden und die Behandlung mit Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Ropinirol fortgesetzt wird. Die Ergebnisse sollten Anlass sein, bei Parkinson-Patienten, die mit Pergolid behandelt werden, mindestens einmal im Jahr eine Echokardiographie durchzuführen. Auch vor Behandlungsbeginn sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden. Grundsätzlich sind Dopaminagonisten, bei denen es sich *nicht* um Ergotamin-Derivate handelt, vorzuziehen.

Quelle

Corvol JC, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. Arch Neurol 2007;64:1721–6.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

— Bücherforum —

Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Von Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth, Monika Schäfer-Korting. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. XXVI, 1243 Seiten, 360 Abbildungen, 264 Tabellen. Gebunden. 68,50 Euro.

Der „Mutschler“ ist ein Standardwerk eines Pharmakologie- und Toxikologielehrbuchs. Vor nun fast vier Jahrzehnten entstand die erste Auflage. Seither zeichnet sich der „Mutschler“ stets dadurch aus, dass er pharmakologisches Wissen auf dem neuesten Stand vermittelt. Inzwischen sind auch hilfreiche Kapitel zur Einführung in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie hinzugekommen. Neu in der 9. Auflage

sind Therapieempfehlungen auf Basis der Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, die ein Einordnen der verschiedenen theoretischen pharmakologischen Möglichkeiten in die Praxis erleichtern.

Der „Mutschler“ besticht durch seine konsequente und logische Struktur und die übersichtliche Darstellung. Wo immer möglich, werden verschiedene Wirkstoffe aus einer Gruppe in Tabellenform gegenübergestellt, so dass ein Vergleich beispielsweise der pharmakokinetischen Daten oder auch der Strukturformeln möglich ist. Zum besseren Verständnis komplexer Wirkungsmechanismen tragen zahlreiche gut gestaltete Grafiken bei, die Sprache ist immer verständlich und exakt.

Hervorzuheben ist außerdem das sehr mühevoll bearbeitete und ausführ-



liche Sachregister – es erhöht den Wert des Buchs als Nachschlagewerk für Studium und Beruf immens.

Bettina Martini,
Legau

Aus Forschung & Entwicklung

Multiple Sklerose

Reduktion der Entzündungsherde durch oralen Fumarsäureester BG-12

Fumarsäureester werden bereits seit fast 15 Jahren in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Nun wurde die Wirksamkeit des Fumarsäuredimethylesters BG-12 bei Patienten mit einem schubförmig remittierenden Verlauf der multiplen Sklerose in einer Phase-II-Studie gezeigt. In zwei Phase-III-Studien mit jeweils über 1 000 Patienten soll nun die Wirksamkeit, auch im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Glatirameracetat, gezeigt werden. Die aktuelle Datenlage wurde auf einer von der Firma Biogen Idec veranstalteten Pressekonferenz in Frankfurt am 4. April 2008 präsentiert.

In Deutschland leiden etwa 130 000 Menschen an multipler Sklerose. Davon sind etwa zwei Drittel Frauen. Bei der multiplen Sklerose handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung.

Oft verläuft die Erkrankung in den ersten sieben bis zehn Jahren schubförmig remittierend, bevor ein sekundär progredienter Verlauf eintritt.

Zu den Standardtherapeutika bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose gehören Interferon-beta-Präparate (z. B. Avonex®) und Glatirameracetat (Copaxone®).

Bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, trotz einer Interferon-beta-Therapie, oder einem rasch fortschreitenden schubförmig rezidivierenden Verlauf stellen Mitoxantron (Ralenova®) und Natalizumab (Tysabri®) eine wirksame Option dar.

Die multiple Sklerose bleibt jedoch weiterhin eine große therapeutische Herausforderung und neue Therapieansätze, die ebenfalls in die Pathophy-

siologie der Erkrankung eingreifen, sind notwendig. Denn zum einen tritt mit den verschiedenen Medikamenten nicht bei allen Patienten eine Remission ein und zum anderen kann die parenterale Verabreichung dieser Medikamente mit Nebenwirkungen wie lokalen Reaktionen an der Einstichstelle und einer verminderten Compliance verbunden sein.

Fumarsäureester

Bereits seit 1994 werden Fumarsäureester (Fumaderm®) bei der Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Für den Fumarsäureester *Dimethylfumarat* (DMF) wurde eine immunsupprimierende Wirkung nachgewiesen. In klinischen Studien zeigte sich eine Abnahme der peripheren Blutleukozyten durch DMF, die vermutlich durch Apoptose-Induktion in T-Zellen ausgelöst wird.

In Zellkulturmodellen konnte gezeigt werden, dass DMF (BG-12) über eine Translokation des Transkriptionsfaktors Nrf2 vom Zytoplasma in den Zellkern die Transkriptionsaktivierung und die Synthese verschiedener Proteine induziert (Abb. 1). Die Induktion der Hämoxigenase-1-Synthese führt beispielsweise zu einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin(IL)-12 und Interferon gamma (IFN- γ). In Rattengliazellen konnte ein neuroprotektiver Effekt über eine verstärkte Expression der NAD(P)H-

Chinonreduktase (NQO-1) und einer Verringerung der TNF- α , IL-1 β - und IL-6-Expression nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang von Nrf2 und multipler Sklerose konnte an Knock-out-Mäusen gezeigt werden. Nrf2-Knock-out-Mäuse sind durch eine Degeneration der weißen Substanz im ZNS gekennzeichnet.

Studien

In einer doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit 257 Patienten mit einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose wurde die Wirksamkeit von BG-12 untersucht. Die Patienten wurden für 24 Wochen wie folgt behandelt:

- 120 mg 1x/d (n = 59)
- 120 mg 3x/d (n = 56)
- 240 mg 3x/d (n = 54)
- Placebo (n = 54)

Nach dieser Behandlungsphase wurden die Patienten 24 Wochen verblindet weiterbehandelt, wobei die Patienten der Placebo-Gruppe mit der höchsten Dosis von 720 mg BG-12 täglich behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der mit Gadolinium(Gd)-angereicherten Läsionen (siehe **Kasten**) in 4-wöchentlichen MRT-Untersuchungen.

Die Abnahme der Gd-positiven Läsionen war dosisabhängig. Die Patienten in der Gruppe mit der höchsten Dosierung (720 mg/d) hatten nach 24 Wochen eine 69%ige Reduktion der Gd-positiven Herde im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$).

Häufige unerwünschte Wirkungen waren Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Flush. Bei BG-12 handelt es sich, im Gegensatz zu dem Fumarsäureester-Gemisch Fumaderm®, ausschließlich um den Dimethylester der Fumarsäure. Dadurch und durch den magensaftresistenten Überzug kommt es seltener zu gastrointestinalen Beschwerden als bei der Psoriasis-Therapie. Bei einer Hochdosis-Therapie wurde bei Ratten eine Nierentoxizität beobachtet. Bislang gibt es bei den Humanstudien keine

Gadolinium(Gd)-positive Läsionen

Mit der Magnetresonanztomografie (MRT) können entzündete und vernarbte Gewebereiche des Gehirns und Rückenmarks dargestellt werden. Mithilfe des Kontrastmittels Gadolinium können akute Krankheitsherde nachgewiesen werden, da die Blut-Hirn-Schranke im entzündeten Bereich, im Unterschied zu intaktem Gewebe, für Kontrastmittel durchlässig ist.

Hinweise darauf, die Nierenfunktion wird dennoch überwacht.

Aufgrund der positiven Ergebnisse für die Wirksamkeit von BG-12 werden derzeit zwei multizentrische Phase-III-Studien durchgeführt. In der DEFINE-Studie (Determination of efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting MS) und der CONFIRM-Studie (Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting MS) werden unterschiedliche Dosierungen von BG-12 bei neu erkrankten Patienten mit multipler Sklerose und solchen, die eine Interferon-beta-Therapie abgebrochen haben, für eine Dauer von 2 Jahren untersucht. In der CONFIRM-Studie wird zusätzlich in einem Arm die Therapie mit Glatirameracetat verglichen.

Fazit

Fumarsäureester werden bereits erfolgreich in der Psoriasis-Therapie eingesetzt. Die Reduktion der Gd-positiven Herde durch den oral applizierbaren Wirkstoff BG-12 bei Patienten mit einem schubförmigen Verlauf der multiplen Sklerose konnte in einer Phase-II-Studie belegt werden. Die nun beginnenden Phase-III-Studien sollen die Wirksamkeit dieser Substanz,

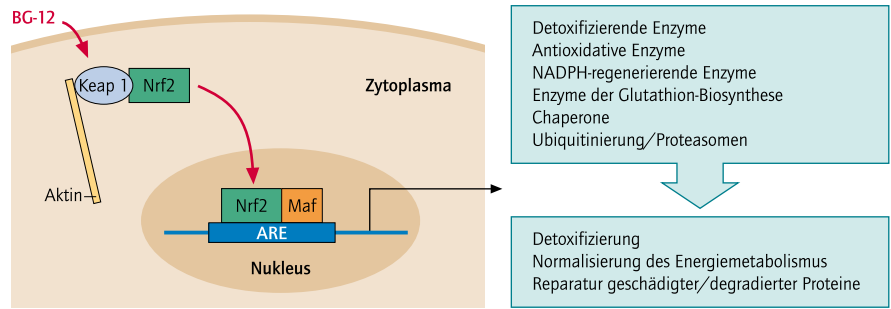


Abb. 1. Aktivierung des Nrf2-Signalwegs durch BG-12.

Im Zytoplasma wird der Transkriptionsfaktor Nrf2 (NF-E2 related factor 2) durch die Bindung an Keap 1 (Kelch-like ECH associating protein 1) am Zytoskelett festgehalten. Durch die Bindung von BG-12 an Keap1 wandert der Transkriptionsfaktor Nrf2 in den Zellkern. Dort findet eine Dimerisierung mit beispielsweise Proteinen der Maf(musculoaponeurotic fibrosarcoma)-Familie statt und es kommt zur Bindung an das ARE (antioxidant response element) im Promotor der DNS. Dadurch wird die Transkription verschiedener Gene induziert.

auch im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Glatirameracetat, zeigen. Eine Therapie mit BG-12 könnte aufgrund des alternativen Wirkungsmechanismus das Therapiespektrum, gerade auch für eine Kombinationstherapie, erweitern und durch seine orale Applizierbarkeit die Compliance der Patienten erhöhen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass etwas 20 bis 30% der Patienten bereits in den ersten sechs Monaten die Therapie abbrechen, interessant.

Quellen

- Prof. Dr. Alfred Sandrock, Cambridge, USA, Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. Pressegespräch „Zukunft der multiple Sklerose-Therapie: orales Fumarsäureester BG-12 aus der Biogen Idec Pipeline“, Frankfurt, 4. April 2008, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.
- Stangel M, et al. Fumarat in der Behandlung der multiplen Sklerose. Nervenarzt 2008;79:212–17.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Schlaganfall und systemische Embolien bei Vorhofflimmern Erhöhtes Blutungsrisiko durch Idaraparinux

Unter der Langzeitbehandlung mit Idaraparinux traten bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien im Vergleich zur klassischen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten signifikant häufiger Blutungen auf. Bei der Reduktion der Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien zeigte sich Idaraparinux gegenüber der Standardtherapie als nicht unterlegen.

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern ist die Hauptursache kardioembolisch bedingter ischämischer Schlaganfälle. Vitamin-K-Antagonisten gelten als Mittel der Wahl zur Prophylaxe von Schlaganfällen, sie senken das Schlaganfallrisiko um etwa zwei Drittel. Aufgrund des engen therapeutischen Fensters bedarf es jedoch einer individuellen Dosisanpassung der Vitamin-K-Antago-

nisten und einer regelmäßigen Überwachung der Patienten. Für den selektiven Faktor-Xa-Inhibitor Idaraparinux erhoffte man sich eine Vereinfachung der Therapie, da standardisierte Dosierungen eingesetzt werden können und eine Überwachung der Blutgerinnung nicht mehr erforderlich ist. Die lange Halbwertszeit der Substanz erlaubt eine einmal

wöchentliche Applikation. In der vorliegenden AMADEUS-Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit von Idaraparinux gegenüber Vitamin-K-Antagonisten gezeigt werden.

Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Nicht-Unterlegenheitsstudie. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einer Indikation für eine Langzeitantikoagulation. Die Patienten erhielten einmal wöchentlich 2,5 mg Idaraparinux s. c. oder die individuell angepasste Dosis eines Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin oder Acenocoumarol). Der INR-Zielwert lag zwischen 2,0 und 3,0. Bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Creatinin-Clearance von 10–30 ml/min wurden von der zweiten Idaraparinux-Applikation an nur noch 1,5 mg wöchent-

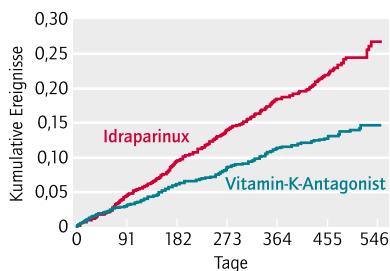


Abb. 1. Kumulative Inzidenz für das erstmalige Auftreten klinisch relevanter Blutungen während der Therapie

lich verabreicht. Primärer Endpunkt war das Auftreten von Schlaganfällen (ischämisch, hämorrhagisch oder nicht definiert) und von systemischen Embolien. Weiterhin wurde in der Studie das Auftreten klinisch relevanter Blutungen untersucht. Die Auswertung der Daten erfolgte verblindet zur Behandlung.

Ergebnisse

Nach Randomisierung von 4576 Patienten (2283 für Idraparin, 2293 für Vitamin-K-Antagonisten) und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,7 Monaten wurde die Studie aufgrund einer signifikant erhöhten Blutungsneigung (346 Fälle versus 226 Fälle; $p < 0,0001$) (Abb. 1) in der Idraparin-Gruppe vorzeitig abgebrochen.

Zu intrakraniellen Blutungen kam es bei 21 Patienten der Idraparin-Gruppe verglichen mit 9 Patienten der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe (1,1 versus 0,4 pro 100 Patienten-Jahre; $p = 0,014$). Für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bestand ein größeres Risiko für klinisch relevante Blutungen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten die Nicht-Unterlegenheit von Idraparin gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (Abb. 2). Thromboembolien traten bei 18 Patienten in der Idraparin-Gruppe und bei 27 Patienten in der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe auf (0,9 versus 1,3 pro 100 Patienten-Jahre; Hazard-Ratio 0,71; 95%-Konfidenzintervall 0,39–1,30; $p = 0,007$ für Nicht-Unterlegenheit). Es kam zu 62 bzw. 61 Todesfällen bei Idraparin-

bzw. Vitamin-K-Antagonisten-Therapie (3,2 versus 2,9 pro 100 Patienten-Jahre; $p = 0,49$).

Diskussion

Bei der Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Indikation für eine Langzeitantikoagulation war Idraparin der Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen. Allerdings wurde bei der Idraparin-Therapie ein signifikant höheres Blutungsrisiko festgestellt als bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Daher kann Idraparin in der hier untersuchten Dosierung nicht als adäquate Alternative einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten betrachtet werden.

Der direkte Thrombinhemmer Ximelagatran war Vitamin-K-Antagonisten zwar nicht unterlegen. Allerdings musste das Arzneimittel aufgrund seiner Lebertoxizität vom Markt genommen werden. Auch eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel erwies sich als nicht geeignet, eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu ersetzen; die Kombination war der Standardtherapie in puncto Wirksamkeit unterlegen.

Muskeldystrophie Typ Duchenne

Exon-Skipping: auf dem Weg zur personalisierten molekularen Medizin?

Der Einsatz von Antisense-Oligonucleotiden bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne konnte in einer klinischen Prüfung bei Patienten mit spezieller Mutation die lokale Bildung des fehlenden Proteins Dystrophin wiederherstellen.

Hintergrund

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) ist eine progressive neuromuskuläre Erkrankung, die einen von 3500 neugeborenen Jungen betrifft. Durch eine Mutation des DMD-Gens (Deletion, Punktmutation oder Duplikation) wird das Protein Dystrophin als wichtiger Stabilisator der Muskelzellmembran nicht gebildet. Die Betroffenen leiden an zunehmender Schwäche der Skelettmuskulatur, Kardiomyopathie und Ateminsuffizienz, auch das Gehirn

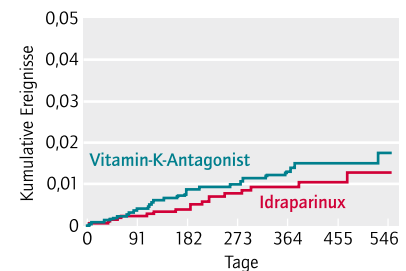


Abb. 2. Kumulative Inzidenz von Schlaganfällen oder systemischen Embolien

Ob mit einem an beispielsweise Alter und Nierenfunktion angepassten Dosisregime von Idraparin eine gute Wirksamkeit bei vertretbarer Therapiesicherheit erreicht werden kann, sollte in zukünftigen klinischen Studien untersucht werden.

Quelle

Boussier MG, et al. Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2008;371:315–21.

Dr. Monika Neubeck
Kaiserslautern

stoppt wird. Bleibt das Leseraster dagegen trotz Deletion erhalten, wird ein verkürztes, teilweise funktionsfähiges Protein synthetisiert. Diese vergleichsweise leichtere Dystrophin-Erkrankung, die so genannte Muskeldystrophie Typ Becker (BMD), kann von nahezu asymptotisch bis fast ebenso schwer wie die DMD verlaufen.

Viel versprechend scheint der Einsatz von Antisense-Oligonucleotiden, die komplementär an ein spezifisches Exon der prä-mRNS binden, das an die Deletion grenzt. Beim Spleißen wird dieses Exon übersprungen (Exon-Skippping) und das Leseraster so verschoben, dass der Triplet-Code wieder hergestellt wird. So kann ein verkürztes, teilweise funktionsfähiges Dystrophin gebildet und die DMD in den leichteren BMD-Phänotyp umgewandelt werden (Abb. 1). In Zellkulturen und Tiernodellen der DMD gelang die Dystrophin-Expression bereits auf diese Weise. In einer ersten klinischen Prüfung wurde das Antisense-Oligonucleotid PRO051 getestet, das sich gegen Exon 51 richtet. Vom Exon-51-Skippping könnten aufgrund ihres Mutations-Status etwa 16 % der Duchenne-Patienten profitieren.

Studiendesign

In diese offene Studie waren vier Duchenne-Patienten zwischen 8 und 16 Jahren eingeschlossen, deren frühere Muskelbiopsien kein Dystrophin aufgewiesen hatten. Die Deletionen ihres DMD-Gens mussten potenziell durch Exon-51-Skippping korrigierbar sein.

Das positive Ansprechen auf die Behandlung mit PRO051 wurde zunächst in der vom jeweiligen Patienten gewonnenen Zellkultur überprüft. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Beschaffenheit des Muskels, der nicht mehr als 50 % Binde- und Fettgewebe enthalten durfte.

Die Patienten erhielten einmalig vier Injektionen mit je 200 µg PRO051 in einen Bereich von 1,5 cm Länge des Musculus tibialis anterior. Nach 28 Tagen wurde eine Muskelbiopsie des behandelten Areals durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Auftreten unerwünschter Ereignisse, sekundäre Endpunkte spezifisches Exon-51-Skippping und Dystrophin-Expression.

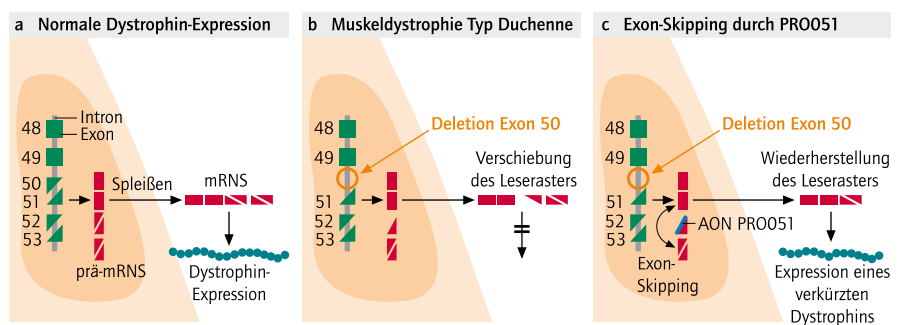


Abb. 1. Exon-Skippping durch PRO051 [nach Hoffman E, 2007]

Das DMD-Gen eines normalen Muskels enthält die Information für 79 Exone, die für das Dystrophin-Protein kodieren (A). Bei Patienten mit DMD (Muskeldystrophie Typ Duchenne) können Mutationen zum Verlust eines oder mehrerer Exons führen (hier beispielsweise Exon 50). Das Leseraster des Triplet-Codes der gespleißten mRNS verschiebt sich dadurch so, dass kein Dystrophin mehr exprimiert wird (B). Die Gabe des Antisense-Oligonucleotids PRO051 führt zu einer Hybridisierung mit einer spezifischen Sequenz der prä-mRNS vom Exon 51, das dadurch beim Spleißen „übersprungen“ wird. Das Fehlen dieses weiteren Exons in der mRNS hebt die Verschiebung des Leserasters auf, so dass wie bei der Muskeldystrophie Typ Becker (BMD) ein verkürztes Dystrophin-Protein gebildet wird (C).

Exon-Skippping wurde mittels Reverse-Transcriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) der RNS geprüft. Die Expression des Dystrophins wurde durch Western-Blot-Analyse und Immunfluoreszenz verschiedener Domänen des Proteins untersucht. Zur Kontrolle wurde Laminin- $\alpha 2$ immunologisch angefärbt, das unabhängig vom Dystrophin-Mangel gebildet wird. Des Weiteren wurde die Stärke des behandelten Muskels bewertet.

Studienergebnis

Alle vier Patienten sprachen positiv auf die Behandlung an. Schwerwiegende Ereignisse traten nicht auf, leichte bis moderate Ereignisse betrafen vorwiegend Schmerzen nach der Injektion und der Biopsie. Zwei Patienten wiesen einige Tage grippeähnliche Symptome auf, ein Patient war eintägig von einer leichten Diarrhö betroffen. Lokale Entzündungsreaktionen oder toxische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

In der RNS der Biopsieproben ließ sich neben dem für den jeweiligen Patienten spezifischen PCR-Fragment des DMD-Gens ein verkürztes Fragment zeigen. Hier bestätigte eine Sequenzanalyse Exon-51-Skippping. Durch Immunfluoreszenz der Biopsie-Proben konnte gezeigt werden, dass in 64 %, 85 %, 97 % bzw. 73 % (Patient 1 – 4) der Laminin- $\alpha 2$ -positiven Fasern nun Dystrophin gebildet wurde. Die Intensität des Dystrophins wurde quantitativ erfasst und lag im Verhältnis zur Laminin- $\alpha 2$ -Intensität bei 33 %, 35 %, 17 %

bzw. 25 %. Eine Western-Blot-Analyse bestätigte die Bildung von Dystrophin. Wurde der Gehalt mit der Probe eines gesunden Muskels verglichen, so ergaben sich Werte zwischen 3 und 12 %. Diese vergleichsweise geringen Werte beziehen sich auf den Gesamtprotein-gehalt der jeweiligen Probe und berücksichtigen nicht das im Laufe der Muskeldystrophie gebildete Binde- und Fettgewebe. Die Muskelstärke erhöhte sich nicht, dies wird darauf zurückgeführt, dass nur ein kleiner Teil des Muskels behandelt wurde.

Fazit

Der erstmalige klinische Einsatz von Antisense-Oligonucleotiden bei der DMD induzierte durch Exon-51-Skippping bei allen vier untersuchten Patienten die Expression eines verkürzten Dystrophin-Proteins in dem Bereich, der mit Injektionen behandelt worden war.

Ist dies ein erster Schritt in Richtung personalisierte molekulare Medizin? Vielleicht – jedoch sind viele Fragen offen. So auch, ob PRO051 durch systemische Gabe tatsächlich alle Muskeln erreicht (möglicherweise erfolgt die Aufnahme der Antisense-Oligonucleotide in die dystrophischen Muskelzellen sogar bevorzugt aufgrund der erhöhten Membrandurchlässigkeit) und ob die Menge des neu gebildeten, verkürzten Dystrophins ausreicht, die Symptome zu

mildern. Abzuklären ist hier vor allem die Verträglichkeit, da die Antisense-Oligonucleotide wiederholt in hohen Dosen gegeben werden müssen.

Exon-51-Skipping kann jedoch nur einem kleinen Teil der Erkrankten helfen. Der Einsatz verschiedener

Antisense-Oligonucleotide, eventuell auch mehrfaches Exon-Skipping, wird notwendig sein, um die Vielzahl der unterschiedlichen Mutationen zu berücksichtigen und damit einen großen Teil der Duchenne-Patienten zu erreichen.

Quelle

van Deutekom JC, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677–86.

Hoffman EP, et al. Skipping toward personalized molecular medicine. *N Engl J Med* 2007;357:2719–22.

Dr. Corinna Schraut,
Berlin

Therapiehinweise

Ovarialkarzinom

Schutz durch orale Kontrazeptiva – auch noch lange nach dem Absetzen

Orale Kontrazeptiva bewirken einen Schutz vor Ovarialkarzinomen. Dieser Effekt ist sogar mehr als dreißig Jahre nach Beendigung der Einnahme noch nachweisbar. Die Einnahmedauer korreliert hierbei direkt mit der Reduktion des Erkrankungsrisikos. Dies sind die Ergebnisse einer Analyse der Daten von 45 epidemiologischen Ovarialkarzinom-Studien.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva reduziert die Inzidenz von Ovarialkarzinomen. Wie lange der Effekt nach dem Absetzen dieser Verhütungsmittel anhält, war bislang unklar. Diese Frage war und ist zugleich jedoch von besonderer Bedeutung, da Ovarialkarzinome meist nicht bei jüngeren Frauen auftreten – vielmehr steigt die Inzidenz der Erkrankung mit zunehmendem Alter. In einer Analyse der Daten epidemiologischer Ovarialkarzinom-Studien wurde insbesondere der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einem nachfolgenden Schutz vor Ovarialkarzinomen untersucht.

Studiendesign

Im Jahr 2006 wurden 45 epidemiologische Studien aus 21 Ländern für diese Analyse herangezogen. Insgesamt lagen Daten von 23 257 Frauen mit Ovarialkarzinom (Fälle) und 87 303 Frauen ohne diese Tumorerkrankung (Kontrollen) vor. Als Ovarialkarzinom galten maligne epitheliale und nicht-epitheliale Veränderungen. Aus allen

Studien war bekannt, ob die Frauen orale Kontrazeptiva eingenommen hatten oder nicht. Weiterhin lagen meist Daten zur Einnahmedauer eines oralen Kontrazeptivums, zum Lebensalter bei erster und letzter Applikation sowie zum Jahr der Krebsdiagnose vor. Die eingenommene Estrogen-Menge wurde anhand des jeweils ermittelten Applikationszeitraums geschätzt: Vor 1970 wurden in der Regel Präparate mit einem Estrogen-Anteil von mindestens 100 µg Estrogen verordnet, in den Jahren 1970 bis 1980 waren es meist Präparate mit einem Estrogen-Anteil von 50 µg Estrogen und etwa ab 1980 betrug der Estrogen-Anteil meist maximal 30 µg Estrogen.

Um sicher zu stellen, dass nur Daten von Frauen mit ähnlichen Charakteristika innerhalb einer Studie verglichen wurden, erfolgte in allen Analysen eine Stratifizierung nach folgenden Variablen: Studie, Alter der Frauen, Parität und eventuelle Hysterektomie. Vor und nach der Stratifizierung wurde der Einfluss weiterer Variablen untersucht (z.B. Alter bei der ersten Regelblutung,

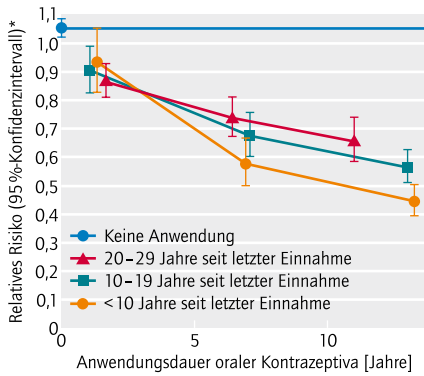
Alter bei der ersten Geburt, Menopausenstatus, familiäre Prädisposition für Brust- und Ovarialkarzinome, postmenopausale Hormonersatztherapie, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Alkohol- oder Tabakkonsum).

In den so ermittelten Gruppen wurde jeweils die Differenz aus der Anzahl der beobachteten Karzinome und der Anzahl der erwarteten Karzinome ermittelt.

Zur Abschätzung des absoluten Erkrankungsrisikos nach 5-, 10- oder 15-jähriger Einnahme eines oralen Kontrazeptivums wurde das errechnete relative Risiko mit bereits publizierten Daten zum altersspezifischen Risiko in Ländern mit hohem Einkommen in Relation gesetzt.

Ergebnisse

Insgesamt hatten 7 308 (31 %) der Fälle und 32 717 (37 %) der Kontrollen jemals orale Kontrazeptiva eingenommen. Die mittlere Einnahmedauer lag bei 4,4 bzw. 5,0 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen bei Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms betrug 56 Jahre. Das relative Risiko, nach Einnahme oraler Kontrazeptiva an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, lag insgesamt bei 0,73 (= Odds-Ratio; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,70–0,76; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Frauen, die nie ein solches Präparat eingenommen hatten. Die Reduktion des Krebsrisikos korrelierte hierbei mit der Einnahmedauer ($p < 0,0001$). Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva über einen Zeitraum von 15 Jahren einnahmen, war das Risiko für die Erkrankung an einem Ova-



* Vergleich zwischen zwei beliebigen Behandlungsgruppen

Abb. 1. Relatives Risiko für die Inzidenz von Ovarialkarzinomen entsprechend der Einnahmedauer und der letzten Einnahme oraler Kontrazeptiva [nach Beral V, et al. 2008]

rialkarzinom halbiert im Vergleich zu dem von Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva eingenommen hatten. Nahezu alle analysierten Parameter zur weiteren Differenzierung beeinflussten die Risikoreduktion praktisch nicht (< 1 %). Auch nach Einnahme unterschiedlicher Estrogen-Dosierungen während der 60er, 70er oder 80er Jahre

war die Risikoreduktion vergleichbar, obwohl die übliche Estrogen-Dosis in den 60er Jahren beispielsweise mehr als doppelt so hoch war wie die in den 80er Jahren.

Die proportionale Risikoreduktion pro 5 Anwendungsjahre war auch nach längerem Absetzen der Medikation deutlich nachweisbar (Abb. 1). Frauen mit Ovarialkarzinom hatten die Einnahme oraler Kontrazeptiva durchschnittlich vor 18,6 Jahren beendet. Für Frauen, die die Einnahme vor weniger als 10 Jahren beendet hatten, lag die Risikoreduktion bei relativ 29 % (95%-KI 23–34), für eine Beendigung der Einnahme vor 10 bis 19 Jahren bei 19 % (95%-KI 14–24) und für eine Beendigung vor 20 bis 29 Jahren bei 15 % (95%-KI 9–21). Ein positiver Effekt zeichnete sich sogar für Frauen ab, bei denen mehr als 30 Jahre seit der letzten Einnahme eines oralen Kontrazeptivums vergangen waren.

Die Inzidenz von Ovarialkarzinomen bei Frauen unter 75 Jahren aus Ländern mit hohem Einkommen sank durch die 10-jährige Einnahme oraler Kontra-

zeptiva von 1,2 auf 0,8 pro 100 Frauen. Die Mortalität war entsprechend von 0,7 auf 0,5 pro 100 Frauen reduziert. Somit wurden in 5000 Anwendungsjahren bei Frauen etwa 2 Ovarialkarzinome und 1 Todesfall aufgrund dieser Erkrankung verhindert.

Zusammenfassung

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva schützt vor Ovarialkarzinomen, wobei die Applikationsdauer direkt mit dem reduzierten Erkrankungsrisiko korreliert. Dieser Effekt hält auch nach Absetzen der Medikation über mehr als 3 Jahrzehnte an.

Möglicherweise beruht dieser Effekt auf dem Hauptwirkungsmechanismus der oralen Kontrazeptiva, der Unterdrückung der Ovulation.

Quelle

Beral V, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008;371:303–14.

Dr. Monika Neubeck,
Kaiserslautern

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Postoperative Schmerztherapie

Patientenkontrollierte Analgesie mit iontophoretisch appliziertem Fentanyl

Zur patientenkontrollierten postoperativen Analgesie steht seit Januar 2008 eine Applikationsform zur Verfügung, bei der Fentanyl iontophoretisch transdermal appliziert wird (Ionsys®). Im Vergleich mit einer Schmerzmittelpumpe hat diese Applikationsform – bei vergleichbarer analgetischer Wirkung – den Vorteil eines geringeren logistischen und personellen Aufwands, wie bei zwei Pressekonferenzen der Firma Janssen-Cilag GmbH ausgeführt wurde.

Auch aus medizinischen Gründen sollten die Schmerzen nach einem operativen Eingriff möglichst gering gehalten werden, denn sie verursachen zum Beispiel Stressreaktionen und behindern eine frühzeitige Mobilisierung des Patienten. Beides trägt zur postoperativen Morbidität und Letali-

tät bei. Zudem besteht das Risiko einer sekundären Hyperalgesie und damit einer Schmerzchronifizierung. Als besonders wirkungsvolles Verfahren für eine gute postoperative Schmerztherapie gilt die patientenkontrollierte Analgesie (PCA), weil sie dem Patienten eine unmittelbare, individuell

angepasste Schmerzlinderung erlaubt. Bei der herkömmlichen PCA wird das Analgetikum (z.B. Morphin) mithilfe einer Schmerzmittelpumpe epidural oder intravenös verabreicht. Probleme können dabei beispielsweise auftreten, weil die Zuleitung abknickt, die Kanüle verrutscht, die Stromversorgung ausfällt oder die Pumpe falsch programmiert wurde. Zudem erweist sich die Anbindung an die Schmerzmittelpumpe als Hemmnis für eine frühzeitige Mobilisierung des Patienten.

Fentanyl-„Infusion“ per Iontophorese

Eine nichtinvasive Alternative zur Schmerzmittelpumpe ist ein iontophoretisches patientenaktiviertes transdermales System (iPATS) mit dem Opioidanalgetikum Fentanyl (Ionsys®).

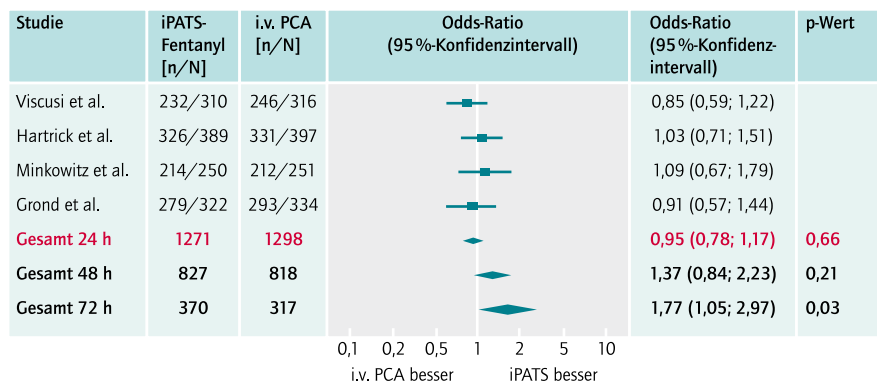


Abb. 1. Beurteilung der Analgesiemethode (iPATS-Fentanyl vs. i.v. PCA-Morphin) als „hervorragend oder gut“ durch die Patienten – Metaanalyse von vier Studien [nach Grond]

Das System, ein 5 x 7,5 cm großes Pflaster, wird auf die Außenseite des Oberarms oder auf die Brust des Patienten geklebt. Es wird aktiviert, indem der Patient innerhalb von 3 Sekunden zweimal auf den Dosierknopf drückt. Dadurch wird ein schwaches elektrisches Feld erzeugt und eine Dosis von 40 µg Fentanyl aus einem Hydrogel-Reservoir an der Anode über etwa 10 Minuten iontophoretisch ins Kapillarsystem appliziert. Anders als bei transdermalen therapeutischen Systemen zur Behandlung chronischer Schmerzen entsteht kein Hautdepot.

Das System kann erst nach 10 Minuten erneut aktiviert werden. Das System deaktiviert sich nach Abgabe von 80 Einzeldosen oder nach 24 Stunden, je nachdem, was zuerst eintritt. Ein weiteres System kann dann an einer anderen Stelle appliziert werden. Insgesamt sollten höchstens drei Systeme nacheinander eingesetzt werden.

Ionsys® ist für erwachsene Patienten mit akuten, mäßigen bis starken postoperativen Schmerzen zugelassen und soll ausschließlich im Krankenhaus eingesetzt werden. Das System sollte nur vom Patienten aktiviert werden, er muss also (wie bei der PCA) geistig klar und körperlich in der Lage sein, das System zu bedienen.

Die Wirksamkeit des Fentanyl-iPATS im Vergleich mit einer Morphin-PCA wurde in vier randomisierten kontrollierten Studien untersucht. In allen Studien erhielten die Patienten nach dem operativen Eingriff im Aufwachraum zunächst i.v. Boli eines Opioids, bis ein angemessenes Wohlbefinden erreicht war, und verwendeten dann für die patientenkontrollierte Analgesie das Fentanyl-iPATS oder eine Morphin-beschickte Schmerzpumpe.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die *Globalbewertung der Analgesiemethode* durch den Patienten nach 24 Stunden. Dabei schnitten beide Methoden vergleichbar gut ab. Ähnlich viele Patienten beurteilten ihre Methode als „gut“ oder „hervorragend“ (Abb. 1). Das Urteil „hervorragend“ wurde dabei häufiger für das iPATS als für die i.v. PCA vergeben.

Noch deutlicher wurde der Unterschied bei Patienten, die wegen einer weiterhin bestehenden Anwendung nach 48 und 72 Stunden erneut ein Urteil abgaben (Abb. 1).

In Bezug auf den *Aufwand der Behandlung* beurteilten Patienten, Pflegepersonal und Physiotherapeuten das iPATS signifikant günstiger als die i.v. PCA. Auch in Bezug auf ihre *Mobilität* gaben die Patienten für das iPATS ein günstigeres Urteil ab.

Die Metaanalyse von drei Studien zeigte in Bezug auf die *Verträglichkeit* keine signifikanten Unterschiede, insgesamt traten unerwünschte Wirkungen mit dem iPATS bei 53,2% und mit der PCA bei 60% der Patienten auf. In einer weiteren Studie wurden unerwünschte Wirkungen an der Haut aktiv und systematisch erhoben. Deshalb wurden hier Hauterscheinungen wie Erytheme, Juckreiz und Blasenbildung bei Anwendung des iPATS häufiger registriert (38,2%, 7,1% bzw. 6,2%) als in den anderen Studien. Die meisten Hautreaktionen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich spontan zurück.

Verringerter Aufwand

Die i.v. PCA erfordert im Vergleich zur Anwendung des iPATS ungleich mehr personellen, logistischen und Materialaufwand. Das betrifft zum

Beispiel die Beschaffung, Lagerung und das Zusammentragen der benötigten Komponenten, die Zubereitung der Arzneistofflösung, Befüllung und Programmierung der Schmerzpumpe, Behebung von Systemfehlern, Entsorgung der gebrauchten Einzelkomponenten, Reinigung und Wartung der Pumpe und nicht zuletzt die Schulung des Personals im Umgang mit den Pumpen.

Wie hoch der Mehraufwand bei der i.v. PCA im Vergleich zum Einsatz des iPATS tatsächlich ist, wurde in einer detaillierten *Prozesskostenanalyse* ermittelt. Die zugrunde liegenden Daten wurden an zwei Kliniken erhoben, die zuvor an klinischen Studien zum iPATS teilgenommen hatten. Innerhalb des Gesamtprozesses wurden für die i.v. PCA insgesamt 146 Einzelaktivitäten identifiziert, für die Analgesie per iPATS nur 64 Einzelaktivitäten. Bezogen auf die durchschnittliche Behandlungsdauer von *anderthalb Tagen* (35,5 Stunden) ergab sich eine Gesamt-Personalbindungszeit von

■ 69,5 Minuten für die i.v. PCA

■ 21,4 Minuten für das iPATS

Die Verkürzung war beim nichtärztlichen Personal ausgeprägter (34,3 min vs. 2,0 min) als bei den Ärzten (35,2 min vs. 19,4 min). Aus den Daten zur Personalbindungszeit ergaben sich *Prozesskosten* von 63,19 Euro für die i.v. PCA und 23,90 Euro für das iPATS. Zusammen mit den *Sachkosten* (86,87 Euro vs. 135,- Euro) ergaben sich ähnliche Gesamtkosten (150,06 Euro vs. 158,90 Euro).

Kommentar

Für die postoperative patientenkontrollierte Analgesie ist das Fentanyl-iPATS eine vergleichbar wirksame und verträgliche Alternative zur i.v. PCA mit einer Morphin-beschickten Schmerzpumpe. Die Überwachung des Patienten in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen (z.B. Atemdepression) oder mögliche Schmerzpitzen ist bei beiden Verfahren in gleicher Weise erforderlich. Davon abgesehen ist der personelle und logistische Aufwand für das Krankenhaus bei Anwendung des iPATS jedoch deutlich geringer, umso mehr, wenn man die höhere Störanfälligkeit der

i. v. PCA in Rechnung stellt. Dieser Vorteil des iPATS muss gegen die höheren Arzneimittelkosten abgewogen werden.

Eine i. v. PCA beeinträchtigt die Patienten zusätzlich in ihrer Bewegungsfreiheit (neben dem Eingriff und gegebenenfalls nötigen Infusionszuleitungen) und stellt wegen des i. v. Zugangs ein weiteres Infektionsrisiko dar. Dies entfällt mit dem iPATS. Ob sich daraus Vorteile für den längerfristigen postoperativen Verlauf

ergeben, wird in weiteren Untersuchungen zu klären sein.

Quellen

Prof. Dr. med. Leopold Eberhart, Marburg, Stefan Nardi-Hiebl, Erlangen, Pressegespräch „Neue Technologie in der post-operativen Schmerztherapie – IONSYS® fördert Prozessoptimierung im Krankenhaus“, Düsseldorf, 14. November 2007, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Prof. Dr. Dr. med. Hugo van Aken, Münster, Prof. Dr. med. Stefan Grond, Detmold, Prof. Dr. med. Leopold Eberhart, Marburg, Pressegespräch „Ionsys®“, Essen, 13. Februar 2008, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Eberhart L, et al. Vergleich von Prozesskosten der i. v. PCA mit einem nicht-invasiven iontophoretischen transdermalen PCA-System (IONSYS®) in der postoperativen Schmerztherapie. Deutscher Anästhesiekongress, Hamburg, 5. bis 8. Mai 2007, Poster PO 2.5.10.

Grond S, et al. Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. Br J Anaesth 2007;98:806–15.

Viscusi ER, et al. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain. JAMA 2004;291:1333–41.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Durchbruchschmerzen in der Tumorthherapie

Erste Daten für nasal applizierbares Fentanyl

Als Bedarfsmedikation bei Durchbruchschmerzen wird ein schnell anflutendes Opioid mit kurzer Wirkungsdauer benötigt. Eine Option ist die trans mukosale Gabe von Fentanyl. In Entwicklung ist außerdem ein nasale Applikationsform, die anscheinend weitere pharmakokinetische Vorteile hat. Aktuelle Daten hierzu wurden auf einem von der Firma Nycomed veranstalteten Symposium im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtags in Frankfurt am 6. März 2008 präsentiert.

Unter Durchbruchschmerzen versteht man in Deutschland eine *vorübergehende Verstärkung eines Dauerschmerzes* unter bestehender Basismedikation mit einem retardierten Opioid. Im internationalen Schrifttum existieren unschärfere Umschreibungen, dort wird zuweilen nur der *unvorhersehbare Schmerz* als Durchbruchschmerz definiert, im Unterschied zum „incident pain“, der immer bei bestimmten Aktivitäten des Patienten – also vorhersehbar – durchbricht, etwa bei Berührung, Husten oder Lachen.

Bei 40 bis 80% aller Tumorpatienten treten Durchbruchschmerzen auf. Dabei kann mit bis zu sieben Episoden am Tag gerechnet werden, die teilweise nur wenige Minuten, bei etwa drei Viertel der Attacken weniger als eine halbe Stunde dauern (Abb. 1). Ihre maximale Stärke erreichen die Durchbruchschmerzen meist schon nach drei Minuten. Daher kommt es bei der verabreichten Bedarfsmedikation auf die Schnelligkeit des Wirkungseintritts an.

Bevor ein zusätzliches Präparat gegeben wird, muss aber zunächst einmal die Dosierung, eventuell auch die Art

der bestehenden *Basismedikation* überprüft werden. Dafür ist eine sorgfältige Dokumentation seitens des Patienten in einem *Schmerztagebuch* vonnöten. Damit kann ebenfalls ein möglicherweise vorhandener End-of-dose-Pain eruiert werden. Auch an das seltene Phänomen einer Opioid-induzierten Hyperalgesie ist zu denken.

Bei zu häufigen Schmerzspitzen kann zunächst die Dosis der zugrunde liegenden retardierten Opioid-Medikation vorsichtig erhöht werden. So stehen transdermale Anwendungen auch mit kleinen Dosiseinheiten, bis hinunter zu 12 µg/Stunde zur Verfügung (z. B.

Matrifen®). Zudem muss der Patient auf *spezifische Schmerzentitäten* untersucht werden. Tritt etwa zum nozizeptiven zusätzlich ein neuropathischer Schmerz auf, kann dem durch die additive Gabe von Antikonvulsiva oder dual wirksamen Antidepressiva begegnet werden.

Schnell wirksame Bedarfsmedikation

Als Bedarfsmedikation wird 1/10 bis 1/6 der Tagesdosis des retardierten Basisopioids gerechnet. Geeignete Substanzen müssen schnell anfluten, ihre Wirkungsdauer sollte aber begrenzt sein. Die trans mukosale Galenik des *Fentanyl-Lutschers* nutzt die Vorteile gut durchbluteter Schleimhäute des Oropharyngealtrakts: große Oberfläche, hohe Permeabilität, einheitliche Temperatur.

Der Einsatz des Fentanyl-Lutschers ist allerdings limitiert durch gerade bei Patienten nach Chemo- und Radiotherapie auftretende orale Mukositis und durch Irritationen der Mukosa infolge des häufigen Kontakts mit dem Lutscher. Auch ist die Handhabung bei

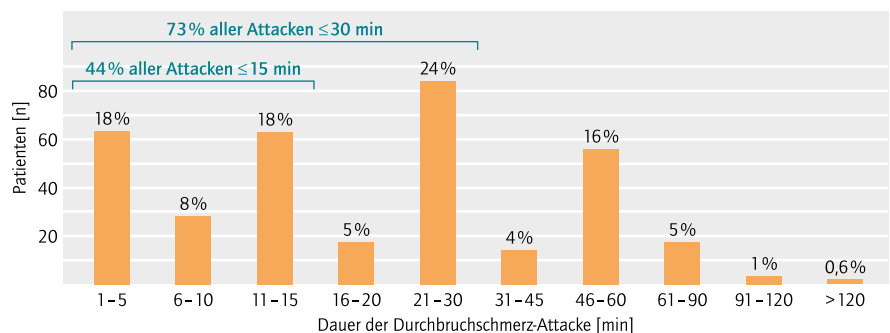


Abb. 1. Durchschnittliche Dauer von Durchbruchschmerzen bei Krebspatienten (Befragung von 414 Patienten bei Aufnahme in ein Hospiz) [Zeppetella et al, J Pain Symptom Manage 2000]

eingeschränkter Motorik nicht ganz einfach.

Eine Alternative wäre eine *nasale Applikation* von Fentanyl. Die nasale Schleimhaut begünstigt eine schnelle Wirkstoff-Aufnahme. Die Mundtrockenheit stellt bei dieser Anwendung kein Problem mehr dar, allerdings ist auf lokale Infektionen im Nasen- und Rachenraum zu achten.

Aus einer klinischen Phase-II-Studie konnten erste vielversprechende pharmakokinetische und -dynamische Daten gewonnen werden. So erreicht die nasale Fentanyl-Gabe eine *Biover-*

fügharkeit zwischen 90 und 100% in allen Dosisstärken. Der *Wirkungseintritt* wurde von den Patienten im Schnitt nach 7 Minuten festgestellt, die Wirkung hält 30 bis 60 Minuten an. Beim bukkal verabreichten Fentanyl sind erste Effekte frühestens nach 15 Minuten zu erwarten. Die Bioverfügbarkeit ist bei diesen Präparaten mit 50 bis 65% ebenfalls geringer.

Die unerwünschten Wirkungen Sedierung und Übelkeit waren dosisabhängig und begrenzt. Gravierende Nebenwirkungen wurden bislang nicht beobachtet.

Damit wäre intranasales Fentanyl eine gute neue Therapieoption bei Durchbruchschmerzen, weil es sich durch schnellen Wirkungseintritt und kurze Wirkungsdauer bei einfacher Handhabung auszeichnet.

Quelle

Nycomed-Symposium: Palliativmedizin bei Tumorschmerz: Synergien durch mehrdimensionales Zusammenspiel, im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtages, veranstaltet von Nycomed Deutschland GmbH, Frankfurt, 6. März 2008.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Irinotecan als Kombinationspartner

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom empfiehlt sich je nach Ausgangssituation und dem sich daraus ergebenden Therapieziel eine individualisierte Behandlung. In randomisierten Vergleichsstudien hat sich das Irinotecan-haltige FOLFIRI-Regime als wirksam und sicher erwiesen. Nach neueren Studien kann durch eine Kombination dieses Regimes mit monoklonalen Antikörpern oder einem weiteren Zytostatikum, nämlich Oxaliplatin, die Ansprechrate weiter verbessert werden, so das Fazit eines von der Firma Pfizer im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin im Februar 2008 veranstalteten Satellitensymposiums.

Die Einführung neuer Chemotherapeutika wie Irinotecan (Campto®) hat die palliativen Therapiemöglichkeiten des kolorektalen Karzinoms wesentlich verbessert. Eine weitere Verbesserung des medianen Überlebens kann heute durch die zusätzliche Gabe von monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab (Erbix®) und Bevacizumab (Avastin®) erzielt werden.

Erst- und Zweitlinientherapie

Für das Camptothecin-Derivat Irinotecan konnte in entsprechenden klinischen Studien sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms eine signifikante Überlegenheit gegenüber der rein supportiven Therapie und der kontinuierlichen infusionalen Fluorouracil-Gabe dokumentiert werden, das heißt, die Ansprechrate konnte von etwa 30% auf über 50% gesteigert werden.

Das mediane Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Sta-

dium IV ohne aktive Tumorthherapie liegt bei etwa 6 Monaten und steigt auf etwa 20 Monate, wenn eine kombinierte Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Regime (Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan) eingesetzt wird. Wegen des deutlich besseren Nebenwirkungsprofils empfiehlt sich immer die Kombination von Irinotecan und infusionalem Fluorouracil statt einer Kombination mit Bolus-Fluorouracil.

Neoadjuvante Chemotherapie von Lebermetastasen

Jeder zweite Patient mit einem kolorektalem Karzinom entwickelt im Verlauf seiner Erkrankung Lebermetastasen. Doch nur 15 bis 20% aller Patienten mit Lebermetastasierung sind primär resektabel, wobei 5-Jahres-Überlebensraten von 30 bis 50% erreicht werden können. Durch eine verbesserte systemische Therapie gelingt es heute, primär nicht resektable Lebermetastasen so zu verkleinern, dass sie anschlie-

ßend reseziert werden können und somit potenziell heilbar sind.

Bei *primär resektablen* Metastasen wird der Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie zurzeit in der EORTC-Studie (European organization for research and treatment of cancer) untersucht, deren endgültige Ergebnisse noch nicht vorliegen. Vorläufige Ergebnisse deuten auf eine signifikante Verkleinerung der Metastasen, allerdings bei erhöhter perioperativer Morbidität hin. Der Anteil der Patienten, die nach einer systemischen Chemotherapie sekundär resektabel werden, variiert in den vorliegenden Studien zwischen 20% und 36%. Entscheidend ist, dass Patienten mit Leber- aber auch isolierten Lungenmetastasen vor Beginn der Therapie und im weiteren Verlauf regelmäßig auf eine mögliche Resektabilität überprüft und gegebenenfalls einem entsprechenden interdisziplinären Panel zur Operation vorgestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer sekundären R0-Resektion liegt bei etwa 30%.

Für eine neoadjuvante Chemotherapie bei *primär nicht resektablen* Leber- und/oder Lungenmetastasen empfiehlt sich als Basisregime das FOLFIRI-Schema in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper wie Cetuximab oder Bevacizumab. Eine andere Alternative ist die Kombination des FOLFIRI-Schemas mit Oxaliplatin (Eloxatin®) (FOLFOXIRI).

In einer italienischen Phase-III-Studie konnte mit dem FOLFOXIRI-Regime bei 60% der Patienten mit metastasierter Erkrankung eine objektive Tumorrückbildung dokumentiert werden, im

Vergleich zu Patienten, bei denen mit dem FOLFIRI-Schema eine objektive Ansprechrate von nur 34 % erreicht werden konnte ($p < 0,001$). Auch verlängerte FOLFOXIRI im Median die progressionsfreie Zeit um 3 Monate ($p = 0,006$) und die mediane Gesamtüberlebenszeit um knapp 6 Monate ($p = 0,032$). 36 % der Patienten mit ausschließlichen Lebermetastasen konnten anschließend R0 reseziert werden. Erste vielversprechende klinische Daten liegen auch für das FOLFIRI-Regime in Kombination mit dem humanen Antikörper Panitumumab (Vectibix®) und dem antiangiogenetisch wirkenden Multi-Tyrosinkinasehemmer Sunitinib (Sutent®) vor. Beide Kombinationen werden zurzeit in Phase-III-Studien untersucht. Wird das FOLFIRI-Regime mit dem Antikörper Cetuximab kombiniert, so kann auch durch diese Kombination der Therapieerfolg verbessert werden. In der CRYSTAL-Studie (cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer) konnte durch die Kombination FOLFIRI plus Cetuximab im Vergleich zur alleinigen FOLFIRI-Gabe bei 46,9 % vs. 38,7 % der

Patienten eine Tumorrückbildung dokumentiert werden ($p < 0,005$). In der kombiniert behandelten Patienten-Gruppe waren nach einem Jahr noch 34 % der Patienten rezidivfrei im Vergleich zu 23 % in der FOLFIRI-Gruppe ($p < 0,05$). Der Anteil der Patienten mit ausschließlichen Lebermetastasen, die R0 reseziert werden konnten, lag unter FOLFIRI plus Cetuximab doppelt so hoch wie im Kontrollarm, nämlich 9,8 % vs. 4,5 % ($p = 0,0034$). In der BBICC-C-Studie wurde die Kombination von FOLFIRI plus Bevacizumab untersucht. Die kombiniert behandelte Patientengruppe blieb im Durchschnitt 11,2 Monate ohne Rezidiv, dagegen nur 8,3 Monate unter der Kombination Irinotecan plus Fluorouracil/Folinsäure-Bolusregime. Dies führte auch zu einem Überlebensvorteil von durchschnittlich 9 Monaten (28,0 Monate vs. 19,2 Monate; $p = 0,037$). Darüber hinaus konnte in der Studie gezeigt werden, dass es für die Prognose der Patienten entscheidend ist, dass das etablierte FOLFIRI-Regime mit infusionalem Fluorouracil statt Fluorouracil-Bolus eingesetzt wird.

Fazit

Für Patienten im metastasierten Stadium eines kolorektalen Karzinoms ist eine palliative Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Regime sicher und wirksam. In neoadjuvanter Anwendung bei Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen kann mit diesem Regime bei etwa einem Drittel der betroffenen Patienten sekundär eine R0-Resektion erreicht werden. Noch bessere Therapieergebnisse verspricht die Kombination FOLFIRI plus Oxaliplatin (FOLFOXIRI) oder eine Kombination mit monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab oder Bevacizumab.

Quelle

Prof. Dr. Hansjochen Wilke, Essen, Priv.-Doz. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim. Satellitensymposium „Individualisierte Therapie beim kolorektalen Karzinom“, veranstaltet von der Pfizer Pharma GmbH, anlässlich des 28. Deutschen Krebskongresses 2008, Berlin, 21. Februar 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Venöse Thromboembolien

Orale Primärprophylaxe mit Dabigatran

Der orale direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) wurde in Europa am 27. März 2008 zur Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation zugelassen. Aktuelle Daten wurden im Rahmen eines von Boehringer Ingelheim veranstalteten internationalen Journalistentreffens in Ingelheim am 5. März 2008 präsentiert.

Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation unterziehen müssen, haben ein hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Nach den Empfehlungen der 2003 veröffentlichten interdisziplinären „Leitlinie zur stationären und ambulanten

Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin“ der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollten Patienten mit hohem Risiko zusätzlich zu physikalischen Maßnahmen eine

medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe erhalten. Diese Prophylaxe wird in Europa normalerweise präoperativ – etabliert ist die Gabe eines niedermolekularen Heparins – oder möglichst bald nach dem Trauma begonnen.

Seit Mitte April 2008 ist mit Dabigatran eine neue Option zur medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten nach einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation in Deutschland im Handel verfügbar.

Dabigatran (Abb. 1) ist ein direkter Thrombin-Inhibitor. Durch die Interaktion mit diesem Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade werden drei für die Thrombusbildung zentrale Schritte gehemmt: die Thrombin-vermittelte Fibrin-Bildung, die Quervernetzung zum Fibrin-Polymer und die über Thrombin stimulierte Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin. Die gerinnungshem-

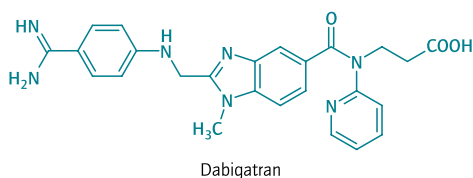


Abb. 1. Der orale direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran

Tab. 1. Ergebnis im primären Endpunkt: Thromboembolie-Prophylaxe mit Dabigatran bei Patienten, die sich einer Kniegelenkersatz-Operation unterziehen mussten, im Vergleich zur Standardprophylaxe mit subkutan verabreichtem Enoxaparin (Phase-III-Studie RE-MODEL) [nach Eriksson BI, et al. J Thromb Haemost 2007]

	Dabigatran 150 mg (n = 526)	Dabigatran 220 mg (n = 503)	Enoxaparin 40 mg (n = 512)
VTE-Ereignisse und Sterblichkeit aufgrund aller Ursachen [n] (%) (95%-KI)	213 (40,5) (36,3–44,7)	183 (36,4) (32,2–40,6)	193 (37,7) (33,5–41,9)
Absoluter Unterschied vs. Enoxaparin [%-Punkte] (95%-KI)	2,8 (–3,1–8,7)	–1,3 (–7,3–4,6)	
p-Wert für Nicht-Unterlegenheit gegenüber Enoxaparin	0,017	0,0003	

VTE: venöse Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie, proximaler und distaler tiefer Venenthrombose, symptomatische und asymptomatische, bei routinemäßiger Phlebographie festgestellt); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Tab. 2. Ergebnis im primären Endpunkt: Thromboembolie-Prophylaxe mit Dabigatran bei Patienten, die sich einer Hüftgelenkersatz-Operation unterziehen mussten, im Vergleich zur Standardprophylaxe mit subkutan verabreichtem Enoxaparin (Phase-III-Studie RE-NOVATE) [nach Eriksson BI, et al. Lancet 2007]

	Dabigatran 150 mg (n = 874)	Dabigatran 220 mg (n = 880)	Enoxaparin 40 mg (n = 897)
VTE-Ereignisse und Sterblichkeit aufgrund aller Ursachen [n] (%) (95%-KI)	75 (8,6) (6,7–10,4)	53 (6,0) (4,5–7,6)	60 (6,7) (5,1–8,3)
Absoluter Unterschied vs. Enoxaparin [%-Punkte] (95%-KI)	1,9 (–0,6–4,4)	–0,7 (–2,9–1,6)	
p-Wert für Nicht-Unterlegenheit gegenüber Enoxaparin	< 0,0001	< 0,0001	

VTE: venöse Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie, proximaler und distaler tiefer Venenthrombose, symptomatische und asymptomatische, bei routinemäßiger Phlebographie festgestellt); 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

mende Wirkung korreliert mit der Plasmakonzentration des Thrombin-Inhibitors.

Phase-III-Ergebnisse

In zwei doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Dabigatran in der Primärprävention venöser Thromboembolien bei Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation unterziehen mussten, untersucht. In der Studie RE-NOVATE&TRADE wurden Patienten, die eine Hüftgelenktotalendoprothese erhielten, behandelt, in der Studie RE-MODEL&TRADE Patienten, die eine Kniegelenktotalendoprothese erhielten. Als aktive Kontrolle diente in beiden Studien die derzeitige Standardprophylaxe in Europa, die subkutane Gabe von Enoxaparin.

In den Studien sollte die Nicht-Unterlegenheit der oralen Prophylaxe mit Dabigatran gegenüber der Standardprophylaxe gezeigt werden.

In beiden Studien wurde Dabigatran in zwei verschiedenen Dosierungen (150 und 220 mg einmal täglich) eingesetzt: Die Patienten nahmen am Operationstag in den ersten 1 bis 4 Stunden nach der Operation zunächst die halbe Dabigatran-Dosis entsprechend 75 oder 110 mg ein; an den folgenden Tagen, über die die Thromboembolie-Prophylaxe fortgesetzt wurde, nahmen die Patienten die volle Dabigatran-Dosis ein,

das heißt entweder 150 oder 220 mg Dabigatran.

Die Patienten der Enoxaparin-Gruppen erhielten in beiden Studien am Tag vor der Operation sowie im Anschluss täglich 40 mg Enoxaparin subkutan.

Bei den Patienten, die eine Kniegelenktotalendoprothese erhielten, wurde die Prophylaxe über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen durchgeführt (RE-MODEL-Studie). In der RE-NOVATE-Studie mit Patienten, die eine Hüftgelenktotalendoprothese erhielten, erfolgte die Prophylaxe über 28 bis 35 Tage.

Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste in beiden Studien

- die Gesamtzahl venöser thromboembolischer Ereignisse – einschließlich Lungenembolien, proximaler und distaler tiefer Venenthrombosen –, sowohl symptomatische als auch asymptomatische, die bei routinemäßig durchgeführter Phlebographie festgestellt wurden, und
- die Sterblichkeit aufgrund aller Ursachen.

Die Nicht-Unterlegenheit der Prophylaxe mit Dabigatran gegenüber der Standardprophylaxe mit Enoxaparin konnte in beiden Studien gezeigt werden (Tab. 1 und 2).

Symptomatische venöse Thromboembolien traten in der RE-MODEL-Studie bei 14 Patienten während der Behandlung auf (tiefe Venenthrombosen: n = 4 in den Dabigatran-Gruppen bzw. n = 8 in der

Enoxaparin-Gruppe; Lungenembolien: jeweils n = 1); in der RE-NOVATE-Studie wurden diese Ereignisse bei 25 Patienten beobachtet (tiefe Venenthrombosen: n = 15 in den Dabigatran-Gruppen bzw. n = 1 in der Enoxaparin-Gruppe; Lungenembolien: n = 6 in den Dabigatran-Gruppen bzw. n = 3 in der Enoxaparin-Gruppe).

In beiden Studien wurde kein signifikanter Unterschied im Blutungsrisiko zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Gleiches gilt für Veränderungen der Leberwerte unter der Therapie und für akute Koronarer Ereignisse.

Quellen

Prof. Dr. Dr. P. M. Rommens, Mainz, Dr. Dr. A. Barner, Ingelheim, Dr. H. R. Büller, Amsterdam, Prof. Dr. S. Frostick, Liverpool. Internationales Journalistentreffen venöse Thromboembolie, Ingelheim, 5. März 2008, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/003-001.htm>
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>

Eriksson BI, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double, blind, non-inferiority trial. Lancet 2007;370:949–56.

Eriksson BI, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007;5:2178–85.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Ausführlichere Informationen zu Dabigatran finden Sie in einem der nächsten Hefte der Arzneimitteltherapie

Chronische Hepatitis C

Therapie der Problempatienten

Die Standardtherapie für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C ist heute die Kombination von pegyliertem Interferon alfa plus Ribavirin. Doch ein Teil der Patienten spricht auf diese Therapie nicht an. Darüber hinaus kann nach Therapieende ein Rückfall auftreten oder nach primärem Ansprechen auf die Therapie kommt es im weiteren Verlauf zu einem Wiederaufstieg der Hepatitis-C-Virus(HCV)-RNS im Serum. Solche Problempatienten erfordern neue Therapiestrategien. Aktuelle Daten zur Therapie von Problempatienten wurden im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche, Titisee, am 17. Februar 2008 präsentiert.

Die Standardtherapie für unvorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C ist heute die Kombination aus einem pegylierten Interferon alfa (Pegasys®, PegIntron®) und Ribavirin (Copegus®, Rebetol®). Als primäres Therapieziel gilt ein dauerhaftes virologisches Ansprechen, definiert als fehlender Nachweis von HCV-RNS 24 Wochen nach Therapieende. Doch nur bei etwa 50 % der so behandelten Patienten wird dieses Therapieziel erreicht. Bei einem Therapieversagen kommen drei Möglichkeiten in Betracht:

- Patienten, die unter der Therapie zunächst virusfrei werden, aber nach Therapieende einen Rückfall mit Wiederauftreten der HCV-RNS erleiden (Patienten mit Relaps)
- Patienten sprechen auf eine antivirale Therapie zunächst an, zeigen aber noch unter laufender antiviraler Therapie ein Wiederauftreten der HCV-RNS (Patienten mit Breakthrough)
- Patienten, die nie virusfrei werden (Non-Responder)

Therapiestrategien für Patienten mit Relaps

Wurde der Patient primär mit Interferon alfa mit oder ohne Ribavirin behandelt, so empfiehlt sich zunächst eine Umstellung auf pegyliertes Interferon alfa, nach Möglichkeit in Kombination mit Ribavirin. Bestehen Kontraindikationen für Ribavirin, sollte das pegylierte Interferon höher dosiert und länger verabreicht werden.

Nicht selten ist der Rückfall eine Folge der Dosisreduktion. Sollte dies der Fall sein, sollte die Re-Therapie wieder mit einer höheren Dosierung erfolgen.

Empfohlen wird bei Genotyp-1-Infektion eine Ribavirin-Dosierung von 1000 bis 1200 mg p. o./Tag und bei Patienten mit Genotyp-2/3-Infektion 800 mg p. o./Tag. Die empfohlene Dosierung für pegyliertes Interferon alfa-2a beträgt 180 µg 1-mal/Woche s. c., für pegyliertes Interferon alfa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht (KG) 1-mal/Woche.

Entscheidend für das dauerhafte Ansprechen ist neben der Dosierung auch die Dauer der Therapie. Patienten mit Genotyp-1-Infektion sollten für 48 Wochen, Patienten mit Genotyp-2/3-Infektion über 24 Wochen behandelt werden.

Patienten, die nach einer kürzeren Therapie einen Rückfall erleiden, könnten von einer längeren Re-Therapie profitieren. Eine solche Re-Therapie ist insbesondere dann sinnvoll, wenn die Gründe, die zu einer Therapieverkürzung geführt haben, beseitigt oder therapiert werden können. Dazu gehören insbesondere eine Depression, die eventuell medikamentös mit Antidepressiva zu behandeln ist, und eine Anämie, die mit Erythropoetin oder Bluttransfusionen ausgeglichen werden kann.

In der EPIC-3-Studie wurden Patienten, die auf eine Kombinationstherapie mit Interferon alfa oder pegyliertem Interferon alfa plus Ribavirin nicht angesprochen hatten, mit pegyliertem Interferon alfa-2b in einer Dosierung von 1,5 µg/kg KG plus Ribavirin in einer Dosierung von 800 bis 1400 mg über 48 Wochen re-therapiert. Patienten, bei denen nach einer 12-wöchigen Behandlung ein virologisches Ansprechen dokumentiert werden konnte, zeigten in 57 % einen dauerhaften Therapieerfolg.

Um einen Relaps zu verhindern, empfiehlt es sich, bei unvorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion die Therapiedauer dann auf 72 Wochen zu verlängern, wenn sich zwischen der Therapiewoche 4 und 24 bzw. 12 und 24 nur ein langsames virologisches Ansprechen zeigt. Auch für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion und hoher Viruslast könnte der Therapieerfolg durch eine längere Behandlung verbessert werden.

Aber auch eine erhöhte Ribavirin-Dosis kann den Therapieerfolg verbessern, wobei sich eine gewichtsadaptierte höhere Ribavirin-Dosierung empfiehlt (800 mg bei Körpergewicht < 65 kg, 1000 mg bei Körpergewicht 65–85 kg, 1200 mg bei Körpergewicht 85–105 kg, 1400 mg bei Körpergewicht 105–125 kg).

Therapiestrategien für Non-Responder

Non-Responder stellen zurzeit die größte Herausforderung für die Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Auch bei ihnen empfiehlt sich eine Re-Therapie mit längerer Therapiedauer und höherer Interferon-Dosis. In der REPEAT-Studie konnte gezeigt werden, dass Non-Responder, die über 72 Wochen therapiert wurden, ein signifikant höheres virologisches Ansprechen erreichten als Non-Responder, die nur für 48 Wochen behandelt wurden (14–16 % vs. 7–9 %). Eine höhere Dosierung des pegylierten Interferon alfa-2a hatte keinen zusätzlichen Effekt.

Für Non-Responder wird auch eine Interferon-Erhaltungstherapie mit niedrig dosiertem pegyliertem Interferon alfa diskutiert. Eine solche Therapie über 3,5 Jahre führte zwar zu einem signifikanten Abfall der Alanin-Aminotransferase (ALT), der HCV-RNS und der nekro-inflammatorischen Aktivität in der Leberbiopsie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe, jedoch nicht zu einer Verbesserung in den Endpunkten Sterblichkeit, Dekompensation der Leberzirrhose, Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und Progression der Leberfibrose. Deshalb kann eine generelle Empfehlung für eine Langzeittherapie mit niedrig dosiertem pegyliertem Interferon alfa derzeit für Non-Responder nicht gegeben werden.

Neue Therapieansätze

Um die Therapieergebnisse bei der chronischen Hepatitis C zu optimieren, wurden in den letzten Jahren neue Therapieansätze entwickelt. Dazu gehören neue Interferone wie Albinterferon alfa-2b. Dabei handelt es sich um ein Fusionsprotein aus rekombinantem Interferon alfa-2b und Humanalbumin. Dieses Interferon hat eine längere Halbwertszeit als pegylierte Interferone. Eine Re-Therapie mit diesem Interferon von Genotyp-1-Non-Respondern führte in 7 bis 15 % der Fälle nach einer 48-wöchigen Therapie zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen. Ein neues Prinzip für die Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C sind HCV-spezifische Hemmstoffe. Dazu gehören NS3-Proteaseinhibitoren (Ciluprevir, Boceprevir, Telaprevir). Erste Studien mit einer solchen Substanz führten in der Monotherapie zu einem signifikanten Abfall der Viruslast. Ein anderes Prinzip sind

NS5B-Polymeraseinhibitoren wie Valopicitabin, von dem ebenfalls erste positive Untersuchungsergebnisse in der Monotherapie vorliegen. Die Substanzen führten auch bei Patienten, die auf eine Interferon-alfa-basierte Therapie nicht angesprochen hatten, zu einem Abfall der Viruslast. Das Problem sind jedoch schwere unerwünschte Nebenwirkungen. Auch kommt es unter der Therapie mit Protease- oder Polymeraseinhibitoren zu einer raschen Resistenzentwicklung, so dass eine Monotherapie nicht erfolgversprechend ist. Doch die kombinierte Behandlung der neuen HCV-spezifischen antiviralen Substanzen mit der Interferon-Standardtherapie dürfte insbesondere für die Re-Therapie von Patienten mit Relaps eine vielversprechende Option darstellen. Bei Non-Respondern könnte eventuell eine Kombinationstherapie mit verschiedenen HCV-spezifischen Wirkstoffen mit unterschiedlichem Resistenzprofil interessant sein.

Fazit

Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die nicht dauerhaft auf die Standardtherapie angesprochen haben, empfiehlt sich eine Re-Therapie, wobei sowohl die Interferon-alfa- als auch die Ribavirin-Dosis erhöht und die Therapiedauer verlängert werden sollten. Eine solche Re-Therapie ist insbesondere dann erfolgversprechend, wenn Gründe für ein schlechteres Therapieansprechen bei der Ersttherapie vorliegen und diese beseitigt werden können.

Quelle

Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt am Main. Vortrag im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche (Falk-Seminar), Titisee, 17. Februar 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Tuberkulose 2008

Das Problem der zunehmenden Resistenz

Auch wenn die Tuberkulose in Deutschland rückläufig ist, so ist sie jedoch keinesfalls ausgerottet. Probleme sind die fehlende klinische Erfahrung mit Tuberkulose bei der Ärzteschaft und die zunehmende Ausbreitung resistenter Tuberkulosestämme. Aktuelle Daten wurden im Rahmen eines Vortrags beim 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. in Lübeck am 11. April 2008 zusammengefasst.

Weltweit erkranken jährlich 8,8 Mio. Menschen an Tuberkulose und bei 1,6 Mio. Menschen ist die Tuberkulose die eigentliche Todesursache. In Deutschland geht die Anzahl der Tuberkulose-Neuerkrankungen seit vielen Jahren kontinuierlich zurück. Im Jahr 2006 wurden 5402 Neuinfektionen gemeldet, das sind 10 % weniger als im Vorjahr. Somit liegt die Inzidenz bei 6,6/100 000 Personen, das sind halb so viele wie vor zehn Jahren. Gehäuft tritt die Erkrankung bei Patienten mit Migrationshintergrund auf, das heißt, hier liegt die Neuerkrankungsrate fünfmal höher als bei der deutschen Bevölkerung. Weitere Risikofaktoren sind schlechte soziale Verhältnisse, fehlender fester Wohnsitz, Alkohol-

und Drogenabhängigkeit, Malignome und Diabetes mellitus. Nach den Ergebnissen entsprechender Metaanalysen besteht auch ein direkter Zusammenhang zwischen dem Risiko sowohl einer aktiven Tuberkulose als auch einer latenten tuberkulösen Infektion und dem Tabakrauchen.

Zunehmende Medikamentenresistenz

Bei der Resistenz wird zwischen einer Monoresistenz (SDR-TB = single-drug-resistant tuberculosis) und einer Polyresistenz (MDR-TB = multi-drug-resistant tuberculosis) unterschieden. Bei letzterer besteht mindestens eine Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin. In den letzten Jahren wurden zuneh-

mend auch Tuberkelbakterien isoliert, die mindestens gegen Rifampicin, Isoniazid und darüber hinaus gegen sämtliche Fluorchinolone und mindestens einen der zu injizierenden Wirkstoffe (Capreomycin, Kanamycin und Amikacin) resistent sind. Letztere wird als ausgeprägte multiresistente Tuberkulose (XDR-TB = extensively drug-resistant tuberculosis) bezeichnet. Neuerdings werden auch Tuberkelbakterien identifiziert, die eine Resistenz gegenüber praktisch allen antituberkulotischen Erst- und Zweitlinien-Medikamenten zeigen. Dies wird als extrem multiresistente Tuberkulose (XXDR-TB = extremely drug-resistant tuberculosis) bezeichnet.

In Deutschland selten

Bei den in Deutschland geborenen Patienten mit Tuberkulose liegt eine Resistenz gegenüber einem der Standard-Antituberkulotika nur in 9 % vor, dagegen liegt diese Rate bei Patienten, die im Ausland geboren sind, bei 17,7 %. Die Vergleichszahlen für multiresistente Tuberkulosen sind 0,6 % gegenüber 4,2 % der Patienten. Besonders hohe Resistenzraten finden sich bei Patienten, die in Staaten der ehemaligen

Sowjetunion geboren wurden. Bei ihnen fand sich 2006 bei 34,3 % eine Resistenz gegenüber einem der Standard-Antituberkulotika und bei 16,8 % eine multiresistente Tuberkulose. Bezüglich der XDR-Tuberkulose sind in Deutschland bisher nur Einzelfälle beschrieben worden. Doch man muss befürchten, dass die Häufigkeit solcher komplexen Resistenzformen in den nächsten Jahren auch in Deutschland zunehmen wird.

Häufig Koinfektionen

Die Inzidenz der XDR-Tuberkulose verläuft parallel mit der MDR-Tuberkulose. Solche Problemsituationen treten insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer HIV-Infektion auf. Das Auftreten von MDR- und XDR-Erregern ist Folge entsprechender Selektionsmechanismen durch eine falsche oder unzureichende Antibiotika-Therapie, wobei eine zu kurze Therapiedauer und eine schlechte Patientencompliance die häufigsten Ursachen darstellen. Weitere Risikofaktoren für eine Resistenz sind eine Immunsuppression wie beispielsweise eine HIV-Infektion und Alkoholismus. Aber auch Einwanderer bzw. Reisende aus Risikogebieten mit hoher MDR-Tuberkuloseinzidenz haben ein erhöhtes Resistenzrisiko.

Daraus ergibt sich die Empfehlung, dass Patienten mit reduziertem Immunstatus Länder mit hohem HIV-Infektionsgrad und hoher Tuberkulose-durchseuchungswahrscheinlichkeit unbedingt meiden sollten.

Immer Kombinationstherapie

Um Resistenzen zu verhindern, sollte eine Tuberkulose immer mittels Kombinationstherapie behandelt werden. Dabei muss sichergestellt werden, dass der Patient seine Medikamente täglich einnimmt. Im Allgemeinen wird die Therapie mit einer Vierfach-Kombination über 2 Monate begonnen, an die sich eine Zweifach-Kombinationstherapie für weitere 6 Monate anschließt. Bei einer Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem Standardmedikament muss die Therapiedauer verlängert werden. Bei Patienten mit einer extrapulmonalen Tuberkulose reicht eine Gesamttherapiedauer von 6 Monaten, eine ZNS-Tuberkulose sollte dagegen mindestens über 12 Monate behandelt werden. Eine Indikation für Glucocorticoide besteht nur bei einem Befall des ZNS und des Perikards, in Einzelfällen auch bei einer respiratorischen Insuffizienz. Die Therapie wird in einer *Vierfach-Kombination* mit

- Isoniazid (z. B. Isozid[®], Tebesium[®]),
- Rifampicin (z. B. Eremfat[®], Rifa[®], RifampicinHefa),
- Pyrazinamid (z. B. Pyrafat[®], Pyrazinamid „Lederle“) (z. B. auch Kombination der drei Wirkstoffe in Rifater[®]) und
- Ethambutol (EMB-Fatol[®], Myambutol[®]) begonnen.

Nach 2 Monaten sollte nach Vorlage des kulturellen Ergebnisses bei fehlenden Resistenzen die Therapie umgestellt werden auf eine *Zweierkombination* mit Isoniazid und Rifampicin (z. B. auch Kombination der beiden Wirkstoffe in Rifinah[®]) und zwar für weitere 4 Monate.

Bei Patienten mit Verdacht auf Resistenzentwicklung sollte eventuell in der Initialphase sogar eine *Fünffachkombination*, das heißt zusätzlich Streptomycin (z. B. Strepto-Fatol), eingesetzt werden.

Quelle

Dr. Barbara Hauer, Berlin. Situation der Tuberkulose in Deutschland und Probleme bei der Versorgung. Vortrag im Rahmen des 49. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Lübeck, 11. April 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

— Bücherforum —

**Therapieprofile für die Kitteltasche
Orientiert an den Leitlinien der
Fachgesellschaften**

Von Kirsten Lennecke, Silke Maria Beinicke, Kirsten Hagel, Katja Grasmäder und Andrea Liekweg. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2006. 2., neu bearbeitete Auflage. 746 Seiten, 99 Tabellen, 85 Schemata. Kunststoff 39,80 Euro.

Zu den häufigsten therapeutischen Maßnahmen eines Arztes gehört die Verschreibung eines Medikaments. Hierfür sind einerseits klare Strategien und Grundkonzepte erforderlich, wie für einen einzelnen Patienten und dessen spezifische Krankheit ein Medikament auszuwählen ist. Andererseits erfordert es ein fundiertes Wissen über die zur Verfügung stehenden Arzneimittel. Beides wird in diesem Buch klar und übersichtlich vermittelt.

In einem handlichen Buchformat sind die wichtigsten Krankheitsbilder alphabetisch geordnet.

Zu jedem Krankheitsbild werden Symptome, Ursachen, Behandlungsindikation und Behandlungsziele, Basistherapie, Arzneitherapie sowie weitere wichtige Punkte wie häufige therapiebezogene Probleme gut und verständlich erklärt. Nützlich sind vor allem die kurzen Arzneimittelprofile zu jedem Kapitel mit Nebenwirkungen (NW), Kontraindikationen (KI), Wechselwirkungen (WW) sowie die weiterführenden Literaturangaben. Am Ende jedes Kapitels ermöglicht ein sehr anschauliches und zusammenfassendes Diagramm einen Überblick zum jeweiligen Therapiekonzept. Alle Kapitel wurden an die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften angepasst.



Das Buch eignet sich für die tägliche Arbeit in Klinik und Praxis als Nachschlagewerk und bietet einen schnellen Zugriff auf wesentliche Informationen. Aufgrund seines handlichen Formats ist es für die Kitteltasche geeignet. Das Preis-Leistungsverhältnis scheint angemessen.

Stefanie Neuhaus,
Koblenz

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Ertftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften nach bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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