

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 4
April 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
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. 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
Die Botschaft hör' ich wohl, 115

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Dirk Arnold, Halle, und Annemarie Musch, Stuttgart
Panitumumab 117
Theranostik beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Zertifizierte Fortbildung 124



Übersicht

Henning Schröder, Minneapolis (USA), Stefanie Oberle-Plümpe, Braunschweig, und Dirk Stalleicken, Langenfeld
Neue Erkenntnisse zur vasoprotektiven Wirkung des NO-Donors PETN 126

Consensus

Annemarie Musch und Tanja Liebing, Stuttgart
Asthma bronchiale bei Kindern 130
Zusammenfassung eines internationalen Konsensusberichts

Evidenzbasierte Medizin

Antje Timmer, Freiburg, Bernd Richter, Düsseldorf
Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention 137
Eine Einführung in Frage und Antwort
Teil 1 – Was ist eine systematische Übersichtsarbeit?

Klinische Studien

Initiale Hochdrucktherapie: Inzidenz neuer Diabetes-Fälle mit bestimmten Antihypertensiva 140
Diabetes und Herzinsuffizienz: Welches Antidiabetikum für Diabetiker mit Herzinsuffizienz? 141

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 143
Therapiehinweise 146
Kongresse, Symposien, Konferenzen 148

Impressum 150

Die Botschaft hör' ich wohl,

Die dauerhafte orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern gehört zu den Themen, bei denen im ärztlichen Alltag sicherlich eine deutliche Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit besteht. Gerade von neurologischer Seite wird immer wieder darauf hingewiesen, dass ein Alter von über 75 Jahren einen eigenständigen Risikofaktor für eine Hirnembolie darstellt und deshalb betagte Patienten in besonderer Weise von der Antikoagulation profitieren. Neuerdings wird auch die bisher gültige und für eine dauerhafte Antikoagulation durchaus relevante Einteilung in paroxysmales und permanentes Vorhofflimmern in Frage gestellt, nachdem eine Reihe von klinischen Studien zweifelsfrei belegen konnte, dass zwei Drittel der Vorhofflimmern-Episoden von den Betroffenen überhaupt nicht wahrgenommen werden. Wer kann da noch von einem stabilen Sinusrhythmus sprechen!

Die richtige Konsequenz aus dieser Tatsache ist, auch bei Patienten mit anfallsweise auftretendem Vorhofflimmern die Indikation für eine Langzeitantikoagulation immer dann zu stellen, wenn die Risikostratifizierung nach dem CHADS2-Score mindestens 2 Punkte ergibt (siehe **Kasten**).

In der Praxis wird jedoch häufig aus Angst vor einer schweren Blutungskomplikation diese Empfehlung nicht umgesetzt, denn die Antikoagulation ist immer eine schmale Gratwanderung zwischen einer Embolie, die es zu verhindern gilt, und einer schweren Blutung. Letztere wird, wenn sie sich nicht im Gehirn manifestiert, im allgemeinen von den Neurologen jedoch nicht erlebt. Gerade in den letzten 4 Wochen habe ich 3 Patienten mit einer lebensbedrohlichen extrazerebralen Blutung (aus Blase, Dickdarm bei Divertikulose sowie Hämatothorax) erlebt. Bei all diesen Patienten war bei der Aufnahme der INR-Wert extrem hoch, wobei meist, aber nicht immer eine unzureichende Patientencompliance vorlag. Sie werden verstehen, dass solche Erlebnisse die Bereitschaft zur großzügigen Indikationsstellung nicht gerade fördern. Studienlyrik ist doch eben etwas anderes als Alltagsepik!

Daran werden wohl auch die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten BAFTA-Studie [Mant J, et al. 2007] nichts ändern können. Es handelt sich dabei um eine Studie, die ausschließlich in Hausarztpraxen durchgeführt wurde. Hier wurde bei betagten Patienten mit Vorhofflimmern (Durchschnittsalter 82 Jahre) vom Hausarzt die Indikation für die Antikoagulation gestellt und diese dann auch von ihm eingeleitet und überwacht. Als kombinierter Endpunkt der Studie wurde tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall, intrakranielle Blutung und periphere Embolie definiert. Die Patienten erhielten randomisiert 75 mg Acetylsalicylsäure oder eine orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR-Wert von 2 bis 3. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,7 Jahren trat in der Acetylsalicylsäure-Gruppe ein solches Ereignis bei 48 Patienten auf (44 ischämische Schlaganfälle, 1 intrazerebrale Blutung, 3 systemische Embolien). In der antikoagulierten Patientengruppe wurden nur 24 Ereignisse dokumentiert (21 ischämische Schlaganfälle, 2 intrazerebrale Blutungen, 1 systemische Embolie). Während das absolute jährliche Risiko bei den antikoagulierten Patienten bei 1,8% lag, betrug es in der Acetylsalicylsäure-Gruppe 3,8%. Somit ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 2 %-Punkten und eine relative Risikoreduktion von 52%. Mit anderen Worten: 50 Patienten müssen über 1 Jahr antikoaguliert werden, um ein 1 Ereignis zu verhindern.

Dies sind sicherlich sehr überzeugende Ergebnisse, die eigentlich doch alle Zweifler überzeugen müssten. Doch auch hierbei handelt es sich um eine Studie, die bei der Überwachung der Patienten eine besondere Sorgfalt vermuten lässt, die im Alltag nicht immer erwartet werden darf. Darüberhinaus wurde eine sehr starke Selektionierung durchgeführt, d.h. alle Patienten mit einem auch nur

CHADS2-Score

Der CHADS2-Score kann als Entscheidungshilfe für den Beginn einer Antikoagulationstherapie dienen. Es werden Punkte für unterschiedliche Risikofaktoren eines thromboembolischen Schlaganfalls gegeben.

1 Punkt jeweils für

- Herzinsuffizienz (C = congestive heart failure),
- Hypertonie (H),
- Alter ab 75 Jahre (A) und
- Diabetes mellitus (D) (jeweils 1 Punkt)

2 Punkte für

- vorangegangenen Schlaganfall oder vorangegangene transiente ischämische Attacke (TIA)

Quelle

Mant J, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

leicht erhöhten Blutungsrisiko wurden von der Studie ausgeschlossen, so dass schließlich nur 21 % der rekrutierten Patienten eingeschlossen wurden.

Somit bleiben bei mir doch gewisse Bedenken, dass diese Ergebnisse die alltägliche Situation in der Praxis widerspiegeln. Ob die breite Antikoagulation bei hochbetagten Patienten mit Vorhofflimmern in der Tat segensreich ist, auch für die Beantwortung dieser Frage bräuchten wir zuverlässige Daten aus der Versorgungsforschung. Und diese gibt es nicht. So bleibt doch eine gewisse Unsicherheit bei allen Ärzten, die tagtäglich mit der Frage der Antikoagulation bei älteren Patienten konfrontiert werden: Soll ich oder soll ich nicht? Jede Entscheidung kann retrospektiv gesehen falsch sein und darin liegt das Dilemma, das auch durch noch so schöne Studienergebnisse nicht zu lösen ist.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

— Bücherforum —**Individuelle Pädiatrie**

Leibliche seelische und geistige Aspekte in Diagnostik und Beratung
Anthroposophisch-homöopathische Therapie

Von Georg Soldner und H. Michael Stellmann.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 2007. 3. Auflage. XX, 820 Seiten,
2 Abbildungen, 21 Tabellen. Gebunden
89,- Euro.

Dieses Buch feiert demnächst seinen 7. Geburtstag und hat sich in der jetzt erschienenen 3. Auflage zu einem absoluten Standardlehrbuch entwickelt, etwas Vergleichbares liegt aus dem Bereich der Komplementärmedizin nicht vor. Es gehört in die Hand jedes Arztes, der Kinder behandelt und das Kind in seiner Individualität als leibliches, seelisches und geistiges Wesen verstehen will.

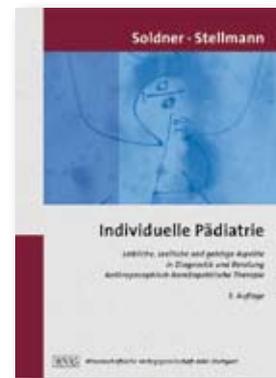
Es beginnt in der Einleitung mit der ungewöhnlichen Frage: „Wer bist Du?“, diese Frage durchzieht im Sinne eines Dialogs mit dem Kind das ganze Buch und zeigt, wie jede Krankheit eine ganz persönliche Frage des Kindes ist, die der persönlichen Antwort des Arztes bedarf.

Die außerordentlich fundierte Kenntnis der Schulmedizin, auf deren Boden die Autoren stehen, zeigt sich in der Fülle der zitierten aktuellen Literatur und im Respekt vor den großen Fortschritten der Pädiatrie, die wir dieser Medizin verdanken. In der Homöopathie, deren Methode zu einer Vielzahl der gegebenen Therapieempfehlungen beiträgt,

wird eine Methode gesehen, die die Wahrnehmungsfähigkeit des Arztes für die Patienten ständig schult. In einer Zeit, in der Labor, Sonographie und Kernspintomographie vielfach drohen, vom Wesentlichen in der Arzt-Patienten-Begegnung abzulenken: „Homöopathische Arzneimittel sollen lebendige Antworten im Sinne einer Umstimmung des Organismus auslösen“.

Die Anthroposophische Medizin, die als zentrales Anliegen das Buch prägt, erweitert mit ihren Möglichkeiten, durch geisteswissenschaftliche Erkenntnisse Krankheit aus dem Bezug des Menschen zu den Natureichen, jedoch auch dem vorgeburtlichen Schicksal des Kindes heraus zu verstehen, sowohl die Schulmedizin als auch die Homöopathie. Homöopathie wird plötzlich nicht nur als Empirie verständlich, sondern am Beispiel von Calcium carbonicum bzw. Conchae aus dem Wesen der Auster und ihrer Beziehung zum Menschen.

Eine Besonderheit des Buchs liegt außerdem darin, dass kindliche Krankheiten in Zusammenhang mit der ganzen Familie betrachtet werden; damit wird Therapie zur Familientherapie im besten Sinne. Neben vielen neuen Kapiteln unter anderen zu kindlichen Herzkrankheiten, ADHS, Nephritis und Nephrose liegt ein Höhepunkt des Buchs in der Darstellung der rheumatoiden Arthritis. An Hand einer ausgezeichneten Fallsammlung wird



deutlich, dass spezifisch für die rheumatische Erkrankung des Kindes ein leidvolles, schockartiges Erleben der Mutter in Zusammenhang mit der Ankunft des Kindes ist. Die Möglichkeiten der Heilung mit homöopathischen und anthroposophischen Medikamenten wirken unmittelbar überzeugend.

Alle Therapieangaben sind begründet in der immensen therapeutischen Erfahrung der Autoren. Wohltuend fällt immer wieder die Wertschätzung gegenüber der Erfahrung anderer Kollegen auf, sei es in Kenntnis ihrer Veröffentlichungen, die bis ins Jahr 2007 verfolgt werden, sei es aus dem persönlichen Gespräch heraus. Das Lesen dieses Buchs, das auch dem erfahrenen, klinisch tätigen Arzt in kritischen Situationen neue Anregungen geben kann, insbesondere da, wo die Möglichkeiten der Schulmedizin erschöpft sind, hinterlässt ein Gefühl tiefer Dankbarkeit.

Dr. med. René Madeleyn,
Filderstadt

Panitumumab

Theranostik beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Dirk Arnold, Halle, und Annemarie Musch, Stuttgart

Mit Panitumumab (Vectibix®) ist in Deutschland seit Mitte Januar 2008 eine neue Behandlungsoption für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Handel. Panitumumab ist ein rekombinanter voll humaner gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichteter Antikörper. Der Zulassung durch die EMEA entsprechend kann Panitumumab bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Irinotecan- und Oxaliplatin-haltige Standardschemata versagt haben, als Monotherapie angewendet werden, wenn bei dem zu behandelnden Patienten ein EGFR-exprimierendes Karzinom mit nicht-mutiertem K-ras-Gen nachgewiesen wurde.

Diese Patientensubgruppe hatte in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie besonders von der Therapie mit Panitumumab profitiert. In dieser Studie wurde Panitumumab zusätzlich zu bestmöglicher Supportivtherapie gegeben und die Wirksamkeit dieser Therapie mit bestmöglicher Supportivtherapie allein verglichen. Es zeigte sich, dass das progressionsfreie Überleben von Patienten mit nicht-mutiertem K-ras-Gen mit im Median 12,3 Wochen signifikant länger war als das der Patienten mit K-ras-Mutation, die im Median 7,4 Wochen progressionsfrei überlebten. Der Nachweis der K-ras-Mutation ist aus dem Routinebiopsat oder -operationspräparat sicher durchzuführen. Die zielgerichtete Therapie mit dem Anti-EGFR-Antikörper kann durch die enge Verzahnung von Diagnose und Therapie (Theranostik) sehr gezielt bei den Patienten eingesetzt werden. Dies ist ein wichtiger Schritt in Richtung individualisierte Therapie.

Arzneimitteltherapie 2008;26:117-23.

In Deutschland treten jährlich etwa 60 000 Neuerkrankungen mit Darmkrebs auf. Ausgehend von dieser Zahl ist Darmkrebs in Deutschland die häufigste geschlechts-unabhängige Tumorerkrankung. Bei etwa einem Viertel der Patienten werden bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen nachgewiesen, bei etwa dem gleichen Anteil entstehen diese nach Resektion des Primärtumors im Verlauf. Das mediane Überleben dieser Patienten konnte in den letzten Jahren deutlich verbessert werden: Von etwa einem halben Jahr bei bestmöglicher Supportivtherapie stieg das mediane Überleben in Studien durch die Kombination von Fluorouracil und Folinsäure mit Irinotecan oder Oxaliplatin und zuletzt durch die zielgerichtete Therapie mit Bevacizumab oder Cetuximab auf inzwischen über zwei Jahre.

Die Zielstrukturen dieser beiden therapeutischen Antikörper sind der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Bevacizumab bindet VEGF und hemmt so die Angiogenese. Cetuximab verhindert durch die Bindung an den EGF-Rezeptor die Aktivierung dieses Rezeptors durch verschiedene endogene Wachstumsfaktoren. Es kommt zu verschiedenen Antitumorwirkungen, beispielsweise zur Hemmung der Zellproliferation, der Angiogenese und der Metastasierung.

Bei bis zu etwa 90 % der kolorektalen Karzinome wird eine EGFR-Überexpression nachgewiesen. Die EGFR-Überpres-

sion ist – entsprechend vieler das Tumorwachstum begünstigender Wirkungen der EGFR-Aktivierung – mit einer schlechteren Prognose verbunden [1, 2].

Seit Mitte Januar 2008 ist mit Panitumumab ein voll humaner gegen EGFR gerichteter Antikörper zur Therapie von vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Handel verfügbar.

Als Besonderheit hervorzuheben ist die Zulassung speziell für eine Patientengruppe, die besonders von der Therapie mit Panitumumab profitiert: Patienten mit Nachweis von EGFR im Tumorgewebe und Nachweis des nicht-mutierten K-ras-Gens (siehe **Kasten**).

Die Bestimmung des K-ras-Mutationsstatus ermöglicht die erste molekulare Stratifizierung von Patienten mit kolorektalem Karzinom: Es können die Patienten erkannt werden, die mit einer größeren Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit Panitumumab ansprechen.

*Dr. med. Dirk Arnold, Halle, Klinik für Innere Medizin, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle,
E-Mail: dirk.arnold@medizin.uni-halle.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart*

K-ras (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog)

Nach dem klassischen Modell der Entwicklung kolorektaler Karzinome, der Adenom-Karzinom-Sequenz, führen verschiedene epigenetische und genetische Veränderungen in Epithelzellen zur malignen Entartung [3]. Als entscheidende Veränderungen können die Inaktivierung des APC- und des p53-Gens (Tumorsuppressorgene; APC = adenomatöse Polyposis coli) und die Aktivierung des K-ras-Gens (Protoonkogen) genannt werden.

Eine aktivierende Mutation des K-ras-Gens wird bei etwa 30 bis 40 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen.

K-ras kodiert für ein membranständiges Guanylnucleotid-bindendes Protein (G-Protein) mit Mittlerfunktion (Abb. 1). Im Ruhezustand des Proteins wird Guanosindiphosphat (GDP) gebunden. Nach Aktivierung des vorgeschalteten Rezeptorproteins (z. B. EGFR) über einen Liganden wie EGF kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptorproteins, das nun in Kontakt mit dem G-Protein tritt. Am G-Protein wird die Bindung zu GDP gelöst und Guanosintri-phosphat (GTP) gebunden. In diesem aktivierten Zustand des G-Proteins kann es wiederum andere nachgeschaltete Proteine/Mediatoren der Signaltransduktionskaskade aktivieren. Anschließend wird das G-Protein durch Hydrolyse von GTP zu GDP inaktiviert.

Diese intrinsische GTPase-Aktivität des K-ras-Proteins geht durch aktivierende Mutationen verloren. Das Protein ist konstitutiv aktiviert, es folgt eine kontinuierliche Signaltransduktion. Eine Blockade des vorgeschalteten Rezeptorproteins – beispielsweise durch einen gegen EGFR gerichteten Antikörper – kann die Signaltransduktion über konstitutiv aktiviertes K-ras-Protein nicht hemmen.

Neben dem K-ras-Protein gibt es noch zwei weitere Formen von Ras-Proteinen: H- und N-ras (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, neuroblastoma RAS viral oncogene homolog). Die Proteine werden nach ihrem Vorkommen in bestimmten tierischen oder menschlichen Tumoren bezeichnet.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Panitumumab ist ein rekombinanter humaner Anti-EGFR-Antikörper (IgG₂) [7].

Der EGF-Rezeptor ist ein transmembranäres Glykoprotein, das zur Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (HER oder erbB) gehört. Er besteht aus einer extrazellulären Liganden-Bindungsdomäne, einer transmembranären Domäne und einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne. Natürliche Liganden des Rezeptors sind EGF und transformierender Wachstumsfaktor alpha (TGF-α). Nach Ligandenbindung dimerisiert der Rezeptor, und die Rezeptor-Tyrosinkinase wird aktiviert (Abb. 1). Es kommt zunächst zur Autophosphorylierung, anschließend zur Übertragung von Phosphatgruppen auf Mediatoren verschiedener Signaltransduktionswege wie den Ras-Raf-MAPK- oder den Akt-mTOR-Signalweg innerhalb der Zelle und schließlich zur Aktivierung bestimmter Gene. Über die EGFR-Aktivierung werden Zellteilung, Zellüberleben, Apoptose, Zelladhäsion und Angiogenese beeinflusst.

Panitumumab bindet an die Liganden-Bindungsdomäne des EGF-Rezeptors und hemmt die Liganden-induzierte Aktivierung von EGFR. Der Antikörper-Rezeptor-Komplex wird in die Zelle aufgenommen. Zur Antitumorwirkung von Panitumumab tragen die Hemmung von Zellwachstum und Angiogenese sowie die Induktion von Apoptose bei.

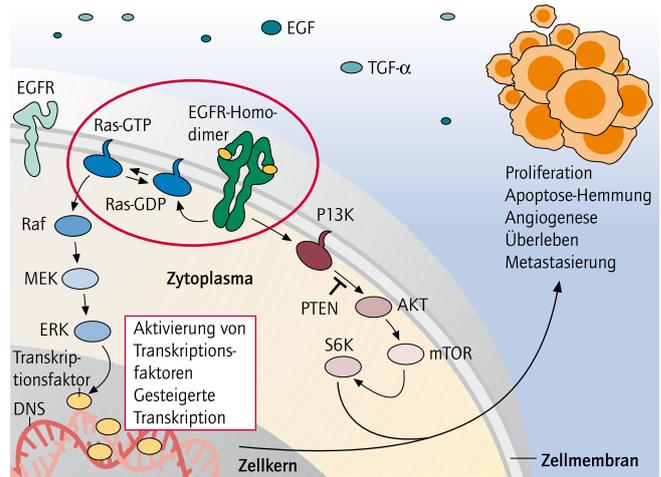


Abb. 1. Signaltransduktion über den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)

Natürliche Liganden am EGF-Rezeptor sind der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und der transformierende Wachstumsfaktor alpha (TGF-α). Nach der Ligandenbindung dimerisiert EGFR und es werden verschiedene Signalwege aktiviert wie beispielsweise der hier skizzierte Ras-Raf-MAP-Kinase-Weg und der Akt-mTOR-Signalweg. Es kommt zur Aktivierung bestimmter Gene und darüber zur Stimulation von Zellproliferation, Zellüberleben und Angiogenese sowie einer Apoptose-Hemmung und zu einer Begünstigung der Metastasierung durch Beeinflussung der Zelladhäsion.

Bei aktivierender Mutation im K-ras-Gen erfolgt die Signaltransduktion über das konstitutiv aktivierte K-ras-Protein kontinuierlich, unabhängig davon, ob ein Ligand gebunden wurde oder nicht.

Gesondert markiert sind die zentralen Faktoren für die Wirkung von Panitumumab, der EGF-Rezeptor und K-ras

Pharmakokinetik

Panitumumab zeigt keine lineare Pharmakokinetik [7]. Das Steady-State wurde nach der dritten Infusion erreicht, wenn Panitumumab in der empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht über eine Stunde i. v. alle 2 Wochen verabreicht wurde. Die im Steady-State gemessenen pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik wurden bei Patienten im Alter zwischen 26 und 85 Jahren nicht beobachtet. Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen nicht vor.

Wirksamkeit

In einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom unter-

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Panitumumab [nach 7]

Maximale Plasmakonzentration, C _{max} [µg/ml]	213 ± 59
AUC [µg x Tag/ml]	1306 ± 374
Clearance [ml/Tag pro kg Körpergewicht]	4,9 ± 1,4
Halbwertszeit t _{1/2} [Tage]	Etw 7,5 (Bereich: 3,6–10,9 Tage)

AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Phase-III-Studie mit Panitumumab: Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation [nach 4, 5]

	Panitumumab + BSC (n = 231) n (%)	BSC (n = 232) n (%)	Gesamt (n = 463) n (%)
Männer	146 (63)	148 (64)	294 (63)
Alter, Median [Jahre] (Bereich)	62,0 (27–83)	63,0 (27–82)	62,0 (27–83)
Primärlokalisierung des Tumors			
Kolon	153 (66)	157 (68)	310 (67)
Rektum	78 (34)	75 (32)	153 (33)
ECOG PS-Score			
0	107 (46)	80 (34)	187 (40)
1	94 (41)	115 (50)	209 (45)
2	29 (12)	35 (15)	64 (14)
3	1 (0)	2 (1)	3 (1)
Metastasen in/im			
Leber	178 (77)	194 (84)	372 (80)
Lunge	147 (64)	139 (60)	286 (62)
Lymphknoten	52 (23)	66 (28)	118 (25)
Bauch	37 (16)	29 (12)	66 (14)
Vorangegangene zytostatische Chemotherapieeregime bei metastasierter Erkrankung			
1–2	147 (64)	144 (62)	290 (63)
3–4	81 (35)	87 (38)	169 (37)
> 5	3 (1)	1 (0)	4 (0)

BSC = Best supportive care, beste Supportivtherapie; ECOG PS-Score = Eastern Cooperation Oncology Group performance status

sucht [4, 5]. Eingeschlossen werden konnten Patienten, bei denen die Erkrankung während oder nach einer vorangegangenen zytostatischen Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin fortgeschritten war. Ein weiteres Kriterium für den Studieneinschluss war der Nachweis von EGFR im Tumorgewebe.

Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1 : 1 den beiden folgenden Behandlungsgruppen zugewiesen:

■ Panitumumab (6 mg/kg Körpergewicht i. v. über 60 bis 90 Minuten alle 2 Wochen) plus beste Supportivtherapie (n = 231)

■ Beste Supportivtherapie (n = 232; Kontrollgruppe)

Diese Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis die Erkrankung erneut fortschritt oder es beispielsweise zu nicht tolerierbarer Toxizität kam. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten ebenfalls mit Panitumumab behandelt werden, wenn bei ihnen ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde.

Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten in der Ausgangssituation sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

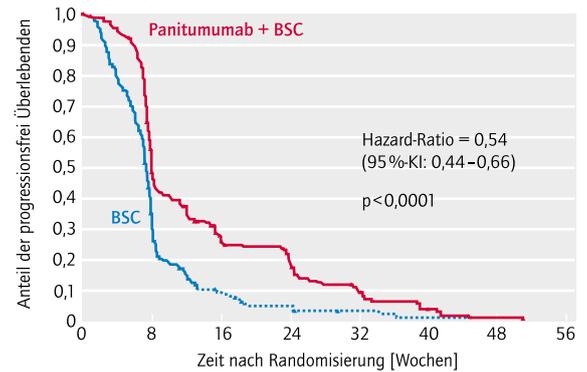
Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das Ansprechen auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens. Im primären Endpunkt konnte ein signifikant besseres Therapieergebnis zugunsten der Behandlung mit Panitumumab gezeigt werden ($p < 0,0001$) (Tab. 3; Abb. 2).

10 % der Patienten, die Panitumumab erhielten, sprachen auf die Therapie an (partielleres Ansprechen). Das Therapie-

Tab. 3. Ergebnis im primären Endpunkt – progressionsfreies Überleben: Phase-III-Studie mit Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (Intention-to-treat-Analyse) [nach 4, 5]

	Panitumumab + BSC (n = 231)	BSC (n = 232)
Progressionsfreies Überleben [Tage]		
Median (95%-Konfidenzintervall)	56 (55–59)	51 (50–54)
Mittelwert (Standardabweichung)	96,4 (5,3)	59,7 (3,75)
Minimum; Maximum	0; 357	0; 337

BSC = Best supportive care, beste Supportivtherapie



Risikopatienten:							
Panitumumab + BSC	231	118	49	31	13	5	1
BSC	232	75	17	7	3	1	1

Abb. 2. Ergebnisse im primären Endpunkt: Phase-III-Studie mit Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (Kaplan-Meier-Analyse mit allen randomisierten Patienten) [nach 4, 5]

ansprechen trat nach im Median 8 Wochen ein und dauerte median 17 Wochen (95%-Konfidenzintervall 16–25). In der Kontrollgruppe zeigte kein Patient ein objektives Therapieansprechen.

Eine Stabilisierung der Erkrankung erreichten 27 % der Patienten in der Panitumumab-Gruppe und 10 % in der Kontrollgruppe.

Im Gesamtüberleben der Patienten wurde kein Unterschied festgestellt. Dies ist dadurch erklärbar, dass 75 % der Patienten, die zunächst in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, nach Fortschreiten der Erkrankung ebenfalls mit Panitumumab behandelt worden waren.

Retrospektive Analyse

Das deutlich unterschiedlich lange progressionsfreie Überleben in beiden Behandlungsgruppen nach Erreichen des Medians – deutlich zu sehen am unterschiedlichen Verlauf der beiden Kurven in Abbildung 2 – war der Anlass für weitere Untersuchungen zur Definition einer Patientengruppe mit besonderem Nutzen.

Ein Zusammenhang mit dem Ausmaß der EGFR-Expression im Tumorgewebe konnte nicht nachgewiesen werden. Weiterhin wurde kein Zusammenhang mit beispielsweise Alter, Geschlecht, Lokalisation der Tumorerkrankung und vorausgegangenem Therapieergebnis nachgewiesen. Die Ergebnisse verschiedener einarmiger Studien mit Anti-EGFR-Antikörpern unterstützten jedoch die Hypothese, dass ein Zusammenhang mit dem K-ras-Mutationsstatus bestehen

Tab. 4. K-ras-Mutationsstatus bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-III-Studie mit Panitumumab zusätzlich zu bester Supportivtherapie (BSC) oder mit bester Supportivtherapie allein behandelt wurden [nach 6]

	Panitumumab + BSC	BSC	Gesamt
Randomisierte Patienten [n]	231	232	463
K-ras nicht untersucht [n] (%)	11 (5)	7 (3)	18 (4)
K-ras-Test nicht auswertbar [n] (%)	12 (5)	6 (3)	18 (4)
In K-ras-Analyse einbezogene Patienten [n] (%)	208 (90)	219 (94)	427 (92)
K-ras-Wildtyp [n] (%)	124 (60)	119 (54)	243 (57)
K-ras-Mutation [n] (%)	84 (40)	100 (46)	184 (43)

könnte. In einer retrospektiven Analyse der Daten der Phase-III-Studie mit Panitumumab, die Biomarker-Untersuchungen vorsah, wurde diese Fragestellung untersucht [6]. Der K-ras-Mutationsstatus der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist in Tabelle 4 zusammengefasst: Bei rund 60 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein nicht-mutiertes K-ras-Gen (K-ras-Wildtyp) nachgewiesen, bei rund 40 % wurden Mutationen im K-ras-Gen nachgewiesen.

In der Analyse konnten 92 % der Patienten berücksichtigt werden, für die auswertbare Daten zum K-ras-Mutationsstatus zur Verfügung standen. In dieser Analyse wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben zugunsten von Panitumumab verglichen mit bester Supportivtherapie gezeigt. Auch hier fiel der unterschiedliche Kurvenverlauf nach Erreichen des Medians auf. In der getrennten Analyse von Patienten mit K-ras-Wildtyp und Patienten mit nachgewiesener Mutation im K-ras-Gen zeigten sich deutliche Unterschiede. In der K-ras-Wildtyp-Subgruppe war das progressionsfreie Überleben bei Patienten, die Panitumumab erhielten, signifikant länger als das von Patienten mit bester Supportivtherapie allein (Abb. 3). In der Subgruppe der Patienten mit nachgewiesener Mutation im K-ras-Gen konnte dagegen zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied gezeigt werden (Abb. 4).

Dies spiegelte sich auch im objektiven Tumoransprechen wider (Tab. 5). Eine Kontrolle der Tumorerkrankung (Stabilisierung der Erkrankung, partielles oder komplettes Therapieansprechen) erreichten in der K-ras-Wildtyp-Subgruppe 51 % der Patienten, die Panitumumab erhielten, gegenüber 12 % in der Kontrollgruppe. In der Subgruppe der Patienten mit mutiertem K-ras-Gen lag der Anteil bei 12 % bzw. 8 %.

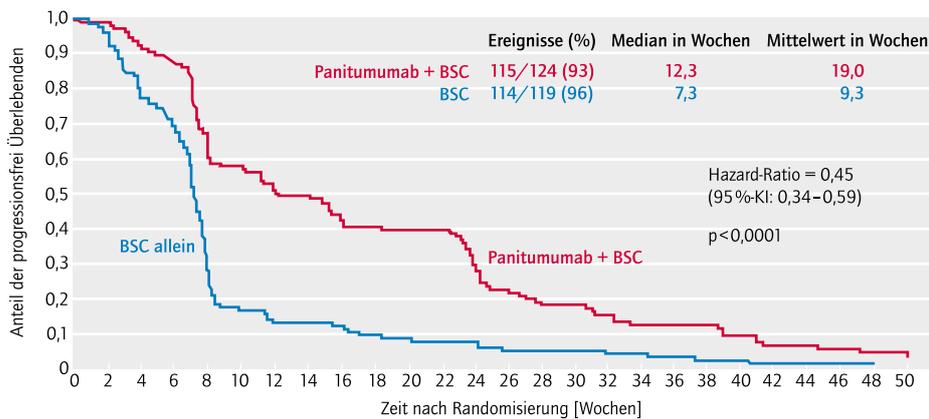


Abb. 3. Ergebnisse im primären Endpunkt bei Patienten mit nicht-mutiertem K-ras-Gen: Retrospektive Analyse der Daten der Phase-III-Studie mit Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (Kaplan-Meier-Analyse) [nach 6]
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Risikopatienten:

Panitumumab + BSC	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	10	7	7	6	5	5	
BSC allein	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1

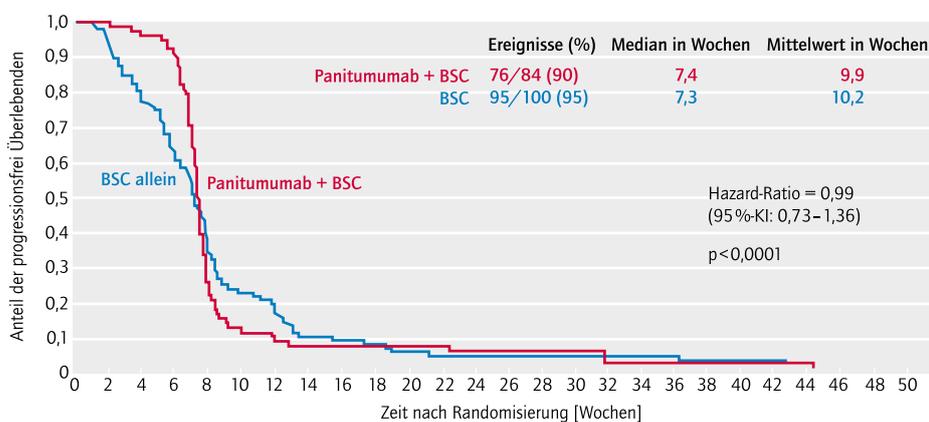


Abb. 4. Ergebnisse im primären Endpunkt bei Patienten mit mutiertem K-ras-Gen: Retrospektive Analyse der Daten der Phase-III-Studie mit Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (Kaplan-Meier-Analyse) [nach 6]
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Risikopatienten:

Panitumumab + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
BSC allein	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Objektives Therapieansprechen (zentrale radiologische Beurteilung) in Abhängigkeit vom K-ras-Mutationsstatus bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in einer Phase-III-Studie mit Panitumumab zusätzlich zu bester Supportivtherapie (BSC) oder mit bester Supportivtherapie allein behandelt wurden [nach 6]

	K-ras-Wildtyp [n] (%)		Mutationen im K-ras-Gen [n] (%)		Auswertbarer K-ras-Mutationstest [n] (%)	
	Panitumumab + BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Panitumumab + BSC (n = 84)	BSC (n = 100)	Panitumumab + BSC (n = 208)	BSC (n = 219)
Komplettes Ansprechen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partielles Ansprechen	21 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (10)	0 (0)
Stabilisierung der Erkrankung	42 (34)	14 (12)	10 (12)	8 (8)	52 (25)	22 (10)
Fortschreiten der Erkrankung	45 (36)	89 (75)	59 (70)	60 (60)	104 (50)	149 (68)
Kontrolle der Erkrankung*	63 (51)	14 (12)	10 (12)	8 (8)	73 (35)	22 (10)

*Stabilisierung der Erkrankung, partielles oder komplettes Ansprechen

Verträglichkeit

Zur Verträglichkeit von Panitumumab liegen Daten von insgesamt 920 Patienten aus 10 Studien mit metastasiertem kolorektalem Karzinom vor [5, 7].

Bei etwa 90 % der Patienten traten substanzklassenspezifische Hautreaktionen auf (Tab. 6), die überwiegend leicht bis mäßig schwer ausgeprägt waren. In etwa 10 % der Fälle wurde von schweren Hautreaktionen (Grad 3 oder höher) berichtet. Die Hautreaktionen standen im Zusammenhang mit den pharmakologischen Wirkungen von Panitumumab. Sie traten im Median 10 Tage nach Therapiebeginn auf und bildeten sich nach Absetzen von Panitumumab nach median 28 Tagen zurück.

Das Gesicht, die obere Brustpartie und der Rücken waren am häufigsten von Hautausschlag betroffen.

Weitere sehr häufige unerwünschte Wirkungen waren Diarrhö und Fatigue (bei jeweils 13 % der Patienten). Beide Toxizitäten waren meist leicht oder mäßig schwer ausgeprägt.

Bei weniger als 2 % der Patienten wurden als „mögliche Infusionsreaktionen“ gewertete Symptome beobachtet, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Infusion von Panitumumab auftraten. Anzeichen für diese Reaktionen können Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe sein. Meistens waren die Symptome leicht ausgeprägt und bildeten sich

ohne Behandlung zurück. Bei weniger als 1 % der Reaktionen wurde ein schwerer Verlauf berichtet, lebensbedrohliche oder tödliche Reaktionen wurden nicht beobachtet.

In der Subgruppe der Patienten mit K-ras-Wildtyp traten Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Husten vergleichsweise häufiger auf ($\geq 1/10$ vs. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ bei allen Behandlungen); diese Patienten wurden aber auch im Durchschnitt doppelt so lange behandelt.

Immunogenität

Nach der Applikation von Panitumumab ließen sich bei 1 von 447 Patienten (0,2 %) bzw. bei 7 von 447 Patienten (1,6 %) mit ELISA bzw. einem Biosensor-Immunoassay gegen Panitumumab gerichtete Antikörper nachweisen [7]. Ein Einfluss dieser Antikörper auf die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit wurde nicht beobachtet.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen wurden nicht in Studien untersucht [7].

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Panitumumab mit Fluorouracil, Folsäure, Oxaliplatin (oder Irinotecan) und Bevacizumab wurden in einer klinischen Studie verstärkte Toxizität

Tab. 6. Unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die in klinischen Studien mit Panitumumab (Monotherapie) behandelt wurden (n = 920) [nach 7]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Hautausschlag, Erythem, Exfoliation, Pruritus, trockene Haut, Fissuren, Paronchie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Infusionsstelle		Fatigue
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Infusionsstelle	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Infusionsreaktionen (Pyrexie, Schüttelfrost)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Dehydratation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Atemwege		Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, Wimpernwachstum, verstärkter Tränenfluss, okuläre Hyperämie, trockene Augen, Augenpruritus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Stomatitis, Schleimhautentzündungen, Onycholyse, Hypertrichose, Alopezie, trockene Nase, trockener Mund

(schwere Diarrhöen) und erhöhte Sterblichkeit beobachtet (PACCE, Panitumumab advanced colorectal cancer evaluation). Die gleichzeitige Anwendung von Panitumumab mit diesen Therapieregimen wird daher nicht empfohlen.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Laut EMEA-Zulassungstext vom 3. Dezember 2007 kann Panitumumab als Monotherapie bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom eingesetzt werden, wenn ein Nachweis des EGF-Rezeptors im Tumorgewebe und nicht-mutiertes K-ras-Gen vorliegen [7]. Bei den Patienten mussten zuvor Therapieregime mit Fluoropyrimidinen, Irinotecan und Oxaliplatin versagt haben.

Die zugelassene Dosis beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Panitumumab wird i. v. als Infusion verabreicht.

Vor der Infusion muss Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat mit 0,9%iger Natriumchloridlösung unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Hierzu wird die erforderliche Menge an Konzentrat, die für eine Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht erforderlich ist, aufgezogen und auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnt. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten.

Eine Dosis von über 1000 mg Panitumumab ist in 150 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zu verdünnen.

Heftiges Schütteln oder heftige Bewegungen sind bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung zu vermeiden. Gemischt wird durch vorsichtiges Schwenken.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen peripheren Venen- oder Verweilkatheter mittels Infusionspumpe über etwa 60 Minuten appliziert werden (bei Dosierungen > 1000 mg über etwa 90 Minuten). Hierbei muss ein In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 oder 0,22 µm verwendet werden.

Die Infusionsschläuche müssen vor und nach der Anwendung von Panitumumab mit Natriumchloridlösung gespült werden.

Die Therapie mit Panitumumab ist bei Patienten mit *interstitieller Pneumonie* oder *Lungenfibrose* kontraindiziert, da die Gabe

von EGFR-Inhibitoren zu pulmonalen Komplikationen führen kann. Treten bei einem Patienten unter der Therapie mit Panitumumab akut pulmonale Komplikationen auf oder verschlechtern sich Lungensymptome, muss die Behandlung mit Panitumumab unterbrochen und die Ursache der Symptome/Symptomverschlechterung geklärt werden. Bei Diagnose einer Pneumonie oder von Lungeninfiltraten muss Panitumumab abgesetzt werden.

Die Therapie mit EGFR-Inhibitoren führt zu meist leicht bis mäßig schwer ausgeprägten *Hautreaktionen* (siehe auch Therapie mit beispielsweise Cetuximab). Da es sich um eine pharmakologische Wirkung dieser Substanzklasse handelt, sollte die Therapie mit Panitumumab nur dann vorübergehend unterbrochen werden, wenn schwerwiegende Hautreaktionen vorliegen (\geq Grad 3) oder die Hautreaktionen als nicht tolerierbar eingestuft werden. Nach einer Besserung (Hautreaktionen \leq Grad 2) kann die Behandlung mit halbiertes Dosis – bezogen auf die ursprüngliche Dosis – fortgesetzt werden. Treten die Hautreaktionen nicht erneut auf, kann die Dosis in Schritten von 25 % bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Tritt nach der Therapieunterbrechung über ein oder zwei reguläre Anwendungen von Panitumumab keine Besserung der Hautreaktionen ein oder treten diese nach Wiederaufnahme der Therapie mit halber Dosis wieder auf oder sind nicht mehr tolerierbar, muss die Therapie mit Panitumumab endgültig abgesetzt werden.

Während der Therapie mit Panitumumab sowie bis zu acht Wochen nach Absetzen der Therapie sollten bei den Patienten die Magnesium- und Calcium-Plasmakonzentrationen alle zwei Wochen kontrolliert werden (Cave: Hypomagnesiämie und begleitende Hypokalzämie).

Zusammenfassung

Für Patienten mit Chemotherapie-refraktärem metastasiertem kolorektalem Karzinom steht mit Panitumumab eine neue Behandlungsoption zur Verfügung – vorausgesetzt, bei den Patienten ist sowohl die Expression des EGF-Rezeptors als auch nicht-mutiertes K-ras-Gen im Tumorgewebe nachweisbar. Diese Empfehlung folgt den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse der Phase-III-Studie – Panitumumab plus beste Supportivtherapie versus Supportivtherapie allein –, in der gezeigt wurde, dass diese Patientengruppe besonders von der Therapie mit Panitumumab profitiert.

Bei mehr als 50 % der Patienten wurde eine Kontrolle der Tumorerkrankung erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten lag bei 12,3 Wochen. Als Alternative stand bislang ausschließlich die „unselektierte“ Therapie mit Cetuximab plus Irinotecan zur Verfügung, die allerdings mit höherer Toxizität assoziiert ist.

Durch die nochmalige Tumorkontrolle, auch nach Progression mit allen zytostatischen Chemotherapeutika, ist eine Verbesserung der Prognose für diese Patientengruppe möglich.

Die Identifizierung des K-ras-Gens als Marker für den Therapieerfolg mit Panitumumab bedeutet zudem einen weiteren wichtigen Schritt in Richtung einer individualisierten Therapie des kolorektalen Karzinoms.

Eine qualitätsgesicherte und erstattungsfähige K-ras-Mutationstestung (siehe **Kasten**) ist dank des Engagements von

K-ras-Mutationstestung

Testmaterial für den molekularpathologischen K-ras-Mutationstest ist formalinfixiertes, paraffineingebettetes Karzinomgewebe (z. B. Routinebiopsat, Operationspräparat). Die Testung erfolgt durch konventionelle DNS-Sequenzierung nach Polymerasekettenreaktion oder mit einem kommerziellen Kit (z. B. K-Ras-Mutationsanalyse-Kit, DxS Ltd., Manchester UK). Die Qualitätssicherung erfolgt durch Testung in Bezug zur Morphologie (In-situ-Kontrolle) und Validierung der testenden Institutionen durch Ringversuche (Untersucher-Kontrolle).

Eine qualitätsgesicherte Testung ist derzeit (Stand: Januar 2008) in folgenden Institutionen möglich: Institut für Pathologie der Charité Berlin, Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum, Institut für Pathologie am Klinikum der Universität Düsseldorf, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum der TU Dresden, Institut für Pathologie Heidelberg, Pathologisches Institut der LMU München, Berufsverband deutscher Pathologen e.V.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Seit dem 15. Januar 2008 ist Panitumumab (Vectibix®) als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) in Deutschland im Handel verfügbar.

Die Anwendung ist (bislang) beschränkt auf Patienten mit EGFR-exprimierendem mCRC ohne K-ras-Mutation (so genannter K-ras-Wildtyp) sowie auf die Behandlung von Patienten nach Vortherapie mit Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (Drittlinientherapie). Studien zur Erstlinien- und Zweitlinientherapie mit Panitumumab in Kombination mit den etablierten Zytostatika laufen derzeit.

Panitumumab ist ein voll *humaner* Antikörper. Mit allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist nicht zu rechnen. In den bisher auswertbaren Studien lagen die infusionsbedingten Akutreaktionen bei 0,05 %. Eine Prä- und Begleitmedikation (mit entsprechenden Zusatzkosten und Applikationszeiten) kann entfallen. Weiterhin sind kürzere Infusionszeiten (< 1 Stunde) mit Einsparung an Personal und kürzerer Therapieraumbelegung sowie logistisch günstige Therapieintervalle von 2 (bis 3 Wochen) ohne Aufsättigungsphase möglich.

Besonders hervorzuheben ist die Anwendungsbeschränkung auf Tumoren ohne K-ras-Mutation. Dies bedingt eine Selektionierung von Patienten, die mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit Panitumumab ansprechen. Dadurch können teure, an Surrogatparametern orientierte erfolglose Therapieversuche mit Verlust von Zeit und Ressourcen vermieden werden. Diese selektionsoptimierte zielgerichtete Therapie bedeutet – vergleichbar mit Trastuzumab beim Mammakarzinom – eine wissenschaftlich orientierte neue Dimension in der Behandlung des mCRC.

Die empfohlene Einzeldosis von Panitumumab beträgt 6 mg/kg KG alle 14 Tage und somit durchschnittlich 400 bis 500 mg. Eine Durchstechflasche mit 100 mg Panitumumab kostet 561,20 Euro (Apothekenverkaufspreis). Pro Quartal entstehen damit Behandlungskosten in Höhe von etwa 16 800 Euro (bei 80 kg KG).

Bei einer vergleichbaren Therapie mit Cetuximab wären Kosten in Höhe von 15 600 Euro angefallen, in der zulassungskonformen Kombination mit Irinotecan insgesamt 19 400 Euro.

Weitere Einsparungen durch die Anwendung von Panitumumab können sich ergeben durch den Wegfall konventioneller Kombinationspartner (insbesondere Irinotecan), einer initialen Aufsättigungsdosis (800 €) und von Begleitmedikation (etwa 150 € pro Quartal) sowie durch die Verkürzung von Infusionsdauer und Betreuungszeit. Bei entsprechender Auslastung einer onkologischen Schwerpunktpraxis bedeuten kürzere Aufenthalte im Therapieraum und Vermeidung personalintensiver Komplikationen sicher wichtige betriebswirtschaftliche Vorteile.

*Dr. Wolfgang Abenhardt, MOP Elisenhof,
Prielmayerstr. 1, 80335 München*

Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, des Berufsverbands Deutscher Pathologen und der Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie der Deutschen Krebsgesellschaft in Deutschland derzeit in sieben Institutionen möglich, weitere sollen folgen. Die enge Verzahnung von Therapie und Diagnostik – die so genannte *Theranostik* – ist so auch in den klinischen Alltag übertragbar und ermöglicht den gezielten Einsatz des Anti-EGFR-Antikörpers bei den Patienten.

Die Zulassung für Panitumumab erfolgte zunächst unter Auflagen. Zusätzliche Daten aus prospektiven Untersuchungen zur Wirkung von Panitumumab bei Patienten mit nicht-mutiertem K-ras-Protein sowie zur Wirkung in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie und in früheren Therapielinien werden in Studien erhoben und der EMEA vorgelegt werden.

Panitumumab

In December 2007 the European Medicines Agency (EMA) approved panitumumab (Vectibix®) for the treatment of metastatic colorectal cancer. Panitumumab has a conditional approval as monotherapy for the treatment of patients with EGFR-expressing tumours with non-mutated (wild-type) K-ras genes after failure of standard chemotherapy regimens. This specific subgroup of patients showed a more favourable outcome in an controlled, open-label, randomized phase III study. Patients treated with panitumumab plus best supportive care had a significantly prolonged progression-free survival compared to patients receiving best supportive care alone.

Keywords: Panitumumab, metastatic colorectal carcinoma, EGFR, K-ras

Literatur

1. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001;92:1331–46.
2. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and *mdr* gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:2454–60.
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
4. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 2007;12:577–83.
5. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humbiet Y, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
6. Amado RG. Analysis of KRAS mutations in patients with colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. 14th European Cancer Conference, Barcelona, 23. bis 27. September 2007: Abstract 0007.
7. Fachinformation Vectibix®, Stand Dezember 2007.

Panitumumab

Theranostik beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu Panitumumab ist richtig?

Panitumumab ist ein

- A humaner gegen K-ras gerichteter Antikörper.
- B humanisierter Anti-EGFR-Antikörper.
- C humaner Anti-VEGF-Antikörper.
- D humaner gegen EGFR gerichteter Antikörper.

2. Mutiertes K-ras-Gen: Was trifft nicht zu?

- A Eine aktivierende Mutation wird bei 30 bis 40% der Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen.
- B Durch aktivierende Mutationen ist das Protein konstitutiv aktiviert.
- C Bei aktivierenden Mutationen ist die Blockade vorgeschalteter Rezeptorproteine in der Signaltransduktionskaskade ein viel versprechender Therapieansatz.
- D Neben aktivierenden Mutationen des K-ras-Gens können andere genetische Veränderungen zur Entwicklung kolorektaler Karzinome beitragen.

3. Pharmakodynamik: Welche Aussage ist falsch? Panitumumab

- A hemmt u. a. das Zellwachstum.
- B bindet an EGF.
- C hemmt die Liganden-induzierte EGFR-Aktivierung.
- D bindet an die Ligandenbindungsstelle von EGFR.

4. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die Halbwertszeit beträgt etwa 7,5 Stunden.
- B Der Antikörper zeigt keine lineare Pharmakokinetik.
- C Panitumumab wird i. v. gegeben.
- D Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen nicht vor.

5. Welche Aussage zu Wechselwirkungen ist richtig?

- A Wechselwirkungen treten mit Arzneistoffen, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden, auf.
- B Inhibitoren von P-Glykoprotein dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden.
- C Die Kombination von Panitumumab mit Zytostatika wie Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin oder Irinotecan und Bevacizumab ist nach bisherigen Daten problemlos.
- D Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht in Studien untersucht.

6. Welche Aussage zur Phase-III-Studie ist falsch?

- A Der Einfluss des K-Ras-Mutationsstatus wurde prospektiv untersucht.
- B Eingeschlossen werden konnten u. a. Patienten mit fortgeschreitender Erkrankung während einer zytostatischen Chemotherapie (Standardregime).
- C Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

- D Es wurde die Wirksamkeit von Panitumumab plus bestmögliche Supportivtherapie mit bestmöglicher Supportivtherapie allein verglichen.

7. Welche Aussage zu den Ergebnissen in der Phase-III-Studie ist falsch?

- A Eine Stabilisierung der Erkrankung erreichten 27% der Patienten in der Panitumumab-Gruppe.
- B 10% der Patienten, die Panitumumab erhielten, zeigten komplettes Ansprechen.
- C Im Gesamtüberleben der Patienten wurde kein Unterschied gezeigt.
- D Im primären Endpunkt zeigte sich ein signifikant besseres Therapieergebnis zugunsten von Panitumumab.

8. Verträglichkeit: Welche unerwünschte Wirkung von Panitumumab ist substanzklassenspezifisch?

- A Hämorrhagien
- B Kardiotoxizität
- C Hautreaktionen
- D ZNS-Toxizität

9. K-ras-Mutationstest: Was trifft zu?

- A Als Testmaterial dient an den Tumor unmittelbar angrenzendes Gewebe.
- B Die Qualitätssicherung erfolgt u. a. durch Testung in Bezug zur Morphologie.
- C Der Test ist nicht erstattungsfähig.
- D Eine qualitätsgesicherte Testung ist in Deutschland derzeit nicht möglich.

10. Welche Aussage zur Anwendung ist richtig?

- A Panitumumab muss in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie eingesetzt werden.
- B Eine Prämedikation mit Antihistaminika ist unbedingt erforderlich.
- C Panitumumab muss wöchentlich appliziert werden.
- D Unter der Therapie sind die Magnesium- und Calcium-Plasmakonzentration regelmäßig zu kontrollieren.

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 2

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Panitumumab

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

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	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. April 2008 bis
15. Mai 2008)

┌
└

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Erkenntnisse zur vasoprotektiven Wirkung des NO-Donors PETN

Henning Schröder, Minneapolis (USA), Stefanie Oberle-Plümpe, Braunschweig, und Dirk Stalleicken, Langenfeld

Pentaerythryltetranitrat (PETN) ist ein Stickstoffmonoxid(NO)-Donor mit vasodilatierenden und antioxidativen Eigenschaften. Studienergebnisse zeigten, dass die vasodilatierende und anti-anginöse Wirkung von PETN im Vergleich zu anderen Langzeitnitraten weitgehend toleranzfrei ist. Als Ursache für die nachlassende Wirkung unter einer Therapie mit organischen Nitraten gilt die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen im Endothel. PETN induziert im Gegensatz zu anderen Nitraten Gene, die für Proteine mit antioxidativen Stoffwechsellleistungen kodieren wie Hämoxxygenase-1 (HO-1) und Ferritin. In Studien mit Inhibitoren und Induktoren der Hämoxxygenase-1 wurde gezeigt, dass diesem Enzym eine Schlüsselfunktion bei der Vermeidung der Nitratintoleranz zukommt.

PETN und andere Hämoxxygenase-1-Induktoren vermindern darüber hinaus durch oxidativen Stress bedingte Endothelschäden. Außerdem führt die Reduktion zelltoxischer Sauerstoffradikale durch PETN zu einer verbesserten Funktion endothelialer Progenitorzellen, wodurch Reendothelialisierung und Neovaskularisation von Gefäßen begünstigt werden.

Die zentrale Rolle der Hämoxxygenase-1 bei der Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität lässt die zukünftige Bedeutung dieses Proteins als Zielstruktur bei der Prävention und Therapie inflammatorischer Gefäßerkrankungen erkennen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:126–9.

Organische Nitrate und andere Stickstoffmonoxid(NO)-Donoren haben seit der Einführung von ACE-Hemmern, CSE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ihre führende Rolle bei der medikamentösen Basistherapie von Patienten mit Koronarsyndrom zu einem großen Teil verloren. Ein wesentlicher Grund dafür liegt in der nachlassenden antianginösen Wirkung bei der Dauertherapie mit Langzeitnitraten, einem Phänomen, das als *Nitratintoleranz* bekannt ist. Eine Vielzahl von experimentellen und Humanstudien, die im Verlauf der letzten 10 bis 15 Jahre publiziert wurden, hat nunmehr gezeigt, dass sich Pentaerythryltetranitrat (PETN) von anderen Nitraten unterscheidet. Toleranzeffekte wurden nicht oder nur in geringem Maße beobachtet. Ursache für die Toleranzfreiheit ist nach dem heutigen Wissensstand die Fähigkeit von PETN, die Synthese antioxidativ wirksamer Proteine zu induzieren. Über diese erst in jüngerer Zeit entdeckten und im Folgenden näher beschriebenen Signalwege scheinen auch andere vasoprotektive Effekte vermittelt zu werden, die für PETN spezifisch sind.

Antioxidativ wirksame Stressproteine

Die für die Hämoxxygenase-1 (HO-1) und Ferritin kodierenden Gene sind induzierbar. Die beiden Proteine und ihre Produkte wirken antioxidativ und zellprotektiv. Dies konnte in Untersuchungen mit Antisense- und Knock-out-Modellen, aber auch in Studien mit Patienten mit entsprechenden

Gendefekten gezeigt werden. Die protektive und antiinflammatorische Wirkung der Hämoxxygenase-1 manifestiert sich in der Gefäßwand, aber auch in nicht vaskulärem Gewebe [1].

Die Hämoxxygenase-1 katalysiert den Abbau von Häm (Abb. 1). Endprodukte dieser Reaktion sind Bilirubin und Kohlenmonoxid (CO). Bilirubin zeigt im Bereich physiologischer Plasmakonzentrationen antioxidative Wirkung. Neuere Arbeiten weisen Bilirubin eine dem High-Density-Lipoproteine vergleichbare Funktion als Marker und Mediator gefäßschützender, antiatherogener Effekte zu [2]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden haben Patienten mit Gilbert's Disease (Morbus Meulengracht), deren Bilirubin-Konzentration aufgrund einer Abbaustörung leicht erhöht ist, ein signifikant erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko [3]. Eine pharmakologisch herbeigeführte Induktion des Hämoxxygenase-1/Ferritin-Systems scheint vor diesem Hintergrund ein möglicher Ansatz zur Vermeidung und/oder unterstützenden Behandlung kardiovaskulärer sowie anderer Erkrankungen zu sein, bei denen oxidativer Stress

Prof. Dr. Henning Schröder, Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota, Weaver-Densford Hall, Room 7-101, 308 Harvard St., S.E. Minneapolis, MN 55455, USA, E-Mail: schro601@umn.edu

Dr. Stefanie Oberle-Plümpe, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Technische Universität Braunschweig, Mendelssohnstr. 1, 38106 Braunschweig
Dr. Dirk Stalleicken, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Elisabeth-Selbert-Str. 1, 40764 Langenfeld

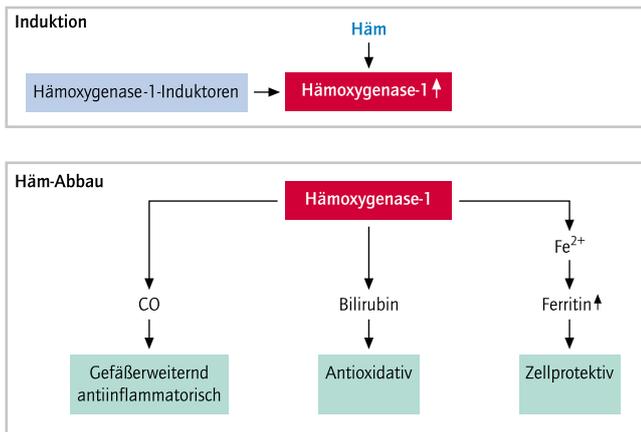


Abb. 1. Abbau von Häm und funktionelle Bedeutung der Abbauprodukte

oder inflammatorische Prozesse eine pathogenetisch bedeutsame Rolle spielen.

Hämoxigenase-1 und Ferritin: Mediatoren vasoprotektiver PETN-Effekte

Als Langzeitnitrat besitzt der NO-Donor PETN antiischämische und gefäßweiternde Wirkung. PETN entfaltet in biologischen Systemen darüber hinaus Substanzeigenschaften, die dem Funktionsprofil der Hämoxigenase-1 und von Ferritin ähneln: PETN induziert *antiatherogene* und *antioxidative* Effekte, wobei die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen lange Zeit nicht geklärt werden konnten [4, 5]. Ergebnisse an kultivierten Endothelzellen durchgeführter In-vitro-Studien zeigten, dass die Hämoxigenase-1 und Ferritin durch PETN und dessen aktive Metabolite induziert werden und als Mediatoren zellprotektiver PETN-Effekte fungieren [6, 7]. Andere Langzeitnitrate wie Isosorbiddinitrat (ISDN) blieben unter diesen Bedingungen wirkungslos. Dass PETN nicht nur in der Gefäßwand, sondern auch im Plasma im Gegensatz zu anderen Nitraten keine prooxidative, sondern eher antioxidative Wirkungen entfaltet, wurde bereits in den 1990er Jahren gezeigt [5]. Nach neueren Untersuchungen scheint PETN die Hämoxigenase-1 in Makrophagen zu induzieren [8], ein Befund, der mit den Ergebnissen von Dikalov et al. [5] im Einklang steht. Interessanterweise wurde die Hämoxigenase-1 in Makrophagen auch als Zielstruktur und Mediator gewebe- und zellprotektiver Effekte von CSE-Hemmern identifiziert [9]. Dieser Befund spricht für eine mögliche therapeutische Relevanz dieses Signalwegs bei der Prävention atherogener und anderer inflammatorischer Prozesse.

Toleranzfreie Wirkung von PETN durch Hämoxigenase-1-Induktion

Ergebnisse in jüngerer Zeit durchgeführter Studien haben bestätigt, dass die Wirkung von PETN weitgehend toleranzfrei ist. Als Ursache für die nachlassende vasodilatierende und antianginöse Wirkung unter einer Therapie mit organischen Nitraten gilt die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen im Endothel und die beschleunigte NO-Inaktivierung. Im Gegensatz zu anderen Nitraten führt PETN nicht

zu einer Stimulation der Radikalbildung. Dieser Befund wurde in vitro, in vivo und in mehreren Humanstudien dokumentiert [10–16]. Offenbar kommt der Hämoxigenase-1 hierbei eine Schlüsselfunktion zu: Die kausale Verknüpfung von Hämoxigenase-1-Expression und Toleranzvermeidung lässt sich aus einer im August 2007 publizierte Arbeit von Wenzel et al. ableiten [15]. Unter dem Einfluss von Hemmstoffen der Hämoxigenase-1 kommt es auch nach Gabe von PETN zu Toleranzeffekten, während Hämoxigenase-1-Induktoren wie auch beispielsweise Häm (Abb. 1) eine Toleranzentwicklung durch Glyceroltrinitrat verhindern. Zusätzlich zur antioxidativen Wirkung des Hämoxigenase-1-Produkts Bilirubin können die cGMP-stimulierenden und vasodilatierenden Eigenschaften des Hämoxigenase-1-Produkts CO (Abb. 1) einer vaskulären Toleranzentwicklung entgegenwirken. Antiatherogene und antioxidative Effekte lassen sich ebenfalls durch Hämoxigenase-1-Gentransfer induzieren, während die Abwesenheit eines funktionalen für Hämoxigenase-1 kodierenden Gens massive vaskuläre Schäden und Fehlfunktionen zur Folge hat [1, 17].

Diese Befunde weisen der Hämoxigenase-1 eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität zu und lassen die zukünftige Bedeutung dieses Proteins als Zielstruktur bei der Prävention und Therapie entzündlicher Gefäßerkrankungen erkennen. Es wäre vorstellbar, dass die Aktivierung dieser zell- und gefäßprotektiven Signalwege durch PETN auch die Progredienz der koronaren Herzkrankheit beeinflusst (siehe Kasten).

Einfluss von PETN auf endotheliale Progenitorzellen

Als endotheliale Vorläufer- oder Progenitorzellen werden im Blut zirkulierende Zellen bezeichnet, die die Fähigkeit besitzen, zu Endothelzellen zu differenzieren. Endotheliale Vorläuferzellen tragen die für Vorläuferzellen spezifischen Oberflächenmarker und besitzen charakteristische Endothelzellproteine. Schädigungen der Endothelschicht durch kardiovaskuläre Risikofaktoren führen bei fehlender Regeneration der Endothelzelle zur Entstehung atherosklerotischer Läsionen. Aus dem Knochenmark stammende endotheliale Progenitorzellen sind an der Regeneration der Endothelzellschicht (Reendothelialisierung) und an der Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisation, Vaskulogenese) beteiligt. Eine rasche Reendothelialisierung führt zu einer Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskulenzellen und begünstigt so die Prognose nach Stenting oder Ballonkatheterverletzung. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Hypercholesterolemie haben einen negativen Effekt auf Anzahl und Funktion von endothelialen Vorläuferzellen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden weisen Patienten mit einer sehr niedrigen

Potenzielle Indikationen für Hämoxigenase-1-Induktoren

- Atherosklerose
- Koronare Herzkrankheit
- Inflammatorische Prozesse
- Transplantatabstoßung
- Ischämie und Reperfusionsschäden

Blutkonzentration an endothelialen Vorläuferzellen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf.

Neben der Anzahl endothelialer Vorläuferzellen ist deren Funktion ein wichtiger Parameter für die Regenerationsfähigkeit des Endothels. In einer vergleichenden tierexperimentellen Studie wurden die Wirkungen von PETN und ISDN auf endotheliale Vorläuferzellen untersucht. Beide Nitrate führten zu einer Steigerung der Blutkonzentration endothelialer Vorläuferzellen, unterschieden sich aber in ihrer Wirkung auf die Funktion dieser Zellen. Unter dem Einfluss von PETN wurde eine vermehrte Migration und Inkorporation von endothelialen Vorläuferzellen in Gefäßwandstrukturen beobachtet, während sich diese Parameter nach Behandlung mit ISDN verschlechterten [18]. Die Beeinträchtigung der Funktion endothelialer Vorläuferzellen durch ISDN scheint eine Folge von oxidativem Stress zu sein, der bei PETN aufgrund der spezifischen Aktivierung antioxidativer Signalwege nicht zum Tragen kommt [18]. Protektive und funktionsverbessernde Effekte gegenüber endothelialen Vorläuferzellen könnten bei einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen, die mit unterschiedlichen Ausprägungen von endothelialer Dysfunktion einhergehen, therapierelevant sein.

PETN stimuliert die Proliferation von Endothelzellen

Der Begriff Vaskulogenese beschreibt die Neubildung von Gefäßen aus sich in situ differenzierenden Angioblasten und zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen. Daneben gibt es auch die Gefäßneubildung durch Teilungsaktivitäten bereits differenzierter Endothelzellen, beispielsweise durch Aussprossen von Kapillaren (Angiogenese). Ergebnisse von In-vitro-Studien haben gezeigt, dass PETN die Teilungsaktivität kultivierter Endothelzellen steigert (Abb. 2), während ISDN unter diesen Bedingungen wirkungslos ist (Abb. 3).

Bestätigen sich diese Befunde in Humanstudien, würde dies bedeuten, dass PETN über zwei unabhängige Wege eine Regenerierung des Endothels bewirken kann. Neben der Vermehrung und Funktionsverbesserung von endothelialen Vorläuferzellen käme es auch zu einer Reendothelialisierung durch Proliferation adulter, differenzierter Endothelzellen [19]. Eine Mediatorfunktion der Hämoxxygenase-1 bei angiogenetischen Prozessen wurde in unterschiedlichen In-vitro- und In-vivo-Modellen beschrieben [20–22]. Zukünftige Studien werden zeigen, ob eine Induktion der Hämoxxygenase-1 auch für die PETN-vermittelten Effekte auf endotheliale Vorläuferzellen und die endotheliale Proliferation verantwortlich ist.

Zusammenfassung

Experimentelle Untersuchungen und Humanstudien haben ergeben, dass PETN im Gegensatz zu anderen NO-Donoren die Funktion des Endothels sowie endothelialer Progenitorzellen verbessert und frei von Toleranzentwicklung ist. Die Induktion des für die Hämoxxygenase-1 kodierenden Gens ist ein möglicher Mechanismus für die vasoprotektiven Effekte von PETN. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Hämoxxygenase-1 und Toleranzfreiheit bzw. -armut

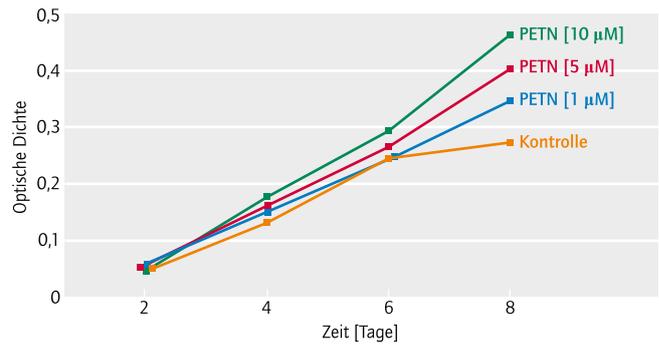


Abb. 2. Zeitverlauf der proliferationssteigernden Wirkung von Pentaerythryltetranitrat (PETN) in kultivierten Endothelzellen. Die Zellzahl wurde kolorimetrisch bestimmt [nach 6, 7, 19].

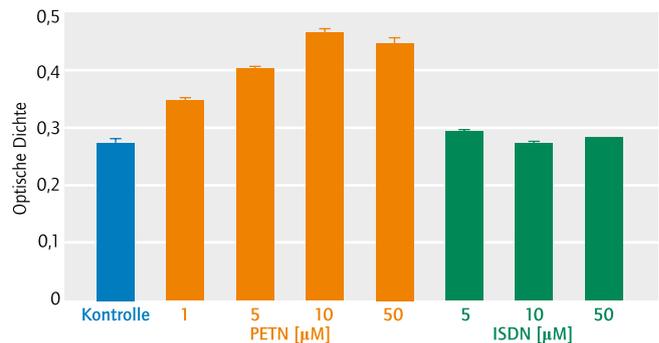


Abb. 3. Effekt von Pentaerythryltetranitrat (PETN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) auf die Proliferation kultivierter Endothelzellen. Die Zellzahl wurde kolorimetrisch bestimmt [nach 6, 7, 19].

konnte in jüngster Zeit dokumentiert werden. Es ist denkbar, dass die Aktivierung der Hämoxxygenase-1 durch PETN auch einen günstigen Einfluss auf die Progredienz der koronaren Herzkrankheit ausübt.

Novel results on vasoprotective actions of the NO donor PETN

Pentaerythritol tetranitrate is a nitric oxide (NO) donor with vasodilatory and antioxidant properties. Experimental studies published in the nineties showed that in contrast to other long acting nitrates, PETN does induce significantly lower tolerance in animal experiments. These results were recently confirmed in humans. Increased formation of reactive oxygen species (ROS) in vascular cells is considered a crucial mechanism of tolerance development to organic nitrates. PETN is a potent inducer of proteins that mediate antioxidant actions such as heme oxygenase-1 (HO-1) and ferritin. Other long acting organic nitrates such as isosorbide dinitrate show little or no effect on the expression of these genes. The use of specific inhibitors and inducers of HO-1 has provided strong evidence that HO-1 assumes a key role in the prevention of nitrate tolerance. HO-1 activity results in the breakdown of heme and formation of the antioxidant bilirubin and the vasodilatory mediator carbon monoxide. Through these mechanisms, PETN and other inducers of HO-1 also reduce oxidant injury in the endothelium. In addition, inhibition of ROS formation by PETN improves the function of endothelial progenitor cells and thus promotes reendothelialization and angiogenesis. Transferring the HO-1 gene transfer has also been reported to suppress arteriosclerosis and induce vasoprotection whereas the absence of a functional HO-1 gene causes massive vascular lesions. These observations demonstrate the central role of HO-1 in maintaining vascular integrity and point to the potential relevance of this enzyme as therapeutic target in cardiovascular disease and other inflammatory processes.

Keywords: nitric oxide, ferritin, heme oxygenase-1, pentaerythritol tetranitrate, antioxidant, endothelial progenitor cells

Literatur

1. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev* 2006;86:583–650.
2. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:250–5.

3. Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007;43:1–57.
4. Kojda G, Stein D, Kottenberg E, et al. In vivo effects of pentaerythrityl tetranitrate and isosorbide-5-mononitrate on the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:763–73.
5. Dikalov S, Fink B, Skatchkov M, et al. Comparison of glyceryl trinitrate-induced with pentaerythrityl tetranitrate-induced in vivo formation of superoxide radicals: effect of vitamin C. *Free Radic Biol Med* 1999;27:170–6.
6. Oberle S, Schwartz P, Abate A, et al. The antioxidant defense protein ferritin is a novel and specific target for pentaerythrityl tetranitrate in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:28–34.
7. Oberle S, Abate A, Grosser N, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of pentaerythrityl trinitrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1539–44.
8. Schulz S, Oberle-Plümpe S, Grosser N, et al. Pentaerythrityl tetranitrate reduces free radical formation in endothelial cells and macrophages – involvement of heme oxygenase-1. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005;371(Suppl 1):R40.
9. Gueller F, Park JK, Rong S, et al. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *Am J Pathol* 2007;170:1192–9.
10. Jurt U, Gori T, Ravandi A, et al. Differential effects of pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:854–9.
11. Daiber A, Oelze M, Coldewey M, et al. Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythrityl tetranitrate with other organic nitrates. *Mol Pharmacol* 2004;66:1372–82.
12. Mollnau H, Wenzel P, Oelze M, et al. Mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance – comparison of nitroglycerin and pentaerythrityl tetranitrate in Mn-SOD⁺-mice. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:44.
13. Koenig A, Lange K, Konter J, et al. Potency and in vitro tolerance of organic nitrates: partially denitrated metabolites contribute to the tolerance-devoid activity of pentaerythrityl tetranitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:68–74.
14. Daiber A, Wenzel P, Oelze M, et al. New insights into bio-activation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol* 2007 Oct 19; [Epub ahead of print].
15. Wenzel P, Oelze M, Coldewey M, et al. Heme oxygenase-1: a novel key player in the development of tolerance in response to organic nitrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1729–35.
16. Dragoni S, Gori T, Lisi M, et al. Pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1955–9.
17. Koizumi S. Human heme oxygenase-1 deficiency: a lesson on serendipity in the discovery of the novel disease. *Pediatr Int* 2007;49:125–32.
18. Thum T, Fraccarollo D, Thum S, et al. Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:748–54.
19. Oberle-Plümpe S, Abate A, Dennery PA, et al. Aktivierung der endothelialen Proliferation und Regeneration durch PETN: Funktionelle Konsequenz der Induktion von Hämooxygenase. In: Mutschler E, Zeiher AM, Stalleicken D, editors. Pentaerythrityltetranitrat. Endotheliale Dysfunktion – NO-Substitution als Evidenz-basiertes Therapieprinzip. Darmstadt: Steinkopff, 2003:55–63.
20. Deramaudt BM, Braunstein S, Remy P, et al. Gene transfer of human heme oxygenase into coronary endothelial cells potentially promotes angiogenesis. *J Cell Biochem* 1998;68:121–7.
21. Malaguarnera L, Pilastro MR, Quan S, et al. Significance of heme oxygenase in prolactin-mediated cell proliferation and angiogenesis in human endothelial cells. *Int J Mol Med* 2002;10:433–40.
22. Bussolati B, Ahmed A, Pemberton H, et al. Bifunctional role for VEGF-induced heme oxygenase-1 in vivo: induction of angiogenesis and inhibition of leukocytic infiltration. *Blood* 2004;103:761–6.

— Bücherforum —

Handbuch des Medizin- und Gesundheitsrechts

Herausgegeben von Valentin Saalfrank.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 2007. Etwa 1 000 Seiten,
Loseblattsammlung. 2 Ringordner. Fortsetzungswerk. 98,- Euro.

Die Loseblattsammlung „Handbuch des Medizin- und Gesundheitsrechts“ will sich in einem Rechtsgebiet etablieren, das sich aus einer Vielzahl von Unterdisziplinen zusammensetzt. Beinahe zwangsläufig benötigt deshalb dieses im Jahr 2007 neu entstandene Grundwerk zwei Loseblattordner. Der Herausgeber und seine 15 Autoren – allesamt namhafte Vertreter des Fachs – widmen sich in jeweils eigenen Abschnitten dem ärztlichen Berufsrecht, dem Arzthaftungsrecht, dem Recht der gesetzlichen Krankenversicherung einschließlich des Vertrags(zahn)arztrechts, dem Recht der privaten Krankenversicherung, dem Recht der Pflegeversicherung, dem Krankenhausrecht sowie dem Arzneimittel-, Medizinprodukte- und Apothekenrecht. Sehr positiv zu bewerten und ein Hinweis darauf, dass das Werk von Prak-

tikern verfasst wird, ist der Umstand, dass dem Vertrags- und Gesellschaftsrecht der Heilberufe ein eigener Abschnitt gewidmet ist. Überhaupt lässt die Loseblattsammlung durchgängig erkennen, dass es den Autoren vor allem um eine praxisnahe Darstellung der Rechtsmaterien geht.

In den einzelnen Paragraphen-Abschnitten sind die Grundlagen der jeweiligen Rechtsgebiete vollständig erarbeitet. Dabei wendet sich das Werk in erster Linie an Juristen, die sich einen Überblick über das weite Feld des Medizin- und Gesundheitsrechts verschaffen wollen, es mag aber auch für den interessierten Mediziner von Interesse sein. Ein ausführliches Inhalts- und ein detailliertes Stichwortverzeichnis machen das Auffinden gesuchter Textstellen leicht. Wer sich dann vertieft mit einem bestimmten Thema befassen will, dem bietet das zu jedem Gliederungsabschnitt angelegte Literaturverzeichnis ebenso ausreichend Gelegenheit wie der Fußnotenapparat mit zahlreichen Hinweisen auf die Rechtsprechung. Zurecht weist der Herausgeber in seinem Vorwort darauf hin, dass die zahlreichen Aktivitäten des



Gesetzgebers, der im Bereich des Krankenversicherungsrechts und des Berufsrechts stark gegliederten Selbstverwaltung und nicht zuletzt auch der Rechtsprechung es erforderlich machen, das Werk einer ständigen Aktualisierung zu unterziehen – was sinnvoll nur im Rahmen einer Loseblattsammlung möglich ist. Das Werk schickt sich an, zu den bereits am Markt etablierten Darstellungen in Konkurrenz zu treten. Der Herausgeber und die Autoren sollten sich ermutigt fühlen, die Aktualität der Loseblattsammlung gut zu pflegen und die Tiefe ihrer Ausführungen kontinuierlich auszubauen.

Torsten Münch,
Rechtsanwalt und
Fachanwalt für Medizinrecht,
Berlin

Asthma bronchiale bei Kindern

Zusammenfassung eines internationalen Konsensusberichts

Im Januar 2008 wurde von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology und der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology in der Zeitschrift *Allergy* ein Konsensusbericht zur Diagnose und Behandlung von Asthma bronchiale bei Kindern veröffentlicht [1]. Dem so genannten PRACTALL consensus report liegen bis Juni 2007 veröffentlichte Daten und die bis dato beste klinische Praxis zugrunde. PRACTALL steht für PRACTising ALLergology – eine gemeinsame Initiative der beiden Fachgesellschaften. Der internationale Konsensusbericht soll in Europa und Nord-Amerika als Leitlinie für die klinische Praxis dienen. Der Konsensusbericht wird hier mit dem Schwerpunkt auf der medikamentösen Therapie zusammengefasst. Die Originalversion des Konsensusberichts kann im Internet unter www.blackwell-synergy.com/toc/all/63/1 abgerufen werden.

Arzneimitteltherapie 2008;26:130–6.

In den meisten Industrienationen ist Asthma bronchiale die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch wiederholt auftretende Atemwegsobstruktion und erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber verschiedenen auslösenden Faktoren wie Belastung, Allergen-Exposition oder viralen Infekten. Diese Definition des Asthma bronchiale ist jedoch nicht auf alle Altersgruppen anzuwenden. Bei Kleinkindern und Kindern im Vorschulalter herrschen wiederkehrender Husten und/oder wiederkehrendes Giemen (wheezing) vor. Diese Symptome sind bei Vorschulkindern häufig auch vorübergehend und etwa 60% der Kleinkinder mit Giemen sind im Schulalter gesund. Eine zuverlässige Diagnose des Asthma bronchiale ist bei Kleinkindern schwierig. Andere Erkrankungen sollten vom Arzt ausgeschlossen werden. Bislang wurden vier verschiedene Formen wiederholt auftretenden Giemens bei Kindern beschrieben. Für die Therapie sind die beiden folgenden von Bedeutung:

- Anhaltendes Asthma bronchiale: Giemen in Zusammenhang mit:
 - Klinisch manifester Atopie (atopischem Ekzem, allergischer Rhinitis und Konjunktivitis, Nahrungsmittelallergie), peripherer Eosinophilie und/oder erhöhter Immunglobulin-E-(IgE)-Serumkonzentration
 - Spezifischer IgE-vermittelter Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln im Kleinkindalter oder in der frühen Kindheit, nachfolgend gegenüber häufigen Inhalationsantigenen
 - Sensibilisierung gegenüber Inhalationsantigenen vor dem 3. Lebensjahr, insbesondere Sensibilisierung und starke Exposition gegenüber das ganze Jahr hindurch vorkommenden Allergenen in der häuslichen Umgebung
- Schweres in Abständen auftretendes Giemen: unregelmäßiges, akutes Giemen im Zusammenhang mit:
 - Geringer Morbidität außerhalb atemwegsinfektreicher Jahreszeit

– Atopischen Charakteristika wie atopischem Ekzem, allergischer Sensibilisierung und peripherer Eosinophilie
Zwei weitere Formen können nur retrospektiv erkannt und unterschieden werden:

- Vorübergehendes Giemen: Giemen tritt während der ersten 2 bis 3 Lebensjahre auf, nach dem 3. Lebensjahr ist das Kind symptomlos
- Nicht-atopisches Giemen: Giemen wird hauptsächlich durch virale Infekte ausgelöst und wird mit zunehmendem Alter schwächer

Insbesondere das Alter der Kinder und die krankheitsauslösenden Faktoren bestimmen unterschiedliche Phänotypen des Asthma bronchiale bei Kindern, die für die Prognose und die Therapie von Bedeutung sind. Es werden die folgenden Altersgruppen unterschieden:

- Kleinkinder (0–2 Jahre alt)
- Vorschulkinder (3–5 Jahre alt)
- Schulkinder (6–12 Jahre alt)
- Jugendliche

Bei *Kleinkindern* ist die Dauer der Symptome ein entscheidender Parameter. Anhaltende Symptome, definiert als Giemen an den meisten Tagen in der Woche während der letzten 3 Monate, sind ein Marker für eine schwere Erkrankung. Bei *Vorschulkindern* und *Schulkindern* sind anhaltende Beschwerden während des letzten Jahres der wichtigste Parameter zur Bestimmung des Erkrankungsphänotyps (Abb. 1). Bei Kindern im Vorschulalter handelt es sich am häufigsten um Virus-induziertes Asthma bronchiale, d. h. bei den Kindern treten die Symptome am häufigsten im Zusammenhang mit viralen Infekten auf. Die Kinder sind nach Abklingen des Infekts beschwerdefrei. Bei Schulkindern spielt allergisches Asthma bronchiale eine größere Rolle,

Bericht: Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Dr. rer. nat. Tanja Liebing, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amusch@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

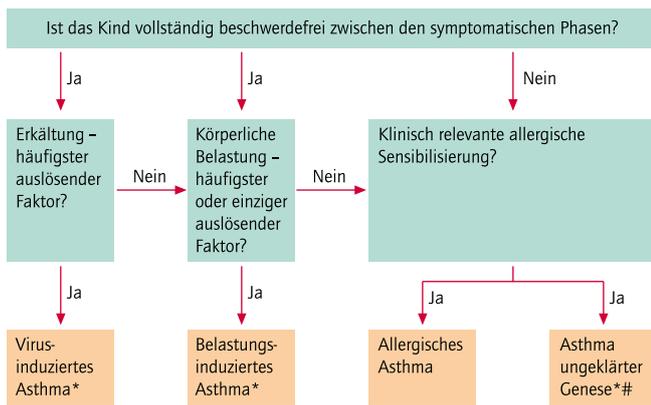


Abb. 1. Erkrankungsphänotypen bei Kindern (> 2 Jahre) mit Asthma bronchiale: Die Erkrankungsphänotypen stehen für den bei einem Patienten vorherrschenden krankheitsauslösenden Faktor, Überlappungen kommen häufig vor. Es sollte stets versucht werden, den Erkrankungsphänotyp zu ermitteln, wichtig ist die allergologische Diagnostik. Eine sorgfältige Bestimmung des/der auslösenden Faktors/Faktoren ist wichtig für die Schulung des Patienten und des Umfelds sowie die Prognose. * Möglicherweise kann eine Atopie vorliegen # Unterschiedliche Ätiologien wie Exposition gegenüber reizauslösenden Faktoren und bisher noch nicht bekannte Allergien

Virus-induziertes Asthma bronchiale kommt aber immer noch häufig vor.

Allergisches und nicht-allergisches Asthma bronchiale können in der Pubertät erstmalig auftreten. Neuerkrankungen an allergischem Asthma bronchiale überwiegen die Zahl der Remissionen in der Pubertät.

Pharmakotherapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist insbesondere die Symptomkontrolle und die Anfallsprävention. Basierend auf dem zugrunde liegenden Erkrankungsphänotyp, der Dauer, der Schwere und der Häufigkeit der Erkrankungssymptome sollte die Behandlung in Therapiestufen entsprechend dem in **Abbildung 2** gezeigten Schema durchgeführt werden. Zur Verfügung stehen:

- **Bedarfsmedikamente (Reliever medications):**
 - Kurz wirksame, inhalierbare Beta₂-Agonisten (und andere Bronchodilatoren wie Anticholinergika)
- **Dauertherapeutika (Controller medications):**
 - Inhalierbare Glucocorticoide
 - Leukotrien-Rezeptorantagonisten
 - Lang wirksame Beta₂-Agonisten (nur in Kombination mit inhalierbaren Glucocorticoiden)
 - Retardiertes Theophyllin
 - Anti-IgE-Antikörper
 - Cromoglicinsäure
 - Orale Glucocorticoide

Buchtipp:

Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Basiswissen – Hintergrundinformationen – Krankheitsbilder erkennen und erfolgreich therapieren. Herausgeber Karl Paul. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2003.

Bedarfsmedikation

Kurz wirksame Beta₂-Agonisten sind die Therapie der Wahl zur Behandlung von intermittierendem Asthma und akuten Asthmaanfällen bei Kindern. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden, um das Risiko für bekannte Nebenwirkungen der kurz wirksamen Beta₂-Agonisten wie Tachykardie, Schwindel, Tremor und Hypokaliämie zu minimieren. Für *Salbutamol* (z. B. Sultanol®) liegen positive Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren vor. Es wird am häufigsten eingesetzt.

Eine mit Salbutamol vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit weisen *Terbutalin* (z. B. Aerodur® Turbohaler®) und *Formoterol* (z. B. Oxis®) auf.

Der Muscarin-Rezeptorantagonist *Ipratropiumbromid* (Atrovent®) wird als einzige Alternative aus einer anderen Wirkstoffklasse genannt. Bei einem akuten Asthmaanfall scheint die Kombination von Ipratropiumbromid mit kurz wirksamen Beta₂-Agonisten bei Kindern zu einem besseren Behandlungsergebnis zu führen als die Gabe eines kurz wirksamen Beta₂-Agonisten allein [2]. Die Ergebnisse waren bei Kindern < 2 Jahren nicht eindeutig.

Ipratropiumbromid ist gut verträglich. Es sollte dann eingesetzt werden, wenn mit kurz wirksamen Beta₂-Agonisten alleine kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erreicht wird.

Kurz wirksame Beta₂-Agonisten können weiterhin zur Prävention von belastungsinduziertem Asthma bronchiale eingesetzt werden. Bei diesen Kindern ist jedoch zugleich eine Dauertherapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden oder einem Leukotrien-Rezeptorantagonisten indiziert.

Dauertherapie

Das Hauptziel der regulären Dauertherapie des Asthma bronchiale ist die Reduktion der Atemwegsentzündung.

Inhalierbare Glucocorticoide

Inhalierbare Glucocorticoide sind die *Therapie der Wahl* bei persistierendem Asthma bronchiale. Sie reduzieren die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen.

Die Glucocorticoid-Therapie sollte mit einer Dosis entsprechend 200 µg Beclometasondipropionat begonnen werden. Atopie und schlechte Lungenfunktion gelten als Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden.

Wird nach 1 bis 2 Monaten keine ausreichende Asthma-Kontrolle erreicht, sollte – nach Abklärung der Ursache für das nicht zufriedenstellende Therapieergebnis – eine Erhöhung der Glucocorticoid-Dosis oder die Kombination mit einem anderen Wirkstoff erwogen werden. Als Kombinationspartner werden Leukotrien-Rezeptorantagonisten oder lang wirksame Beta₂-Agonisten empfohlen.

Beachtet werden sollte, dass der Behandlungseffekt nach Absetzen des Glucocorticoids bei älteren Kindern nicht anhält (als Anhaltspunkt für die Definition „ältere Kinder“ kann das in einer Studie mit 241 Kindern genannte mittlere Alter von 9,4 ± 2,4 Jahre genannt werden [3]). Eine krankheitsmodifizierende Wirkung der Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden bei Vorschulkindern auch nach

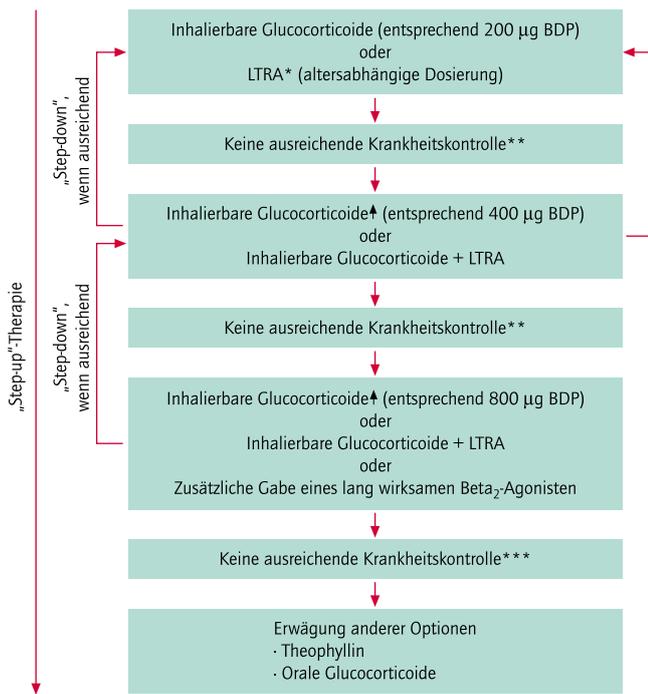


Abb. 2. Therapiealgorithmus zur Dauertherapie von Asthma bronchiale bei Kindern > 2 Jahre

Zur Pharmakotherapie des Asthma bronchiale wird üblicherweise ein Stufenplan eingesetzt. Falls keine adäquate Krankheitskontrolle erreicht wird, erfolgt der Übergang auf die nächst höhere Stufe („Step-up“). Nach Erreichen der Krankheitskontrolle erfolgt der Rückgang auf die nächst tiefere Stufe („Step-down“). Bei adäquater Krankheitskontrolle über längere Zeit kann die Therapie stufenweise reduziert werden.

BDP: Beclometasondipropionat

*LTRA: Leukotrien-Rezeptorantagonisten; können insbesondere nützlich sein, wenn der Patient gleichzeitig an einer Rhinitis leidet

** Compliance und Vermeidung der Allergenexposition ist zu prüfen, erneute Diagnosestellung

*** Compliance ist zu prüfen, ggf. Konsultation eines Facharztes

dem Absetzen der Therapie wird durch neue Daten nicht unterstützt [4–6].

Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Alternativ zu den inhalierbaren Glucocorticoiden können Leukotrien-Rezeptorantagonisten zur *Erstlinienbehandlung* bei Kindern mit persistierendem Asthma bronchiale eingesetzt werden.

Bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale kann nach den zur Verfügung stehenden Daten *Montelukast* (Singulair®) als initiale Behandlung eingesetzt werden [7]. Es wurde gezeigt, dass der Arzneistoff bronchoprotektiv wirkt [8]. Weiterhin wurde bei Vorschulkindern mit allergischem Asthma bronchiale eine Reduktion der Atemwegsentzündung festgestellt [9, 10].

Kinder im Alter < 10 Jahre, bei denen im Urin hohe Leukotrien-Konzentrationen gemessen wurden, scheinen besonders gut auf die Therapie mit Leukotrien-Rezeptorantagonisten anzusprechen [11].

Leukotrien-Rezeptorantagonisten sind eine Alternative für Patienten, die nicht mit inhalierbaren Glucocorticoiden behandelt werden können oder wollen. Die Kombination von

Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit inhalierbaren Glucocorticoiden wird als sinnvoll bewertet, da sich die beiden Wirkungsmechanismen der unterschiedlichen Wirkstoffklassen ergänzen [12].

Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit von Leukotrien-Rezeptorantagonisten bei Virus-induziertem Giemen und auf eine Reduktion von Exazerbationen bei Kindern im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren [13, 14]. Auch Kinder im Alter von 6 Monaten können von der Therapie profitieren [10, 15].

Lang wirksame Beta₂-Agonisten

Lang wirksame Beta₂-Agonisten können als Add-on-Therapie zu inhalierbaren Glucocorticoiden eingesetzt werden, wenn keine zufriedenstellende Kontrolle der Erkrankung erreicht wird.

Lang wirksame Beta₂-Agonisten sollten bei Kindern mit Vorsicht eingesetzt werden, da ihre Wirksamkeit bei Kindern nicht so gut dokumentiert ist wie bei Erwachsenen [16, 17]. Hinzu kommen generelle Bedenken zur Sicherheit lang wirksamer Beta₂-Agonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale [18].

Der Einsatz von Kombinationspräparaten (inhalierbare Glucocorticoide + lang wirksame Beta₂-Agonisten) wurde bislang nicht ausreichend bei Kindern < 4 Jahren untersucht.

Orales Theophyllin

Aus Einzelfallberichten geht hervor, dass niedrig dosiertes Theophyllin (z. B. Uniphyllin®) bei Kindern, die keine zufrieden stellende Asthmakontrolle mit inhalierbaren Glucocorticoiden, Leukotrien-Rezeptorantagonisten oder lang wirksamen Beta₂-Agonisten erreichten, einen Nutzen zeigte. In einigen Ländern, wird das im Vergleich zu den anderen genannten Arzneistoffen relativ günstige Theophyllin aus Kostengründen eingesetzt.

Aufgrund der engen therapeutischen Breite und dem interindividuell unterschiedlichen Metabolismus des Arzneistoffs müssen die Theophyllin-Plasmakonzentrationen engmaschig kontrolliert werden.

Cromoglicinsäure (Nedocromil)

Cromoglicinsäure (z. B. Aarane®) kann für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren verschrieben werden. Die Wirksamkeit ist fraglich. Cromoglicinsäure ist weniger wirksam als inhalierbare Glucocorticoide. Der Arzneistoff muss viermal täglich angewendet werden, die Wirkung tritt erst nach bis zu 4 Wochen ein [19]. Die Anwendung wird als nebenwirkungsfrei beschrieben.

Anti-IgE-Antikörper

Von der Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) können Kinder im Alter von ≥ 12 Jahren mit mäßigem bis schwerem allergischem Asthma bronchiale ohne adäquate Krankheitskontrolle trotz einer entsprechenden Behandlung profitieren [20]. Aufgrund der Applikationsweise (subkutane Injektion alle 2–4 Wochen je nach Gewicht und IgE-Serumkonzentration) und der hohen Therapiekosten werden Anti-IgE-Antikörper nur bei Patienten, die auf die anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht angesprochen haben, eingesetzt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie von Asthma bronchiale bei Kindern

Inhalierbare Glucocorticoide	Wachstumsstörungen, verzögert einsetzende Pubertät Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse Erhöhtes Risiko subkapsulärer Katarakte, Erhöhung des Augeninnendrucks und Glaukome bei hoch dosierter Langzeittherapie
Leukotrien-Rezeptorantagonisten	Gutes Nutzen-Risiko-Profil; Häufigste unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen; weniger häufig Hautausschlag und Grippe-ähnliche Symptome
Lang wirksame Beta₂-Agonisten	Statistisch signifikante Zunahme von Todesfällen bei Patienten > 12 Jahren bei Langzeitanwendung und ohne zusätzliche Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden* Zunahme an Exazerbationen des Asthma bronchiale Erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen
Kurz wirksame Beta₂-Agonisten	Tremor, Hypokaliämie
Theophyllin	Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Krampfanfälle, Hyperglykämie und gastroösophagealer Reflux bei chronischer oder akuter Überdosierung, außerdem Konzentrationsstörungen und Verschlechterung schulischer Leistungen

* eine regelmäßige Therapie mit lang wirksamen Beta₂-Agonisten sollte immer in Kombination mit inhalierbaren Glucocorticoiden erfolgen

Unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie

Unerwünschte Wirkungen der einzelnen Arzneistoffklassen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Behandlung des schweren Asthma bronchiale

Bei einer nicht adäquaten Krankheitskontrolle kann die Dosis inhalierbarer Glucocorticoide bis auf eine Dosis entsprechend 800 µg Beclometasondipropionat gesteigert werden [21]. Weitere Dosissteigerungen sollten vom Facharzt vorgenommen werden. In der Nutzen-Risiko-Bewertung oraler versus inhalierbarer Glucocorticoide wurden mit inhalierbaren Glucocorticoiden bessere Ergebnisse erzielt. Schweres Asthma bronchiale bedarf jedoch der regelmäßigen Therapie mit oralen Glucocorticoiden. Diese Therapie sollte in Anlehnung an die nationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Eine regelmäßige Überprüfung der Therapie ist erforderlich. Die Behandlung sollte von einem Facharzt durchgeführt werden, wenn niedrig dosierte inhalierbare Glucocorticoide plus eine Add-on-Therapie (oder die Verdopplung der Standarddosis inhalierbarer Glucocorticoide) keine ausreichende Krankheitskontrolle ermöglichen. Eine Dreifach-Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden, Leukotrien-Rezeptorantagonisten und lang wirksamen Beta₂-Agonisten kann versucht werden, bevor auf orale Glucocorticoid-Therapie umgestellt wird.

Wird eine gute und stabile Kontrolle der Erkrankung erreicht, kann die Dauertherapie schrittweise reduziert werden. Ziel ist, eine adäquate Krankheitskontrolle bei gleichzeitig geringstem Medikationsbedarf zu erreichen. Eine regelmäßige Überprüfung der Krankheitskontrolle ist so bei der Dosisreduktion erforderlich.

Schweres Asthma bronchiale ist bei Kindern ungewöhnlich. Es ist unbedingt eine umgehende, sorgfältige Differenzialdiagnose durchzuführen, weiterhin ist die Compliance zu überprüfen.

Behandlung von Kindern von 0 bis 2 Jahren

Bei Kindern im Alter zwischen 0 und 2 Jahren ist Asthma bronchiale am schwierigsten zu diagnostizieren und zu the-

rapieren. Von einer Erkrankung an Asthma bronchiale kann entsprechend den Empfehlungen ausgegangen werden, wenn > 3 Episoden reversibler Bronchoobstruktion in den letzten 6 Monaten auftraten. Als Therapie der ersten Wahl gelten kurz wirksame Beta₂-Agonisten (in Europa orale Gabe). Die Datenlage ist jedoch widersprüchlich [22–25]. Es ist unklar, ab wann eine Dauertherapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden oder Leukotrien-Rezeptorantagonisten (je nach Vorliegen eines atopischen oder nicht-atopischen Reaktionstyps) begonnen werden sollte.

Leukotrien-Rezeptorantagonisten werden zur Kurz- oder Langzeitbehandlung des Virus-induzierten Giemens empfohlen.

Inhalierbare Glucocorticoide sind als Dauertherapie bei persistierendem Asthma bronchiale indiziert, insbesondere bei einer schweren Erkrankung oder wenn die orale Gabe von Glucocorticoiden erforderlich ist. In kleinen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass bei Kleinkindern mit leichtem persistierendem oder schwerem Asthma bronchiale durch die Behandlung mit inhalierbarem Glucocorticoid die Symptome am Tag und in der Nacht und die Zahl der Exazerbationen reduziert werden konnten [26, 27]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass durch inhaliertes Budesonid (z. B. Pulmicort®) bei Kindern mit schwerem, Glucocorticoid-abhängigem Asthma bronchiale die benötigte Dosis oralen Glucocorticoids reduziert werden konnte [28]. Demgegenüber stehen Studienergebnisse, mit denen keine Wirkung von in der frühen Kindheit inhaliertem Glucocorticoid auf den Krankheitsverlauf von Asthma bronchiale gesehen wird [5, 6].

Bei Hinweisen auf Atopie/Allergie sinkt die Schwelle für die Glucocorticoid-Therapie, inhalierbare Glucocorticoide können hier die Therapie der Wahl sein.

Orale Glucocorticoide sind bei akuten, wiederkehrenden obstruktiven Episoden indiziert (über 3–5 Tage z. B. 1–2 mg/kg Prednison).

Behandlung von Kindern von 3 bis 5 Jahren

Zur Erstlinienbehandlung bei Kindern dieser Altersgruppe werden inhalierbare Glucocorticoide eingesetzt [28]: Budesonid (2-mal täglich 100–200 µg) oder Fluticason (2-mal

täglich 50–125 µg; z. B. Flutide®). Als Bedarfsmedikation werden kurz wirksame Beta₂-Agonisten hinzugenommen (Salbutamol 0,1 mg/Dosis oder Terbutalin 0,25 mg/Dosis alle 4 Stunden). Bei Kindern mit intermittierender oder leichter anhaltender Krankheit können als Erstlinientherapie Leukotrien-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden [7, 13]. Wird mit inhalierbaren Glucocorticoiden keine vollständige Kontrolle der Erkrankung erreicht, kommen Leukotrien-Rezeptorantagonisten (4 mg Montelukast) hinzu. Wird auch damit das Therapieziel nicht erreicht, können zumindest intermittierend lang wirksame Beta₂-Agonisten hinzugenommen werden, die Glucocorticoid-Dosis kann erhöht werden oder Theophyllin hinzugenommen werden.

Behandlung akuter Asthmaanfälle

In **Tabelle 2** ist die Therapie des akuten Asthmaanfalls wiedergegeben. Bei der Behandlung akuter Asthmaanfälle im Kindesalter ist die orale Gabe von Glucocorticoiden schneller wirksam als die Inhalation [29].

Behandlung des belastungsinduzierten Asthma bronchiale

Die meisten Kinder mit belastungsinduziertem Asthma bronchiale haben Allergien. Eine spezifische Behandlung der Allergie sollte daher fester Bestandteil der Therapie sein. Leidet ein Kind ausschließlich an belastungsinduziertem Asthma bronchiale, so ist die Therapie der Wahl die Gabe von kurz wirksamen inhalierbaren Beta₂-Agonisten. Diese Arzneistoffe sollten 10 bis 15 Minuten vor der körperlichen Betätigung inhaliert werden [30, 31]. Tritt belastungsinduziertes Asthma bronchiale zusammen mit anderen Asthmasymptomen auf, so kann am besten mit inhalierbaren Glucocorticoiden behandelt werden – entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Bedarfsmedikation [32].

Nach neueren Daten können Leukotrien-Rezeptorantagonisten eine Alternative zu den inhalierbaren Glucocorticoiden in dieser Indikation darstellen. Dies wird auf die schnelle und lang anhaltende Wirkung zurückgeführt, die dafür sorgt, dass das FEV₁ (forced expiratory volume; Einsekundenatembkapazität) nach der körperlichen Belastung nicht abfällt [33]. Bei der regelmäßigen Anwendung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet [34].

Wird mit inhalierbaren Glucocorticoiden keine Kontrolle der Symptome erreicht, ist eine Kombination mit den folgenden Arzneistoffklassen möglich:

- inhalierbare kurz wirksame Beta₂-Agonisten vor der körperlichen Belastung
- Leukotrien-Rezeptorantagonisten
- inhalierbare lang wirksame Beta₂-Agonisten

Bei regelmäßiger Anwendung von inhalierbaren kurz wirksamen Beta₂-Agonisten ist eine Toleranzentwicklung möglich [35].

Bei einigen Patienten kann die Kombination von inhalierbaren Glucocorticoiden, Leukotrien-Rezeptorantagonisten und inhalierbaren lang wirksamen Beta₂-Agonisten erfor-

Tab. 2. Stufenschema zur Therapie des akuten Asthmaanfalls; erste Stufe ist die, die je nach Rahmenbedingungen (z. B. Behandlung zu Hause oder im Krankenhaus) möglich ist

Inhalierbare kurz wirksame Beta ₂ -Agonisten (Verwendung eines Spacers): 2 bis 4 Hübe (Dosis entsprechend 200 µg Salbutamol) alle 10 bis 20 Minuten bis zu insgesamt 1 Stunde; tritt keine Besserung ein, sollte das Kind ins Krankenhaus eingewiesen werden
Beta ₂ -Agonisten (vernebelt): alle 20 bis 30 Minuten (Dosis entsprechend 2,5–5 mg Salbutamol)
Ipratropiumbromid: zusammen mit vernebeltem Beta ₂ -Agonisten (Dosis 250 µg) alle 20 bis 30 Minuten
Sauerstoff (hoch dosiert, soweit verfügbar)
Orale/intravenöse Glucocorticoide: Die Einnahme von Glucocorticoiden ist vergleichbar wirksam wie die intravenöse Gabe. Tabletten sollten inhalierbaren Glucocorticoiden vorgezogen werden (eine Lösung sollte vorgezogen werden, wenn die Patienten nicht schlucken können). Die empfohlene Dosis beträgt 1 bis 2 mg/kg Prednison oder Prednisolon über normalerweise 3 Tage (höhere Dosierung im Krankenhaus).
Intravenöse Beta ₂ -Agonisten: Die frühe zusätzliche intravenöse Bolus-Injektion von Salbutamol (15 µg/kg) kann eine wirksame zusätzliche Maßnahme sein; gefolgt von intravenöser Infusion (0,2 µg/kg pro Minute)
Überwachungsstation: Kinder sollten auf eine pädiatrische Intensivstation verlegt werden, wenn eine Verschlechterung festgestellt wird und die Sauerstoffversorgung nicht mehr gewährleistet werden kann. Kleine Kinder haben ein hohes Risiko für Atemstillstand. Wird mit maximaler Dosis von Bronchodilatoren und oralen Glucocorticoiden keine Besserung erreicht, kann Aminophyllin (z. B. Aminophyllin®) gegeben werden (auf der Intensivstation; 6 mg/kg über 20 Minuten mit EKG-Überwachung, anschließend kontinuierliche intravenöse Gabe; ganz besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn besondere Faktoren vorliegen, die den Aminophyllin-Metabolismus beeinflussen)

derlich sein, um den Symptomen bei körperlicher Belastung vorbeugen zu können. Zu beachten ist, dass bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie die Diagnose überprüft werden sollte.

Schwierig zu behandelndes Asthma bronchiale

Ein schwer zu behandelndes oder therapierefraktäres Asthma bronchiale liegt vor, wenn trotz Therapie mit hoch dosierten inhalierbaren Glucocorticoiden kurz wirksame inhalierbare Beta₂-Agonisten häufig eingesetzt werden müssen.

Eine genaue Diagnosesicherung und der Ausschluss anderer Erkrankungen, die den Symptomen zugrundeliegen könnten, sollte erfolgen. Eine patientenindividuelle Entscheidung für die weitere Therapie ist erforderlich (Über-sichten [36–38]). Fehlende Compliance sollte ausgeschlossen werden können.

Inhalatoren

Inhalierbare Glucocorticoide und kurz wirksame Beta₂-Agonisten werden bevorzugt über Druckgasdosierinhalatoren (mit Spacer) oder Pulverinhalatoren verabreicht. In einigen Fällen ist jedoch die Verwendung von Verneblern/Zerstäubern vorzuziehen. Beachtet werden muss, dass die Unter-

Tab. 3. Altersgerechte Inhalation durch Wahl des geeigneten Inhalationsgeräts

Inhalationsgerät	Altersgruppe	Inhalationstechnik
Vernebler/Zerstäuber	Alle	Langsam und tief ein- und ausatmen
Druckgasdosierinhalatoren	0–2 Jahre	5–10 Atemzüge über ein Hohlraumsystem (Vorschaltkammer, Spacer; kleinvolumig), mit montierter Gesichtsmaske/Aktivierung über einen Helfer
	3–7 Jahre	5–10 Atemzüge über ein Hohlraumsystem (Vorschaltkammer, Spacer; klein- oder großvolumig); mit Mundstück/Aktivierung über einen Helfer
	> 7 Jahre	Langsame Einatmung über ein Hohlraumsystem (Vorschaltkammer, Spacer; klein- oder großvolumig), gefolgt von 10 Sekunden Atem anhalten; mit Mundstück/Aktivierung über einen Helfer
Pulverinhalatoren	> 5 Jahre	Tiefes, kräftiges Einatmen, gefolgt von 10 Sekunden Atem anhalten/Aktivierung über einen Helfer

Buchtip:

Arzneiformen richtig anwenden.

Sachgerechte Anwendung und Aufbewahrung der Arzneiformen.

Von Wolfgang Kirchner. 3. überarbeitete Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2007.

schiede zwischen Erwachsenen und Kindern im Alter von < 4 bis 5 Jahren am größten sind. Kinder dieser Altersgruppe können keine Pulverinhalatoren oder Druckgasdosierinhalatoren (ohne Hilfestellung) anwenden. In diesen Fällen sollte auf Vernebler/Zerstäuber zurückgegriffen werden oder Druckgasdosierinhalatoren mit Spacern eingesetzt werden.

In **Tabelle 3** sind altersentsprechende, optimale Inhalationsgeräte zusammengestellt. Die Auswahl des richtigen Inhalationsgeräts ist entscheidend. Allgemein sollten dem Alter des Kindes gerecht werdende Geräte unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenz des Patienten eingesetzt werden, da auf diese Weise die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass die Inhalation korrekt und regelmäßig durchgeführt wird.

Andere Behandlungsoptionen

Weitere Behandlungsoptionen sind die Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und die Gabe von Antibiotika.

Bei Kindern ab einem Alter von 12 Jahren, die an schwerem allergischem Asthma bronchiale leiden, konnte durch die Gabe des gegen IgE gerichteten Antikörpers Omalizumab das Risiko für schwere Exazerbationen reduziert werden [39, 40].

Makrolidantibiotika haben zusätzlich zu ihrer antimikrobiellen eine antientzündliche Wirkung. Bislang liegen jedoch nicht genügend Daten vor, um sich für oder gegen die

Anwendung von Makroliden bei Kindern mit anhaltendem Asthma bronchiale aussprechen zu können [41].

Literatur

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5–34.
2. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740–6.
3. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659–65.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
5. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998–2005.
6. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754–62.
7. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
8. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187–90.
9. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, et al. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest* 2005;127:509–14.
10. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:289–94.
11. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233–42.
12. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694–8.
13. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315–22.
14. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379–83.
15. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005;21:971–9.
16. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:213–9.
17. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64–72.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904–12.
19. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003558.
20. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
21. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005533.
22. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002873.
23. Hoffhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003;88:246–9.
24. Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a

- metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:263–7.
25. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:347–51.
 26. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14–20.
 27. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 1993;68:356–9.
 28. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:452–7.
 29. Schuh S, Dick PT, Stephens D, Hartley M, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006;118:644–50.
 30. Boner AL, Spezia E, Piovesan P, Chiocca E, Maiocchi G. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:935–9.
 31. Carlsen KH, Røksund O, Olsholt K, Njå F, Leegaard J, Bratten G. Overnight protection by inhaled salmeterol on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1995;8:1852–5.
 32. Henriksen JM, Dahl R. Effects of inhaled budesonide alone and in combination with low-dose terbutaline in children with exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:993–7.
 33. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:98–104.
 34. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006;28:291–5.
 35. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99:655–9.
 36. Balfour-Lynn I. Difficult asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child* 1999;80:201–6.
 37. Payne DN, Balfour-Lynn IM. Children with difficult asthma: a practical approach. *J Asthma* 2001;38:189–203.
 38. Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:116–23.
 39. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
 40. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2006;118(2):E36.
 41. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002997.

— Bücherforum —

Notfallmedikamente von A–Z

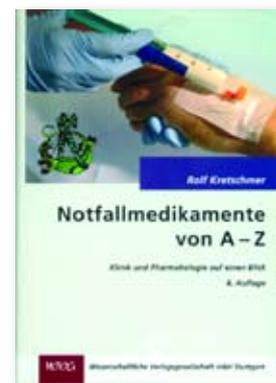
Klinik und Pharmakologie auf einen Blick

Von Rolf Kretschmer. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. 6., aktualisierte Auflage. XIV, 306 Seiten, zahlreiche Tabellen. Kunststoff 24,- Euro.*

Gerade in der Notfallsituation muss die richtige Diagnose schnell gestellt und die geeignete Therapie zügig und präzise begonnen werden. Doch besonders bei seltenen Krankheitsbildern oder bei der Behandlung von Kindern ist die optimale Dosierung der Notfallmedikamente nicht immer einfach. Das Buch „Notfallmedikamente von A–Z“ von Rolf Kretschmer möchte Ärzten in Klinik und Praxis, Mitarbeitern im Notarztwagen und auch Apothekern Hilfe für einen schnellen und sicheren Einsatz von Medikamenten im Notfall bieten. Bereits in der 6. Auflage erschienen, beschreibt dieses Fachbuch in übersichtlicher und klar gegliederter Form die Zusammensetzungen, Indikationen und Wirkungen von über 90 Medikamenten. Auf die richtigen Dosierungen wird dabei ein besonderes Augenmerk gelegt und auch Nebenwirkungen und Kontraindikationen eines jeden Präparats werden aufgelistet. Besonders positiv fällt dabei auf, dass zu den jeweiligen

Substanzen auch differenzierte Dosisempfehlungen für die Notfallbehandlung von Kindern zu finden sind. Das Buch ist alphabetisch nach den Wirkstoffnamen gegliedert, in den Ausführungen auf das Wesentliche beschränkt und ermöglicht so dem Leser ein rasches und zielgerichtetes Auffinden der benötigten Informationen. Zusätzlich bietet auch ein Produktenamenverzeichnis im Anhang Hilfestellung.

Darüber hinaus macht der Autor Angaben zu möglichen Interaktionen von antiretroviralen Medikamenten mit den eingesetzten Notfallpräparaten und hilft so den Notfallmedizinern, gefährliche Wirkspiegeländerungen bei der Behandlung von HIV-Patienten zu kalkulieren. Des Weiteren finden sich in diesem Buch auch Tabellen zur Intubation von Säuglingen und Kindern sowie zur Erstversorgung schwer brandverletzter Kinder. Empfehlungen für die Zusammenstellung von Medikamenten für einen Standard-Notfallkoffer, einen Baby-Notfallkoffer und einen Intoxikationskoffer sowie eine Liste der Giftinformationszentralen runden den gelungenen Anhang des Buchs ab. Der Autor hat es sich bewusst nicht zum Ziel gesetzt, die komplette Notfallmedizin in diesem Buch abzu-



handeln. Gerade junge Notfallmediziner sollten daher noch ergänzende Lektüre in der Tasche haben. Die Stärke von „Notfallmedikamente von A–Z“ liegt darin, auch in Stresssituationen eine optimale Übersicht über die Eigenschaften des gewählten Medikaments zu geben. Der Leser profitiert dabei von dem großen notfallmedizinischen Erfahrungsschatz des Autors. Insgesamt bietet das strapazierfähige Taschenbuch im 12 x 17 cm Ausmaß so eine sehr gute Praxis-tauglichkeit auf hohem fachlichem Niveau. Das macht dieses handliche Buch insbesondere für Notärzte und Rettungsassistenten zum wertvollen Begleiter.

Dr. med. Lena Hauenschild,
Lübeck

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 1 - Was ist eine systematische Übersichtsarbeit?

Antje Timmer, Freiburg, und Bernd Richter, Düsseldorf

Was ist eine systematische Übersichtsarbeit?

In einer systematischen Übersichtsarbeit (systematic review) werden alle zu einer konkreten Fragestellung vorhandenen Studien nach vorher *genau festgelegten Kriterien* gesucht, ausgewählt und bewertet. Typisch, aber nicht zwingend, ist dabei auch eine Festlegung auf bestimmte Studientypen.

Im Gegensatz dazu kann beispielsweise ein Autor bei konventionellen Übersichtsarbeiten die Auswahl der Studien nach Belieben treffen – der Fokus ist meist breiter und eine detaillierte Bewertung der Qualität einzelner Studien eher selten.

Was ist der Unterschied zwischen einer systematischen Übersichtsarbeit und einer Meta-Analyse?

Häufig werden diese beiden Begriffe synonym verwendet. Als Meta-Analyse wird jedoch streng genommen nur die *statistische Zusammenfassung* der Ergebnisse aus verschiedenen Studien bezeichnet. Es kann vorkommen, dass eine umfangreiche Literatursuche ergibt, dass zur Fragestellung keine oder nur schlechte oder zu unterschiedliche Studien vorliegen (Tab. 1). In diesem Fall wäre eine statistische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich

oder nicht sinnvoll. Die systematische Übersichtsarbeit kann dann ohne Meta-Analyse veröffentlicht werden.

Meta-Analysen, bei denen *beliebige* statt systematisch ausgewählte Studienergebnisse zusammengefasst werden, gibt es auch – es handelt sich hier um Meta-Analysen, die nicht im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit erstellt werden. Solche Analysen können meist getrost als unzuverlässig entsorgt werden, wenn es um therapeutische Fragestellungen geht: Das Ergebnis ist ebenso beliebig wie die Auswahl der Studien.

Heißt es: der, die oder das Review?

Das ist eine ungelöste Frage. In der Cochrane Collaboration, auf die wir noch näher eingehen werden, hat sich deutschsprachig als Kürzel für eine systematische Übersichtsarbeit „der Review“ durchgesetzt. Dies löst gelegentlich Kritik aus, nach der es „die Review“ heißen müsse. Sprachwissenschaftlich ist das bisher wohl nicht aufgearbeitet, folgende Anmerkungen sind daher als vorläufig zu betrachten. Eine Review, oder auch Revue, ist eigentlich eine Nummernfolge und somit etwas anderes als das systematic review, wie es aus dem Englischen zu uns kam. Auch denkbar – und Favorit der Verfasserin –

ist „das Review“, da im Englischen nur Lebewesen und Fahrzeugen ein Geschlecht im Sinn von männlich oder weiblich zu erkannt wird.

Im Duden ist „Cochrane-Review“ noch nicht zu finden. So kann im Moment jeder sagen, wie er will. Wer mit dieser Beliebigkeit nicht umgehen mag, ist mit „die systematische Übersichtsarbeit“ auf der sicheren Seite.

Was haben systematische Übersichtsarbeiten mit evidenzbasierter Medizin zu tun?

Systematische Übersichtsarbeiten wurden nicht von „der Evidenzbasierten Medizin“ erfunden. Es gab sie bereits, bevor der Begriff evidenzbasierte Medizin geprägt wurde, und zwar vor allem auch in medizinfremden Bereichen. Sie sind aber eng mit der Entwicklung der evidenzbasierten Medizin verbunden.

Es ist ein wesentliches Anliegen der evidenzbasierten Medizin, dass Anwender Ergebnisse aus klinischen Studien in ihre praktische Arbeit mit einbeziehen. Dazu müssen diese Ergebnisse verfügbar sein. Systematische Übersichtsarbeiten leisten hier viel, indem sie dem Nutzer Suche, Be-

Tab. 1. Gründe für fehlende statistische Zusammenfassung in einer Übersichtsarbeit

Es wurden keine Studien zur Studienfrage gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen
Die gefundenen Studien waren nicht von ausreichender Qualität
Die Studien waren zu unterschiedlich (heterogen)

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

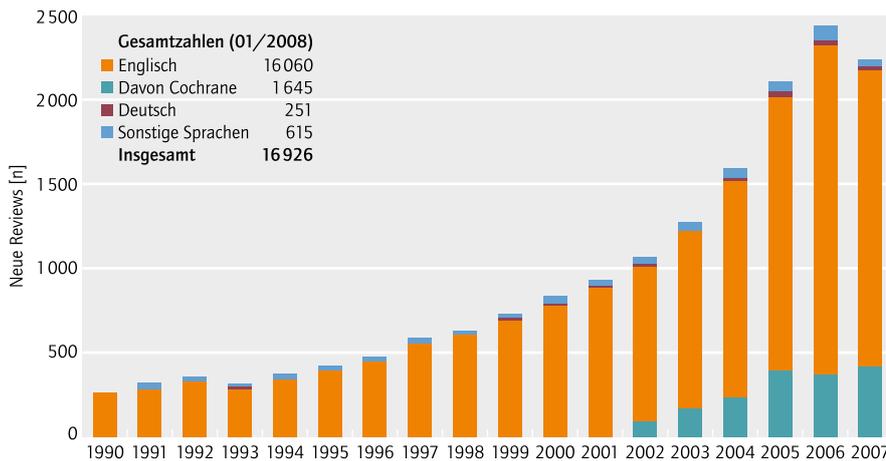


Abb. 1. Veröffentlichung von Meta-Analysen, Medline, pro Jahr
 Pubmed-Suche Januar 2008; Limits, Type of Article: Meta-Analysis, Human;
 Anmerkung: Cochrane Reviews erst ab 2005 prospektiv erfasst (nur aktuelle Arbeiten)

wertung und Zusammenfassung der externen Evidenz abnehmen, die für klinische Entscheidungen herangezogen werden sollen. Systematische Übersichtsarbeiten sollen und können also evidenzbasierte Medizin einfacher machen. Häufig ist eine systematische Übersichtsarbeit sogar das einzige valide Mittel, auf Fragen der alltäglichen Praxis annähernd adäquat zu antworten. Man denke etwa an das „harmlose“ Problem der bestmöglichen Therapie des Vorhofflimmerns – hier wird man mit zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien konfrontiert, die sich annähernd sinnvoll nur durch eine systematische Bearbeitung in Gänze verstehen lassen.

Zwar gibt es weiterhin für viele klinische Situationen keine Übersichtsarbeiten, wenn überhaupt klinische Studien, aus denen solche verfertigt werden könnten. Jedoch steigt die Zahl der verfügbaren systematischen Übersichtsarbeiten rasch (Abb. 1), so dass Besserung in Sicht ist.

Viele der Produkte, die mit der evidenzbasierten Medizin verbunden werden, machen sich entweder direkt systematische Übersichtsarbeiten zunutze oder fertigen Übersichten nach ähnlichen Prinzipien an. Dazu gehören zum Beispiel Leitlinien, HTA-Berichte (health technology assessment; Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [DIMDI]) und IQWiG-Berichte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Im Unterschied zu diesen Produkten

enthalten sich systematische Übersichtsarbeiten einer Wertung und Empfehlung. Üblicherweise wird mit einem gewissen universellen Anspruch nur eine Aussage zu Wirksamkeit und Sicherheit gemacht. Die Abwägung von Vor- und Nachteilen, insbesondere im konkreten Rahmen von Situation und System (z. B. Kosten, Ausstattung, Patientenpräferenzen) müssen die Nutzer, ob Ärzte, Patienten, Leitlinienersteller oder Kostenträger, selbst leisten.

Welche Themen werden in systematischen Übersichtsarbeiten behandelt?

Systematische Übersichtsarbeiten sind zu allen denkbaren Themenbereichen möglich. So gibt es eine aktive Tradition dieser Forschungsarbeit in den Sozial-, Verhaltens- und Erziehungswissenschaften. Es können sowohl qualitative als auch quantitative Forschungsfragen bearbeitet werden.

In der Medizin sind systematische Übersichtsarbeiten vor allem für den Bereich von Therapie und Prävention etabliert. Jedoch sind Meta-Analysen auch beispielsweise zu Fragen der Ätiologie, Häufigkeit, Diagnostik, Prognose und Kosteneffizienz möglich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht-randomisierte Studien besondere Ansprüche an die Kontrolle möglicher Verzerrungs- und Einflussfaktoren (Bias, Confounding) stellen. Die statistische Analyse wird dadurch komplexer. Auch Suchstrategien können sehr viel aufwändiger sein.

Warum werden häufig nur randomisierte klinische Studien eingeschlossen?

Die randomisierte klinische Studie (RCT) gilt für Therapiestudien als die Form, mit der die zuverlässigsten Ergebnisse erzielt werden können. Zuverlässig (valide) bezieht sich in diesem Fall darauf, wie sicher man sein kann, dass die beobachtete Wirkung wirklich durch die untersuchte Behandlung (Intervention) bedingt ist. Gibt es Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung oder in der Behandlung der beiden Gruppen über die Intervention hinaus, stellt dies die Validität der Ergebnisse in Frage. Es wird zum Beispiel die Wirksamkeit eines Medikaments angenommen, obwohl es in Wirklichkeit nicht wirkt, oder umgekehrt.

Vor der Zusammenfassung in einer Meta-Analyse muss für jede Studie überprüft werden, wie glaubhaft die Ergebnisse jeweils sind. Gibt es nun beispielsweise innerhalb einer Studie Unterschiede zwischen Vergleichsgruppen, müsste dies in der Auswertung berücksichtigt werden, wenn die Studie eingeschlossen werden soll. Es sind also besondere methodische Überlegungen wichtig, wenn nicht-randomisierte Studien eingeschlossen werden sollen, bei denen ein solches Ungleichgewicht üblicherweise zu erwarten ist. Die Ergebnisse gelten als fehleranfälliger. Dies konnte auch empirisch nachgewiesen werden (z. B. [1]). Sofern für eine Fragestellung randomisierte klinische Studien, nach Möglichkeit verblindet, vorliegen, würde man sich daher in der Regel auf diese beschränken.

Die Einschränkung auf RCT gilt naturgemäß nur für Fragestellungen, die einer Intervention zugänglich sind. Für manche Fragestellungen sind solche Studien nicht durchführbar.

Welche Nachteile hat die Einschränkung auf randomisierte klinische Studien?

Die Bewertung der Gültigkeit der Ergebnisse einer Studie (interne Validität) sagt nichts darüber aus, ob die Ergebnisse dann auch übertragbar und wichtig sind. So wird an randomisierten klinischen Studien kritisiert, sie stellen keine typische Behandlungssituation dar, schlossen nur spezielle Patienten ein und dauerten in der Regel

Empfohlene Webseiten

- Medline via Pubmed:
www.pubmed.gov
- Cochrane Library:
www.thecochranelibrary.com oder via
www.cochrane.de
- Cochrane Collaboration:
www.cochrane.org
- Campbell Collaboration:
www.campbellcollaboration.org

zu kurz, um wirklich relevante Zielkriterien bewerten zu können, geschweige denn seltene Nebenwirkungen. Diese Einwände sind sicher mit abzuwägen, wenn man die Ergebnisse einer Meta-Analyse umsetzen möchte. Allerdings hilft die beste Übertragbarkeit nichts, wenn die zu übertragenden Ergebnisse falsch sind. Auch ist die Problematik nicht unbedingt primär im Studiendesign begründet, sondern im Willen der Durchführenden: In zunehmendem Maße werden RCT auch im primärärztlichen Rahmen und auf patientenrelevanten Parametern beruhend, publiziert.

Man kann dieses Dilemma lösen, in dem man sich RCT und darauf beruhende Übersichtsarbeiten als einen ersten Schritt vorstellt, sozusagen zunächst ein Versuch unter Idealbedingungen. Zeigt sich eine Intervention hier als wirksam und sicher, ist noch nicht gesichert, dass dies auch unter Realbedingungen so ist. Es ist umstritten, inwieweit andererseits eine Intervention, die bereits unter Idealbedingungen unwirksam ist, sich dann im Alltag doch als wirksam erweisen kann. Dieser Fall ist zumindest nicht sehr wahrscheinlich.

Wo und wie findet man systematische Übersichtsarbeiten?

Eine vollständige Sammlung von systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Interventionen findet sich in der Cochrane Library (siehe Kasten), da hier außer den eigentlichen Cochrane-Reviews auch Zusammenfassungen sonstiger Reviews zu finden sind. Die am meisten genutzte medizinische Datenbank ist Medline, die von der National Library of Medicine (NLM) herausgegeben wird und über die Suchoberfläche Pubmed öffentlich zugänglich ist.



Abb. 2. Meta-Analysen in Medline finden: Limit-Funktion

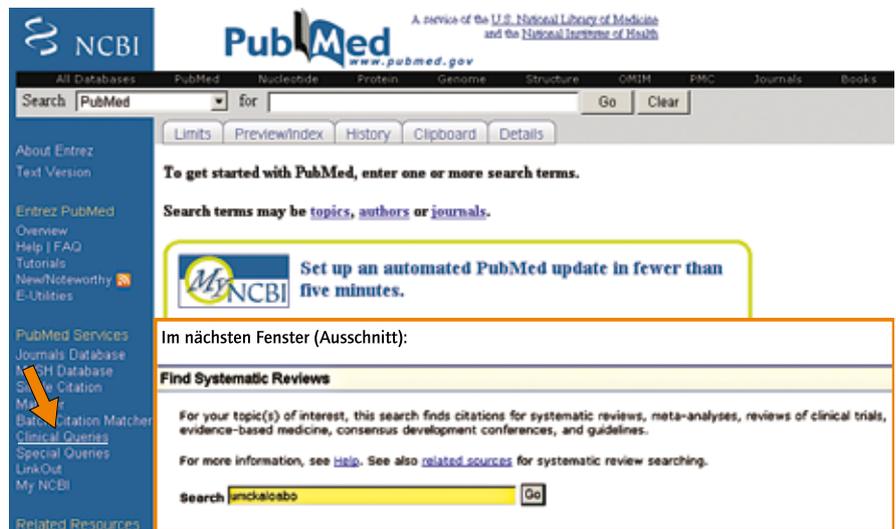


Abb. 3. Meta-Analysen in Medline finden: Clinical Query (Filter-Funktion)

Systematische Übersichtsarbeiten werden von der NLM als „meta-analysis“ gekennzeichnet. Mittels Pubmed kann man daher in Medline spezifisch nach systematischen Übersichtsarbeiten suchen, indem man die „Limit“-Funktion nutzt (Abb. 2).

Eine weitere Möglichkeit in Pubmed ist die Nutzung vorbereiteter Suchfilter, die über „clinical queries“ abrufbar sind (Abb. 3). Diese Suche ist sensitiver und weniger spezifisch als die Einschränkung nach Publikationstyp. Über die von der NLM geleistete Kennzeichnung hinaus werden auch andere Formen der Studiensynthese und kritischen Evaluation von klinisch relevanten Studien, wie Leitlinien und journal clubs erfasst.

Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus?

Auf dieses Thema werden wir ausführlich in der nächsten Folge dieser Serie eingehen.

Literatur

1. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials. Br Med J 1998; 317:1185–90.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Initiale Hochdrucktherapie

Inzidenz neuer Diabetes-Fälle mit bestimmten Antihypertensiva

Neu diagnostizierte Diabetes-Fälle traten bei initialer Medikation mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern am seltensten, bei Diuretika am häufigsten auf. So das Ergebnis einer Netzwerk-Metaanalyse.

Hintergrund

Man weiß seit langem, dass manche Antihypertensiva zu einer verminderten Glucose-Toleranz führen und die

Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 möglicherweise begünstigen. Das Ausmaß des erhöhten Risikos ist aber schwierig zu bestimmen, denn

Tab. 1. In die Netzwerk-Metaanalyse einbezogene Studien

AASK = African american study of kidney diseases and hypertension
ALLHAT = Antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial
ALPINE = Antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation
ANBP-2 = Second Australian national blood pressure trial
ASCOT = Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial
CAPP = Captopril primary prevention project
CHARM = Candesartan heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
DREAM = Diabetes reduction approaches with ramipril and rosiglitazone medications
EWPHE = European working party on hypertension in the elderly
FEVER = Felodipine events reduction trial
HAPPHY = Heart attack primary prevention in hypertension
HOPE = Heart outcomes prevention evaluation
HOPE-TOO = HOPE-the ongoing outcomes
INSIGHT = International nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment
INVEST = International verapamil/trandolapril study
LIFE = Losartan Intervention for endpoint reduction
MRC-E = Medical Research Council trial of treatment of hypertension in the elderly
NORDIL = Nordic diltiazem study
PEACE = Prevention of events with angiotensin converting enzyme inhibition
SCOPE = Study on cognition and prognosis in the elderly
SHEP = Systolic hypertension in the elderly program
SHEP-2 = SHEP follow-up study
SOLVD* = Studies of left ventricular dysfunction
STAR* = Study of trandolapril/verapamil SR and insulin resistance
STOP-2 = Second Swedish trial in older patients with hypertension
TROPHY* = Trial of prevention of hypertension
VALUE = Valsartan antihypertensive long-term use evaluation

* Studie wurde nur zur Sensitivitätsanalyse eingeschlossen

viele Bluthochdruck-Patienten haben Übergewicht und andere Risikofaktoren und würden auch unter einer Plazebo-Therapie Diabetes mellitus entwickeln.

Mit einer so genannten „Netzwerk-Metaanalyse“ wurde nun die Inzidenz neuer Diabetes-Fälle bei der Therapie mit verschiedenen Antihypertensiva verglichen.

Studiendesign

Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 22 klinischen Studien im Zeitraum von 1966 bis 2006 mit insgesamt 143 153 Patienten ohne Diabetes mellitus zu Beginn der Untersuchung (Tab. 1). Verglichen wurde die Inzidenz neuer Diabetes-Fälle bei initial unterschiedlicher antihypertensiver Behandlung.

Als Referenzgröße wurde der diabetogene Effekt einer Diuretika-Therapie auf 1 festgesetzt.

Ergebnisse

Für die verschiedenen Antihypertensiva-Klassen wurde eine Rangfolge erstellt. Demnach sind Angiotensin-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Plazebo und Betablocker im Vergleich zu Diuretika mit einem signifikant geringeren Risiko für eine Manifestation eines Diabetes mellitus assoziiert (Abb. 1).

Verwendet man anstatt Diuretika Plazebo als Referenzwert, so ergibt sich ein signifikant geringeres Risiko nur für die Gruppe der Angiotensin-Rezeptorantagonisten (Odds-Ratio = 0,75, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,61–0,91, p = 0,003) und ein signifikant erhöhtes Diabetes-Risiko für Diuretika (Odds-Ratio = 1,30, 95%-KI: 1,07–1,58, p = 0,009). Die anderen Antihypertensiva unterscheiden sich nicht signifikant von Plazebo.

Diskussion und Fazit

Die Methode einer „Netzwerk-Metaanalyse“ ist noch relativ neu. Nachteil ist, dass deshalb für die statistische Aussagekraft noch kaum etablierte

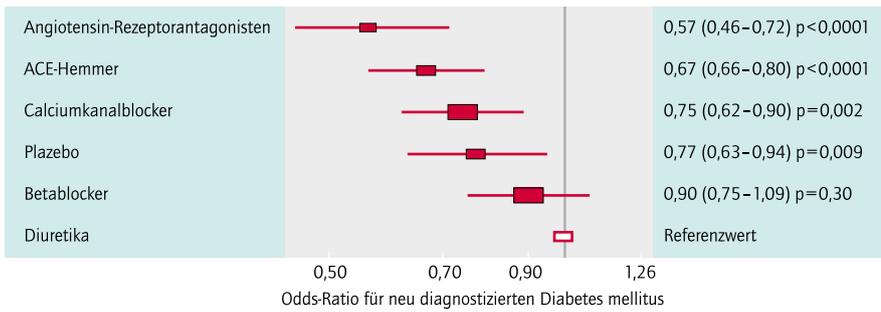


Abb.1. Ergebnis der Netzwerk-Metaanalyse von 22 klinischen Studien. In die Studien wurden 143 153 Patienten eingeschlossen. Diuretika wurden als Referenzsubstanz verwendet (weisses Quadrat). Die Quadratgröße ist proportional zur Anzahl der Patienten, die Diabetes entwickelt haben. Die horizontalen Linien repräsentieren das 95%-Konfidenzintervall.

Maßstäbe existieren. Der Vorteil einer Netzwerk-Metaanalyse ist, dass direkte und indirekte Vergleiche verschiedener Therapien gleichzeitig einbezogen werden können. So können beispielsweise ACE-Hemmer mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten ver-

glichen werden, da diese bislang noch keinem direkten Vergleich unterzogen worden sind. Ungeachtet der Methode sind die Ergebnisse konsistent mit Ergebnissen früherer Studien. Welche Bedeutung sie für die Wahl der initialen Hochdrucktherapie in der Praxis

haben, ist dennoch unklar. Der Unterschied in der Diabetes-Inzidenz zwischen verschiedenen Antihypertensiva ist in absoluten Zahlen ausgedrückt relativ klein und betrug nie mehr als 3,6 %; inwieweit sich diese Erhöhung auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse auswirkt, kann momentan nicht beurteilt werden.

Quelle

Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–7.

Bettina Martini,
Memmingen

Diabetes und Herzinsuffizienz

Welches Antidiabetikum für Diabetiker mit Herzinsuffizienz?

Nach den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit ist Metformin bei Diabetikern mit manifester Herzinsuffizienz die einzige Behandlung zur Kontrolle des Blutzuckers, die überwiegend positive Effekte auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität hat.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus trotz intensiver Bemühungen, die Pathophysiologie dieser Komorbidität zu verstehen und wirksame Therapien zur Prävention und Behandlung zu entwickeln, nach wie vor die Haupttodesursache. Typ-2-Diabetiker haben gegenüber der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, 25 bis 40 % aller erwachsenen Diabetiker sind bereits herzinsuffizient. Hinzu kommt, dass bei Diabetikern mit manifester Herzinsuffizienz das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko wesentlich höher ist als bei herzinsuffizienten Patienten ohne Diabetes. Welches Antidiabetikum am besten zur Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz geeignet ist, ist unklar. In einer systematischen Über-

sichtsarbeit wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen antidiabetischen Behandlungen und den Endpunkten Morbidität und Mortalität untersucht.

Studie

Dafür wurden acht Datenbanken (u. a. Medline und Embase) seit Bestehen bis Juli 2007 nach Studien mit zeitgleichen Vergleichsgruppen durchsucht, in denen bei Patienten mit Diabetes mellitus und manifester Herzinsuffizienz der Zusammenhang zwischen antidiabetischer Behandlung und den Endpunkten Krankenhauseinweisung oder Tod untersucht wurde. Die Suche war nicht auf englischsprachige Studien oder eine bestimmte Studienqualität beschränkt.

Eingeschlossen wurden acht Studien, die alle zwischen 2004 und 2007 ver-

öffentlicht worden waren: eine randomisierte kontrollierte Studie, zwei Post-hoc-Subgruppenanalysen randomisierter Studien, vier retrospektive Kohortenstudien und eine prospektive Kohortenstudie. Von diesen acht Studien hatten drei mehr als zwei Vergleichsgruppen. Aus den eingeschlossenen Studien wurde das Risiko für die klinischen Endpunkte Mortalität und Morbidität ermittelt. Eine gepoolte Analyse wurde nur durchgeführt, wenn die Heterogenität nicht zu groß war ($I^2 \leq 50\%$).

Ergebnisse

Eine Behandlung mit *Insulin* war in drei von vier Studien mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden, wobei nur bei einer der drei Studien, die von einer erhöhten Mortalität berichten, eine multifaktorielle Adjustierung für den Vergleich zwischen Insulin und der Behandlung ohne Insulin vorgenommen worden war (Tab. 1). Außerdem war bei keiner Studie eine randomisierte Zuteilung auf Insulin- oder keine Insulinbehandlung erfolgt. Nahe liegend ist, dass eine Behandlung mit Insulin vorzugsweise an Patienten in fortgeschrittenerem Krankheitsstadium des Diabetes verordnet wurde. Anhand der vorliegenden Studien ist es daher nicht möglich zu entscheiden, ob eine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität nach einem Jahr

Interventionsgruppe	Studien	Hazard-Ratio (angepasst)
Insulin (n = 9 104)	Randomisierte Studie*	1,66 (1,20–2,31)**
	Randomisierte Studie*	–
	Prospektive Kohortenstudie	–
	Retrospektive Kohortenstudie	0,96 (0,88–1,05)
Metformin (n = 2 475)	Retrospektive Kohortenstudie	0,86 (0,78–0,97)
	Retrospektive Kohortenstudie	0,66 (0,44–0,97)
	Retrospektive Kohortenstudie	0,92 (0,72–1,18)
Thiazolidindione (n = 3 409)	Randomisierte Studie	1,50 (0,49–4,59)
	Retrospektive Kohortenstudie	0,87 (0,80–0,94)
	Retrospektive Kohortenstudie	1,04 (0,83–1,31)
	Retrospektive Kohortenstudie	0,98 (0,81–1,17)
Sulfonylharnstoffe (n = 8 918)	Retrospektive Kohortenstudie	0,99 (0,91–1,08)***
	Retrospektive Kohortenstudie	–

* Post-hoc-Subgruppenanalyse

** Gesamtmortalität nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren

*** Gesamtmortalität nach 2 Jahren

Tab. 2. Ergebnisse der gepoolten Analyse

Behandlung/Endpunkt	Gepoolte Studien [n]	Odds-Ratio (95 %-KI)	Heterogenität
Metformin/Krankenhauseinweisung aufgrund jeglicher Ursache	2	0,85 (0,76–0,95)	I ² = 21 %
Thiazolidindione/Tod jeglicher Ursache	4	0,83 (0,71–0,97)	I ² = 52,3 %
Thiazolidindione/Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz	4	1,13 (1,04–1,22)	I ² = 0 %

95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Behandlung mit Insulin bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz anderen antidiabetischen Behandlungen tatsächlich unterlegen ist.

Eine Behandlung mit *Metformin* war in zwei Studien mit einer *reduzierten Gesamtsterblichkeit* verbunden, ein ähnlicher Trend wurde in einer dritten Studie beobachtet (Tab. 1). Damit war eine Metformin-Behandlung als einzige der untersuchten Behandlungen in verschiedenen Studien nachweisbar mit einer erniedrigten Mortalität verbunden. Vor dem Hintergrund, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ursprünglich wegen der Gefahr einer Laktazidose als absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Metformin angesehen wurde und aktuell immer noch als relative Kontraindikation angesehen wird, ist dieses Ergebnis erstaunlich und beachtenswert.

Thiazolidindione gelten ebenfalls bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz wegen der Gefahr einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz aufgrund von Flüssigkeitsretention als relativ kontraindiziert. Auch in dieser Übersichtsarbeit ergab die gepoolte Analyse von vier

Studien ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen wegen akuter Herzinsuffizienz (Tab. 2). Zwar wurde bei der gepoolten Analyse auch eine verminderte Mortalität bei Behandlung mit Thiazolidindionen festgestellt, dieses Ergebnis muss aber mit Vorsicht interpretiert werden, da die Heterogenität der hierfür gepoolten Studien über dem Wert lag, den die Autoren in ihrer Methodik als oberen Grenzwert genannt hatten. Die einzige randomisierte Studie ergab einen Trend zu erhöhter Mortalität, hatte aber methodische Mängel.

Sulfonylharnstoffe erhielten die Patienten meist in den heterogen zusammengesetzten Vergleichsgruppen (55 % aller Patienten), nur in zwei Studien wurden Sulfonylharnstoffe als alleinige Vergleichstherapie untersucht. Während in der Studie, bei der eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie mit der Kombination Sulfonylharnstoff/Metformin verglichen wurde, das Mortalitätsrisiko bei den Patienten mit Monotherapie höher war, unterschied sich in der anderen Studie, bei der Sulfonylharnstoffe mit verschiedenen

antidiabetischen Behandlungen verglichen wurden, die Gesamtmortalität zwischen den untersuchten antidiabetischen Behandlungen nicht. Eine klare Aussage zur Wirkung dieser Substanzklasse auf Mortalität und Morbidität im Vergleich zu anderen Antidiabetika bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz ist daher nicht möglich.

Für Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Glinide wurden keine einschlussfähigen Studien gefunden.

Fazit

Die meisten Daten dieser systematischen Übersicht stammen von Beobachtungsstudien. Unter den eingeschlossenen Studien war nur eine randomisierte Studie, die zudem methodische Mängel aufwies. Die Aussagekraft aller eingeschlossenen Studien ist somit eingeschränkt. Aus diesem Grund kann diese Übersichtsarbeit nur Hypothesen für zukünftige Untersuchungen liefern. Trotz der hohen Inzidenz dieser Komorbidität gibt es bisher keine aussagekräftigen Untersuchungen dazu, welche antidiabetische Intervention bei Diabetikern mit bereits bestehender Herzinsuffizienz als Mittel der Wahl zur Senkung des Blutzuckers eingesetzt werden soll.

Quelle

Eurich DT, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: a systematic review. *BMJ* 2007;335:497–501.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Aus Forschung & Entwicklung

Therapie der Migräneattacke

Oraler CGRP-Rezeptorantagonist bei der Behandlung der Migräne wirksam

MK-0974, ein oraler CGRP-Rezeptorantagonist ist in Dosierungen ab 300 mg aufwärts zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam. Die Substanz hat nicht mehr Nebenwirkungen als Placebo.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Die Substanz wird während der Migräneattacken freigesetzt und ist ein potenter Vasodilatator. Die „Triptane“, Agonisten an den Serotonin(5-HT)-Rezeptoren vom Typ 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}, sind über ihre Wirksamkeit am 5-HT_{1D}-Rezeptor in der Lage, die CGRP-Ausschüttung zu hemmen. Hilfreich wäre es allerdings, eine Substanz zu haben, die die CGRP-Ausschüttung direkt verhindert, um damit die potenziellen vasokonstriktiven Nebenwirkungen der Triptane zu umgehen. Das Konzept, dass CGRP-Rezeptorantagonisten wirksam sind, wurde in der Vergangenheit bereits mit der intravenösen Anwendung eines CGRP-Rezeptorantagonisten gezeigt [Olesen J, et al 2004]. Für die klinische Anwendung ist allerdings ein oral applizierbarer CGRP-Rezeptorantagonist sinnvoller.

Studienziel und -design

In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie – einer *Dosisfindungsstudie* mit dem von der Firma MSD entwickelten oralen CGRP-Rezeptorantagonisten MK-0974 – wurden in einem adaptiven Design Patienten mit 25, 50, 100, 200, 300, 400 oder 600 mg MK-0974 behandelt. Als Vergleichssubstanzen dienten Rizatriptan 10 mg und Placebo. Der primäre Endpunkt war eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder schmerzfrei nach 2 Stunden. Untersucht wurden darüber hinaus die Häufigkeit der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden und anhaltende Schmerzlinderung, dies bedeutet Reduktion der Kopfschmerzen auf leichte oder keine Kopfschmerzen ohne Rettungsmedikation und ohne erneutes Auftreten von Kopfschmerzen. Aufgrund des adaptiven Studiendesigns wurde die Studie in zwei Phasen durchgeführt. Im ersten

Schritt wurde die niedrigste wirksame Dosis identifiziert und dann mit den vermutlich wirksamen Dosierungen weiter behandelt. In die Studie wurden 420 Patienten eingeschlossen, von denen 330 die Studienmedikation einnahmen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre, etwa 88 % waren Frauen. Die Häufigkeit schwerer Kopfschmerzen lag zwischen 20 und 30 %.

Studienergebnis

Die Patienten, die mit den vier niedrigsten MK-0974-Dosen (25–200 mg) behandelt wurden, brachen die Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit ab. Eine Linderung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden berichteten jedoch

- 68,1 % der Patienten mit 300 mg,
- 48,2 % mit 400 mg,
- 67,5 % mit 600 mg,
- 69,5 % mit Rizatriptan 10 mg und
- 46,3 % mit Placebo.

Die Unterschiede waren gegenüber Placebo signifikant – ausgenommen das Ergebnis der 400-mg-Gruppe (Tab. 1). Dies galt auch für den Parameter schmerzfrei nach 2 Stunden. *Anhaltende Schmerzlinderung* war mit MK-0974 signifikant besser als mit Rizatriptan und Placebo. Die Studienmedikation wurde exzellent toleriert. Bei den Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede zu Placebo.

Kommentar

In dieser Studie wurde zum ersten Mal gezeigt, dass Migräneattacken erfolgreich mit einem oralen CGRP-Rezeptorantagonisten behandelt werden können. Die Wirkungs-dauer von CGRP-Antagonisten mit einer anhaltenden Schmerzlinderung von über 24 Stunden ist länger als die von Triptanen, was auch in einer Studie von Olesen et al. (2004) gezeigt worden ist. Die hohe Placebo-Rate ist eventuell darauf zurückzuführen, dass die Patienten eine hohe Erwartungshaltung hatten, da sie wussten, dass sie mit einem neuartigen Migränemittel behandelt werden.

Tab. 1. Wirksamkeit des CGRP-Rezeptorantagonisten MK-0974 bei Migräneattacken (Wirkung auf den Kopfschmerz, Auswahl)

	Placebo (n=115)	MK-0974 300 mg (n=38)	MK-0974 400 mg (n=45)	MK-0974 600 mg (n=40)	Rizatriptan 10 mg (n=34)
Schmerzlinderung nach 2 Stunden	46,3%	68,1 %*	48,2%	67,5 %*	69,5 %*
Schmerzfreiheit nach 2 Stunden	14,3%	45,2 % ⁺	24,3%	32,1 % ⁺	33,4 % ⁺
Anhaltende Schmerzlinderung nach 24 Stunden	23,5%	52,6 % [§]	37,8%	52,5 % [§]	35,3%
Anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 Stunden	11,0%	39,6 % ⁺	22,0%	32,0%	18,4%

* p < 0,05; § p < 0,01; + p < 0,001; jeweils im Vergleich zu Placebo

Erfreulich ist die Beobachtung, dass der CGRP-Rezeptorantagonist praktisch keine Nebenwirkungen hatte. In einem nächsten Schritt muss jetzt in großen randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien die Wirksamkeit von MK-0974 belegt werden. Wenn die Substanz auch in diesen Studien wirksam ist, stünde zur Behandlung von akuten Migräneattacken eine neue Option zur Verfügung, die keine

vasokonstriktiven Eigenschaften hat und damit auch für Patienten, bei denen Triptane wegen vaskulärer Erkrankung kontraindiziert sind, eingesetzt werden könnte. Ebenso käme die Substanz auch bei den Patienten zum Einsatz, die Triptane wegen ihrer Nebenwirkungen nicht einnehmen wollen.

Quelle

Ho TW, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2007; E-published

Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Kurz- und Langzeitwirkungen von Tolvaptan

Der orale Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonist Tolvaptan konnte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz akute Symptome bessern, ohne dass sich die Nierenfunktion verschlechterte. Ein längerfristiger Einfluss auf Morbidität oder Letalität ließ sich allerdings nicht nachweisen.

Die Therapie der akuten Herzinsuffizienz beschränkt sich in erster Linie auf die Verbesserung der gestörten Hämodynamik. Bevorzugt werden Diuretika eingesetzt, einschließlich hoch dosierter Schleifendiuretika und kontinuierlicher Diuretika-Infusionen, deren Sicherheit bei Herzinsuffizienz allerdings nicht erwiesen ist. Bei Bedarf wird eine gefäßerweiternde Therapie mit Glyceroltrinitrat oder Nitroprussid hinzugefügt. Inotropika sind für Patienten mit Schock reserviert.

Eine Schlüsselrolle beim Auftreten von Flüssigkeitsretention und Hyponatriämie bei der akuten Herzinsuffizienz spielt die unangemessene Erhöhung des Vasopressins, die parallel zur Schwere der

Krankheit verläuft. Tolvaptan ist ein oral verfügbarer Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonist. In Phase-II-Studien konnte Tolvaptan in Kombination mit einer Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz Körpergewicht und Ödeme reduzieren und die Hyponatriämie korrigieren, ohne dass unerwünschte Wirkungen auf Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolyte oder Nierenfunktion beobachtet wurden.

Studienziel und -design

Unter dem Akronym EVEREST (Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan) wurde der Nutzen des V₂-selektiven Vasopressin-Rezeptorantagonisten Tol-

Tipp zum Weiterlesen

Hyponatriämie: Behandlungsfortschritt durch Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten? *Arzneimitteltherapie* 2007;25: 312–3.

vaptan in drei klinischen Studien untersucht:

- Zwei identische, ungefähr gleich große Kurzzeitstudien (Studie A und B), die während der stationären Phase durchgeführt wurden
- Eine Langzeitstudie mit dem Schwerpunkt auf Sicherheit und Langzeitergebnis einer Tolvaptan-Therapie

Die Langzeitstudie umfasste alle 4133 Patienten der zwei Kurzzeitstudien, die zwischen Oktober 2003 und Februar 2006 mit sich verschlechternder chronischer Herzinsuffizienz und dokumentierter verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion in 359 Kliniken in Nord- und Südamerika sowie Europa eingeliefert worden waren und für die Langzeitbeobachtung zur Verfügung standen. Innerhalb von 48 Stunden nach der Einweisung wurden die Patienten zusätzlich zur Standardtherapie (einschließlich Diuretika) über mindestens 60 Tage randomisiert einmal täglich mit 30 mg Tolvaptan (n = 2072) oder Plazebo (n = 2061) behandelt. Die Studien waren sowohl auf Kurz- als auch Langzeitendpunkte hin angelegt. Primärer Endpunkt der Kurzzeitstudien war eine Kombination aus Veränderung im klinischen Gesamtzustand gemäß Patientenurteil und dem Körpergewicht nach sieben Tagen oder bei Entlassung aus der Klinik – je nachdem welcher Termin früher war. Primäre Endpunkte der Langzeitstudie waren die Gesamtsterblichkeit (statistische Testung auf Überlegenheit und Nicht-

Tab. 1. Primärer Endpunkt in den Kurzzeitstudien [Gheorghide et al. 2007]

	Tolvaptan	Plazebo	p-Wert
Klinischer Gesamtzustand (visuelle Analogskala)			
Studie A	18,20 ± 22,26	17,73 ± 22,47	0,51
Studie B	18,72 ± 21,71	18,28 ± 21,59	0,52
Gewichtsreduktion [kg]			
Studie A	3,35 ± 3,27	2,73 ± 3,34	<0,001
Studie B	3,77 ± 3,59	2,79 ± 3,46	<0,001
Kombinierter Endpunkt (Rangsummenanalyse)			
Studie A	1,06 ± 0,43	0,99 ± 0,44	<0,001
Studie B	1,07 ± 0,42	0,97 ± 0,43	<0,001

unterlegenheit) sowie die Kombination kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz (nur Überlegenheit).

Studienergebnis

Die Kurzzeitstudien erreichten den primären Endpunkt und erzielten Verbesserungen mit Tolvaptan gegenüber Placebo, die allerdings mäßig ausfielen (Tab. 1). Der Nutzen kam vor allem durch eine Reduktion des Körpergewichts zustande, während der klinische Gesamtzustand an Tag 7 oder bei der Entlassung sich nicht wesentlich zwischen den Studiengruppen unterschied. Sekundäre Endpunkte zeigten eine leichte Verbesserung unter Tolvaptan bei Dyspnoe und Ödemen. Die Langzeitstudie konnte keine Wirkung des Vasopressin-Rezeptorantagonisten auf die Sterblichkeit oder die Hospitalisierungsrate aufgrund einer

Herzinsuffizienz nachweisen. Eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion infolge einer Therapie mit Tolvaptan ließ sich nicht feststellen. Zu den Hauptnebenwirkungen von Tolvaptan gehörten Durst und Mundtrockenheit.

Fazit

Die vorliegenden Daten lassen die Möglichkeit offen, dass der Vasopressin-Rezeptorantagonist Tolvaptan eine neue Behandlungsmöglichkeit für die schwer therapierbare akute Herzinsuffizienz bietet. Allerdings sollte der Einsatz der Substanz sorgfältig erwogen werden, da Belege für einen Langzeitnutzen bisher fehlen. Weitere Forschung ist nötig, um die Rolle des Argininvasopressin-Antagonismus bei der Herzinsuffizienz besser zu verstehen, insbesondere

im Hinblick auf die Anwendung nicht-selektiver Vasopressin-Rezeptorantagonisten. Außerdem sollten auch andere Patientengruppen in die Studien eingeschlossen werden, insbesondere solche mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, bei akutem Beginn der Herzinsuffizienz sowie mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, orientiert an der Hyponatriämie.

Quellen

- Konstam MA, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA* 2007;297:1319–31.
- Gheorghiu M, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. *JAMA* 2007;297:1332–43.
- Yancy CW. Climbing the mountain of acute decompensated heart failure. *JAMA* 2007;297:1374–6.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

PPAR- α -Agonisten

Nutzen-Risiko-Verhältnis noch nicht ausgewogen

In zwei kontrollierten Studien mit dem Lipidsenker Fenofibrat, einem Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR- α), sowie einem neu entwickelten PPAR- α -Agonisten ergaben sich insgesamt lipidsenkende Wirkungen, aber auch einige unerwünschte Effekte.

Der Begriff atherogene Dyslipidämie umschreibt ein Syndrom mit einem Risikofaktoren-Cluster bestehend unter anderem aus erhöhter Serumkonzentration von Triglyceriden, erniedrigter Konzentration von HDL-Cholesterol (HDL-C) und erhöhter Konzentration von LDL-Cholesterol (LDL-C) mit geringer Dichte, einer besonders stark atherogen wirksamen LDL-Subfraktion. Fibrate wie das in den 1960er Jahren eingeführte Clofibrat und die neueren Substanzen Gemfibrozil (z. B. Gevilon®) und Fenofibrat (z. B. Lipidil®) senken erhöhte Triglycerid-Konzentrationen deutlich und steigern die HDL-C-Werte mäßig.

Als wichtigster Wirkungsmechanismus von Fibraten wird derzeit eine Modulation des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR- α) diskutiert. PPAR sind Liganden-aktivierte

nukleäre Transkriptionsfaktoren, die die Genexpression modulieren und dadurch vor allem den Lipid- und Glucose-Metabolismus beeinflussen. Das PPAR- α -System wirkt überwiegend auf Lipidparameter, PPAR- γ -Agonisten erhöhen unter anderem die Insulin-Sensitivität und werden bereits therapeutisch als Antidiabetika eingesetzt.

Die bisher verfügbaren Fibrate sind nur schwache Liganden für den PPAR- α -Rezeptor und scheinen auch noch mit anderen PPAR-Systemen zu interagieren. Neu entwickelte, selektiver wirksame PPAR- α -Agonisten haben aufgrund von Toxizitätsproblemen bisher keine Zulassung erhalten. Über die genauen Gründe für die Beendigung der jeweiligen Entwicklungsprogramme ist in wissenschaftlichen Publikationen nichts zu erfahren. Nun wurden erstmals die Ergebnisse zweier

klinischer Studien publiziert, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven PPAR- α -Agonisten LY518674 untersucht wurden. Die Wirkstärke von LY518674 liegt bei nahezu dem 10 000fachen von Fenofibrat.

Material und Methoden

In die erste multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie waren Patienten mit atherogener Dyslipidämie (erhöhte Triglycerid- und niedrige HDL-C-Konzentration, n=309) einbezogen, in die zweite Studie Patienten mit erhöhter LDL-C-Konzentration (n=304). In der Dyslipidämie-Studie erhielten die Patienten entweder Placebo oder 200 mg/Tag Fenofibrat oder LY518674 in Dosierungen von 10, 25, 50 oder 100 μ g/Tag jeweils über 12 Wochen.

In der Hypercholesterolämie-Studie nahmen die Patienten zunächst über vier Wochen Placebo oder Atorvastatin (10 oder 40 mg/Tag) und über 12 und mehr Wochen Placebo oder LY518674 (10 oder 50 μ g). Primäre Studienziele waren in der Dyslipidämie-Studie die prozentuale Veränderung der HDL-C- und Triglycerid-Konzentration, in der Hypercholesterolämie-Studie die prozentuale Veränderung der LDL-C-Konzentration.

Ergebnisse

In der Dyslipidämie-Studie stieg unter LY518674 (25 µg) und Fenofibrat die HDL-C-Konzentration um 5,9 bzw. 5,5 mg/dl (15,8% bzw. 14,4%, beide $p \leq 0,001$ vs. Plazebo und $p=0,79$ zwischen den beiden Verum-Medikationen). Unter höheren LY518674-Dosen waren die Wirkungen geringer. Die Triglycerid-Werte sanken unter der Behandlung mit dem neuen PPAR- α -Agonisten um 97,3 bis 114,5 mg/dl (34,9% bis 41,7%), ein solcher Abfall wurde auch unter Fenofibrat erreicht. LY518674 führte jedoch auch zu einem dosisabhängigen Anstieg der LDL-C-Konzentration, die bei Gabe von 100 µg LY518674 20,4 mg/dl (19,5%) erreichte, im Vergleich zu 0,3 mg/dl (2,3%) unter Fenofibrat ($p \leq 0,01$).

Beide Lipidsenker (LY518674 in der 50- und 100-µg-Dosierung) erhöhten den Serumcreatinin-Wert ($p \leq 0,001$ vs. Plazebo), wobei bei 38% bzw. 37,3% der Patienten die Normwerte überschritten wurden. Fenofibrat erhöhte außerdem die Creatin-Phosphokinase ($p=0,004$ vs. Plazebo), LY518674 verhielt sich in dieser Hinsicht neutral.

In der Hypercholesterolämie-Studie sanken unter der Dosierung 10 und 50 µg die LDL-C-Konzentration um 21,4 bis 26,0 mg/dl (13,2% bis 15,8%) und die Triglycerid-Werte um etwa 37% unter beiden Dosierungen, die HDL-C-Konzentration stieg um 6,3 bis 6,7 mg/dl (12,5% bis 15,0%). Im Anschluss an eine Atorvastatin-Behandlung veränderten sich die HDL-C-Werte um -0,7 bis 6,2 mg/dl (-0,6 bis 11,9%), die Triglycerid-Werte sanken signifikant, ein zusätzlicher therapeutischer Effekt auf den LDL-C-Wert stellte sich aber nicht ein.

Fazit und Diskussion

Bei Patienten in der Dyslipidämie-Studie senkten LY518674 und Fenofibrat die Triglycerid-Werte und hoben die HDL-C-Konzentrationen, allerdings stieg auch der Serumcreatinin-Wert. In dieser Studie stiegen unter dem PPAR- α -Agonisten die LDL-C-Werte, nicht aber unter Fenofibrat.

Bei Patienten mit Hypercholesterolämie fielen unter der LY518674-Behandlung die Triglycerid-Werte

und der HDL-C-Wert stieg, in Kombination mit Atorvastatin wurden aber keine zusätzlichen Effekte auf die LDL-C-Konzentration gesehen.

Die Verträglichkeit von LY518674 und Fenofibrat war zwar allgemein gut. Trotzdem melden die Autoren der Studie Sicherheitsbedenken an, insbesondere wegen eines Anstiegs des Serumcreatinin-Werts unter beiden Pharmaka, nicht selten über die Normwerte hinaus. Eine Rhabdomyolyse oder ein akutes Nierenversagen wurde aber in keinem Fall gesehen.

Auch ein Anstieg des LDL-C-Werts unter einer LY518674-Monotherapie ist nicht akzeptabel. Verursacht werden diese Effekte möglicherweise durch die Aktivierung verschiedener Gene, deren Funktion noch nicht geklärt ist.

Quelle

Nissen SE, et al. Effects of a potent and selective PPAR- α agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia. JAMA 2007; 297:1362-73.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Therapiehinweise

Antibiotika-assoziierte Diarrhöen

Clostridium difficile ist der häufigste Erreger

Antibiotika-assoziierte Diarrhöen sind nicht immer infektiös bedingt. Doch bei den infektiösen Ursachen ist Clostridium difficile der häufigste Erreger. Das klinische Bild der Infektion reicht von einer leichten Diarrhö bis zu einer schweren pseudomembranösen Kolitis. Ein besonderes Problem der Infektion ist das relativ hohe Rezidivrisiko, wobei die Therapie des Rezidivs jedoch ebenso wie die Erstmanifestation mit Metronidazol behandelt werden sollte.

3 bis 7% aller Patienten, die in einem Krankenhaus aufgenommen werden, sind Träger von Clostridium difficile. Als Risikofaktoren für den Erregerbefall sind zu nennen:

- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Alter des Patienten
- Schwere der Grunderkrankung
- Antibiotika-Therapie

Somit steigt die Zahl der Infizierten während des Krankenhausaufenthalts auf bis zu 35%. Nicht alle Patienten, bei denen Clostridium-difficile-Toxin nachweisbar ist, entwickeln aber eine entsprechende Symptomatik mit Diarrhöen. Im Fall einer Kolitis beträgt die Letalität 1 bis 2% und steigt sogar auf bis zu 30%, wenn sich eine pseu-

domembranöse Kolitis entwickelt. In den letzten Jahren wurden in Nordamerika Infektionen mit einem neuen hochvirulenten Stamm beschrieben, der mit einer drei- bis fünffach höheren Morbidität und Letalität assoziiert ist.

Klinische Symptomatik variiert

Typischerweise führt die Infektion mit Clostridium difficile zu akuten wässrigen, gelegentlich auch blutigen Diarrhöen mit krampfartigen Unterbauchschmerzen, erhöhter Temperatur, einer Leukozytose und Leukozyten im Stuhl. Die abdominalen Beschwerden treten meist fünf bis zehn Tage nach Beginn der Antibiotika-Therapie auf, selten bereits am zweiten Tag oder erst mehrere Monate nach Beendigung der Antibiotika-Therapie. Das klinische Spektrum ist weit. Es reicht von einer leichten Diarrhö ohne entzündliche

Schädigungen der Mukosa über eine Kolitis unterschiedlicher Ausprägung mit fakultativer Bildung der charakteristischen Pseudomembranen bis hin zur fulminanten Kolitis. Folge der Erkrankungen sind Dehydratation, Elektrolytentgleisung und/oder eine Hypoproteinämie. Die gefürchtetsten Komplikationen, die mit einer hohen Letalität einhergehen, sind das toxische Megakolon und Sepsis als Folge einer Darmperforation.

Toxinnachweis bestätigt Diagnose

Bei Verdacht auf eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö steht die mikrobiologische Diagnostik, das heißt der Toxinnachweis, im Vordergrund. Der Nachweis erfolgt meist mittels ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay). Parallel dazu sollte aber auch eine Stuhlkultur angelegt werden. Der kulturelle Nachweis allein genügt nicht, da dieser eine Unterscheidung zwischen Toxin- und nicht Toxin-tragenden Clostridium-difficile-Stämmen nicht erlaubt. Bei Verdacht auf eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö empfiehlt sich auch eine Sigmoidoskopie, da der Nachweis der typischen Pseudomembranen sofort die Diagnose sichert.

Metronidazol ist das Präparat der Wahl

Die erste und wichtigste Maßnahme nach Diagnosestellung ist das Absetzen von Antibiotika, soweit dies vertretbar ist. Dazu kommen supportive Maßnahmen zur Normalisierung des Wasser- und Elektrolythaushalts. Dagegen sind Motilitätshemmer wie Loperamid streng kontraindiziert.

Bei leichter Symptomatik ist keine weitere spezifische Therapie erforderlich. Indikation für eine antibiotische Therapie der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö sind Fieber, Leukozytose, histologischer Befund, schwere Diarrhö, persistierende Diarrhö nach

Absetzen des auslösenden Antibiotikums oder die Notwendigkeit einer fortgesetzten Antibiotika-Therapie.

In Metaanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied in klinischen Ansprechraten auf Metronidazol und Vancomycin. Um die Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken nicht zu begünstigen, sollte primär Metronidazol als Standardtherapie eingesetzt werden, zumal diese Therapie auch sehr viel preisgünstiger ist als Vancomycin. Spricht der Patient auf die Therapie an, so kommt es innerhalb weniger Tage zur Entfieberung und zum Sistieren der Diarrhöen. Ist eine orale Therapie nicht möglich, kann Metronidazol auch intravenös gegeben werden. Bei schwerkranken Patienten empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit 4-mal 500 mg Vancomycin per Magensonde und intravenös appliziertem Metronidazol.

Hohes Rezidivrisiko

Bei etwa 20 % der mit Metronidazol oder Vancomycin behandelten Patienten tritt innerhalb von drei bis 21 Tagen ein Rezidiv auf. In etwa der Hälfte der Fälle wird dieses durch einen differentiellen Stamm verursacht. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind eine erneute Antibiotika-Gabe, ein Alter > 65 Jahre, eine schwere Grunderkrankung, eine Hypalbuminämie, ein längerer Krankenhausaufenthalt und Aufenthalt auf einer Intensivstation. Die Behandlung des ersten Rezidivs sollte ebenso mit Metronidazol erfolgen wie die Erstmanifestation, da die Erfolgswahrscheinlichkeit gleich gut ist.

Beim zweiten Rezidiv empfiehlt sich eine intermittierende ausschleichende Vancomycin-Therapie über sieben Wochen. Bei solchen Patienten ist nach den Ergebnissen einer randomisierten Studie auch eine zusätzliche Gabe des Probiotikums Saccharomyces boulardii wirksam.

Zurzeit sind neue Therapieansätze in der Entwicklung. Dazu gehören monoklonale Antikörper gegen das Toxin A des Erregers. Eine andere Strategie sind Toxinbinder wie Tolevamer, das zurzeit im Rahmen einer klinischen Studie im Vergleich mit Metronidazol und Vancomycin geprüft wird. Erste Ergebnisse sprechen dafür, dass unter dieser Substanz seltener Rezidive auftreten.

Fazit

Die Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen sind ein häufiges Krankheitsbild bei Krankenhaus-Patienten. Das klinische Bild ist sehr unterschiedlich und reicht von leichten Diarrhöen bis zur schweren fulminanten Kolitis mit Pseudomembranen. Das Medikament der ersten Wahl ist Metronidazol, eine Alternative Vancomycin. Typisch für die Erkrankung ist das hohe Rezidivrisiko, wobei das erste Rezidiv ebenfalls wieder mit Metronidazol behandelt werden sollte.

Quelle

- Prof. Thomas Schneider, Berlin „Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö“, im Rahmen des 14. Postgraduiertenkurs der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Klinische Herausforderungen in der Gastroenterologie – Wissenschaftliche Basis – praktische Umsetzung“, Bochum, 12. September 2007.
- Bartlett JG. Narrative review: The new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006;145:758–64.
- Bricker F, et al. Antibiotic treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD004610.
- Louie TJ, et al. Tolevamer, a novel non-antibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2006;43:411–20.

Dr. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Psoriasis

Adalimumab als neue Therapieoption

Mit Adalimumab (Humira®) wurde am 19. Dezember 2007 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) der erste vollständig humane monoklonale TNF- α -Antikörper zur Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben, zugelassen. Die Studienergebnisse, die zu dieser Zulassung geführt haben, und aktuelle Daten zur Therapie der Psoriasis wurden auf einer von der Firma Abbott in Frankfurt am 28. Januar 2008 veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Krankheitsbild und Therapieoptionen

Die Psoriasis ist eine *entzündliche Systemerkrankung*. Zu den Symptomen gehören Juckreiz, punktförmige Blutungen und Hautschuppen. Die Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich liegt eine polygenetische Prädisposition vor. Die Erkrankung kann dann durch verschiedene Faktoren wie hormonelle Umstellung, Stress, Infektionen durch Streptokokken, Viren oder Pilze oder Medikamente ausgelöst werden. Die für die Erkrankung typischen Hautveränderungen entstehen durch eine übermäßige Proliferation der Keratinozyten in der Epidermis. Durch einen Stimulus wie Hauttrauma oder Infektion kommt es zur Aktivierung von

Makrophagen und CD4-T-Helferzellen und anschließend zur Expression verschiedener Zytokine. Für die Hyperplasie der Keratinozyten sind vor allem Interleukin(IL)-22, *Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)* und die IL-19-Familie verantwortlich.

Für die Therapie der Psoriasis steht neben der Phototherapie und der konventionellen systemischen Therapie mit beispielsweise Methotrexat seit einigen Jahren auch die Therapie mit *Biologicals* zur Verfügung. Zu den in Europa für diese Indikation zugelassenen Biologicals gehören Efalizumab (Raptiva®), Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) und seit Dezember 2007 Adalimumab (Humira®).

Adalimumab ist ein *humaner* gegen TNF- α gerichteter monoklonaler Antikörper. Adalimumab bindet spezifisch an TNF- α und blockiert dadurch die Interaktionen mit den zellständigen p-55- und p-75-TNF-Rezeptoren. Dadurch wird unter anderem die Aktivierung der T-Lymphozyten verhindert.

Phase-III-Studien

CHAMPION-Studie

In der doppelblinden, randomisierten CHAMPION-Studie (Comparative study of humira vs. methotrexate vs. placebo in psoriasis patients) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten mit mäßig schwerer Psoriasis untersucht. Bei den Patienten waren mindestens 10 % der Körperoberfläche von Psoriasis betroffen. Sie wiesen einen PASI-Wert von

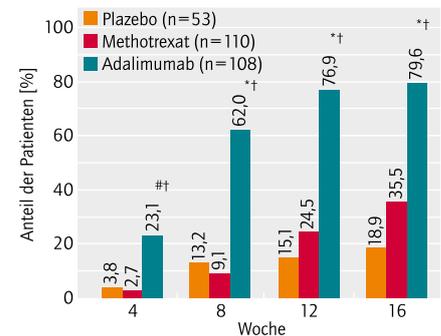


Abb. 1. Ergebnisse der CHAMPION-Studie: PASI-75-Ansprechen (Intention-to-treat-Analyse [ITT]) [nach Saurat JH, et al. 2007]

Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

[#]p = 0,001 Adalimumab vs. Placebo; ^{*}p < 0,001 Adalimumab oder Methotrexat vs. Placebo;

[†]p < 0,001 Adalimumab vs. Methotrexat

≥ 10 auf. Die Patienten waren zuvor weder mit Methotrexat noch mit TNF- α -Antagonisten behandelt worden.

Adalimumab wurde in einer initialen Dosis von 80 mg, anschließend in einer Dosis von 40 mg s.c. alle 2 Wochen gegeben. Die Dosierung von Methotrexat betrug 7,5 mg, eine Dosissteigerung bis auf maximal 25 mg war möglich. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein PASI-75-Ansprechen (siehe **Kasten**) aufwiesen. Sekundäre Endpunkte waren das Erreichen eines klaren oder nahezu klaren Hautbilds, PASI-50-, PASI-90- und PASI-100-Ansprechen sowie Veränderungen in der Lebensqualität.

In **Abbildung 1** sind die Ergebnisse der Studie dargestellt. In der Adalimumab-Gruppe konnte ein rasches Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden (durchschnittliche Besserung des PASI um 56,5 % nach 4 Wochen).

Nach 16 Wochen hatten 73,1 % der Patienten in der Adalimumab-Gruppe, 30 % in der Methotrexat-Gruppe und 11,3 % in der Placebo-Gruppe ein klares oder nahezu klares Hautbild. Signifikant mehr Patienten in der Adalimumab-Gruppe erreichten ein PASI-50-Ansprechen verglichen mit einer Therapie mit Methotrexat bzw. Placebo-Gabe (88 % vs. 61,8 % bzw. 30,2 %, beide p < 0,001). Ein PASI-90-Ansprechen – entspricht einer klinischen Re-

Psoriasis area and severity index (PASI)

Der PASI ist ein Index zur Ermittlung des Schweregrads von Psoriasis-Erkrankungen. Der Körper wird in vier Regionen (Kopf, Arme, Rumpf, Beine) eingeteilt. Für jede Region werden Ausdehnung des Krankheitsbefalls (0–6) und Schweregrad der Läsionen (0–4) bestimmt. Durch Addition der Ergebnisse erhält man den PASI-Wert. Der Wert kann zwischen 0 und 72 liegen. Ein PASI-Wert von 10 steht für eine leichte bis mittelschwere Psoriasis. In klinischen Studien wird die Bewertung des Ansprechens auf eine Therapie als Verbesserung des PASI-Werts um 50, 75 oder 90 % gemessen. PASI-75-Ansprechen wird derzeit als klinisch und für den Patienten relevant betrachtet.

mission – wurde bei 51,9 % vs. 13,6 % bzw. 11,3 % (beide $p < 0,001$) festgestellt.

Weiterhin wurde in der Studie gezeigt, dass die Lebensqualität bei einer Therapie mit Adalimumab signifikant verbessert werden konnte gegenüber einer Therapie mit Methotrexat oder Placebo.

REVEAL-Studie

In der REVEAL-Studie (Randomized controlled evaluation of adalimumab every other week dosing in moderate to severe psoriasis trial) wurden die kurz- und langfristige klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Adalimumab bei 1212 Patienten mit mäßig schwer bis schwer ausgeprägter Plaque-Psoriasis, die mindestens 10 % der Körperoberfläche betraf, untersucht. Die Patienten wiesen einen PASI ≥ 12 auf. Außerdem sollte ermittelt werden, wie hoch das Risiko für eine erneute Verschlechterung der Symptome nach Absetzen von Adalimumab ist.

Die Studie bestand aus drei aufeinanderfolgenden Phasen:

- Phase A: Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte 16-wöchige Phase, in der das initiale Ansprechen auf Adalimumab untersucht wurde
- Phase B: Offene 17-wöchige Phase, in der der Erhalt des Therapieansprechens untersucht wurde
- Phase C: 19-wöchige Phase, in der Adalimumab bei einem Teil der Patienten abgesetzt wurde, um das Risiko für den Verlust der Remission zu ermitteln

814 Patienten erhielten initial 80 mg Adalimumab und eine Folgedosis von 40 mg. 398 Patienten erhielten Placebo. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt der Phase A, das PASI-75-Ansprechen nach 16 Wochen, sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Die sekundären Endpunkte PASI-90- und PASI-100-Ansprechen erreichten in der Verum-Gruppe signifikant mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe

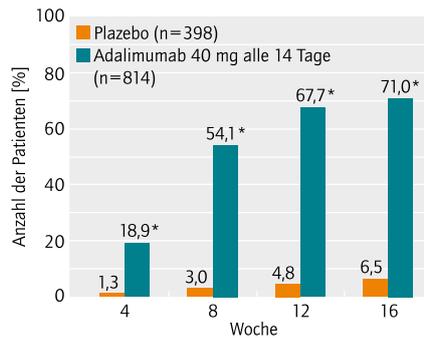


Abb. 2. Ergebnisse der REVEAL-Studie: PASI-75-Ansprechen bis Woche 16 (Intention-to-treat-Analyse [ITT]) [nach Menter A, et al. 2008]

Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

* $p < 0,001$ Adalimumab vs. Placebo

(beide $p < 0,001$). Die Patienten der Verum-Gruppe sprachen schnell auf Adalimumab an (signifikante Besserung des PASI um 52,1 % vom Ausgangswert nach 4 Wochen vs. 8,8 % in der Placebo-Gruppe, $p < 0,001$). Nach 16 Wochen lagen die Werte bei 77,8 % bzw. 14,2 % ($p < 0,001$). 62,2 % der Patienten in der Adalimumab-Gruppe erreichten ein klares oder minimal beeinträchtigtes Hautbild gegenüber 4,3 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Ein völlig klares Hautbild erreichten nach 24 Wochen 22,7 % der Verum-Gruppe und 0,8 % der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).

Nach 16 Wochen wurden 580 Patienten, die in der Adalimumab-Gruppe ein PASI-75-Ansprechen erreicht hatten, in die Phase B eingeschlossen. In dieser Phase konnte eine anhaltende Wirksamkeit der Therapie gezeigt werden. In Phase C der Studie wurden 490 Patienten, die über 33 Wochen ein PASI-Ansprechen ≥ 75 aufwiesen, eingeschlossen und erhielten randomisiert 40 mg Adalimumab oder Placebo. 28,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe vs. 4,9 % in der Adalimumab-Gruppe zeigten einen Verlust der Remission ($p < 0,001$).

Verträglichkeit und Handhabung

Die Therapie mit Adalimumab erwies sich in zwei Phase-III-Studien als gut verträglich. In der CHAMPION-Studie gehörten beispielsweise Reaktionen an der Injektionsstelle, Nasopharyngitis, Arthralgie, Kopfschmerz und erhöhte Leberenzymwerte zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei ≥ 5 % der mit Adalimumab be-

handelten Patienten auftraten. Das Risiko einer immunogenen Wirkung des humanen Antikörpers Adalimumab ist geringer einzuschätzen als bei einem chimären oder humanisierten Antikörper.

Adalimumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze oder in einem vorgefüllten Pen erhältlich und kann vom Patienten selbst *subkutan* appliziert werden.

Fazit

Mit der Zulassung des humanen monoklonalen Antikörpers Adalimumab ist nun ein weiteres Biological zur Behandlung der Plaque-Psoriasis im Handel verfügbar. Die Therapieentscheidung sollte individuell getroffen werden. Die evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands Deutscher Dermatologen (BVDD) zur Therapie der Psoriasis vulgaris soll den Arzt künftig bei seiner Therapieentscheidung unterstützen. Adalimumab konnte allerdings aufgrund seiner erst kürzlich erfolgten Zulassung in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt werden.

Quellen

- Prof. Dr. Kristian Reich, Hamburg, Prof. Dr. Alexander Enk, Heidelberg, Prof. Dr. Jörg Christoph Prinz, München, Prof. Dr. Matthias Augustin, Hamburg, Prof. Dr. Dr. Christian Dierks, Berlin. Presse-Gespräch anlässlich der Zulassung von Adalimumab zur Behandlung der Plaque-Psoriasis, veranstaltet von Abbott GmbH & Co. KG, 29. Januar 2008, Frankfurt am Main.
- Saurat JH, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2007 (Epub ahead of print).
- Menter A, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008;58:106–15.

tlj

Weitere Informationen zum Thema

Reich K, Augustin M. Biologics in der Therapie der Psoriasis. Arzneimitteltherapie 2005;12:384–97.

Rau R. Adalimumab. Arzneimitteltherapie 2004;7:194–203.

— Bücherforum —

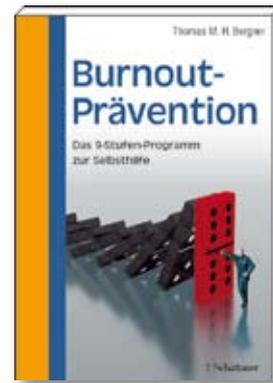
**Burnout-Prävention
Das 9-Stufen-Programm zur
Selbsthilfe**

Mit 27 Tests und 93 Übungen. Von Thomas M. H. Bergner. Schattauer Verlag, Stuttgart 2007. 272 Seiten, 20 Abbildungen, kt. 29,95 Euro.

Burnout kostet viel, es kostet Lebensenergie, Zeit, Geld und vor allem Gesundheit. Mit Hilfe dieses Buchs kann der Interessierte ein individuelles Vorsorgeprogramm aufbauen. Denn, so der Autor im ersten Satz: „Es gibt drei zentrale Möglichkeiten, sich vor Burnout zu schützen: Prävention, Prävention und nochmals Prävention.“

Für Burnout-Gefährdete ist die Arbeit mit dem Buch als Hilfestellung zur Prävention gedacht.

Der Nutzer muss allerdings zunächst einmal seine Situation erkennen, dann muss er sich auffaffen, etwas zu tun. Und dann muss er darüber hinaus erheblich Zeit in das Präventionsprogramm investieren. Fragt sich, ob sich die Katze hier nicht irgendwo in den Schwanz beißt. Die Zeit rennt den Betroffenen weg, und für dieses Buch benötigt man viel Zeit. Wenn der Betroffene sich diese Zeit nimmt, bietet das Buch aber ein umfangreiches Angebot an Tests, Hinweisen zur Lebensgestal-



... und Präventionsmöglichkeiten. Man muss es nur packen....

sh

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Conventus – Congressmanagement & Marketing, Jena. Weiterhin liegt dieser Ausgabe Arzneimitteltherapie express der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei.

Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

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
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 Ertstadt
Tel.: (0 22 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 zusätzlich 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 auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der 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 Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart