

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2005

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dipl.-Journ. Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
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. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. 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
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Gastrointestinale Tumoren: Was bringen neue multimodale Therapiekonzepte?

379

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Susanne Heinzl, Stuttgart

Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren und dual wirkende PPAR-Agonisten

380

Neue Therapiemöglichkeiten bei Diabetes mellitus Typ 2

Übersichten

Kristian Reich und Matthias Augustin, Hamburg

Biologics in der Therapie der Psoriasis

384

Hartmut Lode und Ralf Stahlmann, Berlin

Immuntherapie von Infektionen

398

Referiert & kommentiert

Klinische Studien

401

Metastasiertes Mammakarzinom: Docetaxel versus Paclitaxel

Norwegische Vitamin-Studie: Folsäure und B-Vitamine zur Sekundärprophylaxe

kardiovaskulärer Ereignisse wirkungslos

SOFA-Studie: Omega-3-Fettsäuren verhindern lebensbedrohliche Arrhythmien nicht

Intrakranielle Stenosen: Orale Antikoagulation oder Acetylsalicylsäure?

Glucocorticoide: Knochenschwund nach intravenöser Stoßbehandlung mit Methylprednisolon

Interaktionen

405

Arzneimittelinteraktionen: Ketoconazol erhöht Everolimus-Plasmaspiegel

Therapiehinweise

406

Myokardinfarkt: Sekundärprävention mit Omega-3-Säurenethylester 90

Schlaganfall: Neues Centrum für Schlaganfall-Forschung

Impressum

408

Jahresregister 2005

Gastrointestinale Tumoren: Was bringen neue multimodale Therapiekonzepte ?

Unbestritten konnten bei der Behandlung gastrointestinaler Erkrankungen in den letzten Jahren entscheidende Fortschritte erzielt werden. Dabei wurden eine Reihe altvertrauter Abläufe in Frage gestellt, und manches bisher gültige Dogma ist ins Wanken geraten, wie die Präsentationen beim diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (14. bis 17. September 2005 in Köln) zeigten. Dies gilt insbesondere für die gastrointestinalen Tumoren, deren Behandlungsmöglichkeiten durch neue multimodale Kombinationen wesentlich verbessert wurden. Gerade am Beispiel dieser tumorösen Erkrankungen zeigt sich, dass der gemeinsame Weg der Gastroenterologen und der Abdominalchirurgen zu einer integrierten Viszeralmedizin sinnvoll und notwendig ist; dabei geht es darum, chirurgische, strahlentherapeutische und internistisch-onkologische Therapieprinzipien miteinander zu verzahnen.

Ein überzeugendes Beispiel dafür, dass eine moderne multimodale Therapie die Prognose der Erkrankung wesentlich verbessert, ist das Ösophagus-Karzinom. Ist der Tumor bereits lokal fortgeschritten, kann durch eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie die Zahl kurativer Resektionen und damit die Prognose der betroffenen Patienten wesentlich verbessert werden. Mit modernen bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie kann das Ansprechen auf eine solche Therapie frühzeitig beurteilt werden, so dass der Patient vor einer unnötigen Fortführung der Therapie bewahrt wird. Beim Rektumkarzinom im Stadium II und III nach R0-Resektion hat sich durch neue Studienergebnisse das Therapiekonzept ebenfalls geändert. Auch bei dieser Erkrankung kann eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate innerhalb von 5 Jahren hochsignifikant senken, nämlich von 13 % in der adjuvanten auf 6 % in der neoadjuvanten Gruppe. Doch die Fernmetastasierungsrate wurde durch diese neoadjuvante Vorgehensweise mit Fluorouracil nicht be-

einflusst. Ob dies durch eine Intensivierung der Chemotherapie oder durch eine Kombination aus neoadjuvanter Radiochemo- und adjuvanter Chemotherapie gelingen kann, wird derzeit im Rahmen klinischer Studien untersucht.

Ein neuer vielversprechender Therapieansatz beim Kolonkarzinom sind molekularbiologisch begründete tumorspezifische „Targets“. Im Unterschied zu hämatologischen Erkrankungen sind die Ergebnisse mit diesen innovativen Substanzen bei soliden Tumoren und somit auch beim Kolonkarzinom aber sehr viel bescheidener. Doch durch die Gabe des Angiogenese-Inhibitors *Bevacizumab* (Avastin®) in der Kombination mit einer Chemotherapie (Fluorouracil/ Folsäure plus Irinotecan) konnte bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom in der Erstlinien- und in der Zweilinietherapie die Prognose quoad vitam verbessert werden. Auch für den Antikörper *Cetuximab* (Erbitux®), der den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor blockiert, liegen zur kombinierten Anwendung mit einer Chemotherapie erste optimistisch stimmende Ergebnisse vor: Durch diese Substanz können möglicherweise Chemotherapie-refraktäre Tumoren wieder für eine Chemotherapie sensibilisiert werden.

Insgesamt sind die Fortschritte mit solchen modernen Therapiestrategien eher gering. Doch im Einzelfall kann eine Kombination aus Chemotherapeutika und einer solchen zielgerichteten Therapie durchaus segensreich sein und die Lebenserwartung bis zu 2 Jahre verlängern. Angesichts der damit verbundenen sehr hohen Kosten ist es allerdings erforderlich, Prädiktoren zu erarbeiten und zu evaluieren, um jene Patienten zuverlässig identifizieren zu können, die von solchen neuen Substanzen wirklich profitieren. Nur so können teure und zugleich unnötige und für den Patienten belastende Therapien vermieden werden.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren und dual wirkende PPAR-Agonisten

Neue Therapiemöglichkeiten bei Diabetes mellitus Typ 2

Bericht von Susanne Heinzl, Stuttgart

Dipeptidylpeptidase-IV-Hemmer sind eine neue Gruppe oraler Antidiabetika, die den Glucose-Stoffwechsel normalisieren können ohne, gleichzeitig zur Gewichtszunahme zu führen. Sitagliptin (Merck Sharp & Dohme) sowie Vildagliptin (Novartis) befinden sich derzeit in Phase-III-Studien. Diese Substanzgruppe scheint nach den bisher vorliegenden Daten viel versprechend zu sein.

Auch mehrere dual wirkende orale Agonisten an peroxisomalen Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR-Agonisten, so genannte „Glitazare“) befinden sich derzeit in klinischer Prüfung zur Behandlung des Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms. Diese Substanzklasse kann erhöhte Blutglucose-Konzentrationen und Störungen im Fett-Stoffwechsel normalisieren. Mura-glitazar (Pargluva®) und Tesaglitazar (Galida®) befinden sich in Phase III der klinischen Prüfung. Die bisher vorliegenden Daten zeigen jedoch, dass die Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Fett-Stoffwechsel mit einer deutlichen Gewichtszunahme, vermehrten kardiovaskulären Ereignissen und weiteren Nebenwirkungen „bezahlt“ wird.

Arzneimitteltherapie 2005;23:380–3.

Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitoren

Das Enzym Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) baut das Glucagon-like peptide-I (GLP-I) ab, ein Inkretin, das nach dem Essen gebildet wird und das die Beta-zellen des Pankreas zur Insulin-Produktion stimuliert. DPP-IV-Hemmer erhöhen damit die Konzentration an GLP-I. Außerdem supprimieren sie die Bildung

von Glucagon. Insgesamt haben sie ein ähnliches Wirkungsprofil wie die Inkretinmimetika, zum Beispiel *Exenatid* (in den USA *Byetta*®) (siehe Arzneimitteltherapie 2005;23:315–8). Im Gegensatz zu *Exenatid* können DPP-IV-Inhibitoren aber oral verabreicht werden. Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Entwicklung sind *Sitagliptin* (Merck Sharp & Dohme) und *Vildagliptin* (Novartis) (**Abb. 1**). Bristol-Myers Squibb entwickelt *Saxagliptin*, welches sich in Phase II der klinischen Prüfung befindet.

Studien mit Sitagliptin

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie wurden 552 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 randomisiert mit Plazebo oder Sitagliptin (25 mg, 50 mg, 100 mg einmal täglich oder 50 mg zweimal täglich) behandelt. Ihr HbA_{1c}-Wert lag zwischen 7,7 und 7,8 %. Nach 12 Wochen Behandlung war der HbA_{1c}-Wert in der 100-mg-Sitagliptin-Gruppe um 0,6 % verringert. Je höher der Ausgangswert war, umso ausgeprägter war die Sen-

kung durch den DPP-IV-Hemmer. Die Behandlung mit Sitagliptin wurde gut vertragen, es kam zu keiner signifikanten Gewichtszunahme. In jeder Sitagliptin-Gruppe wurde ein Fall einer Hypoglykämie berichtet, in der Plazebo-Gruppe wurde keine Hypoglykämie beobachtet.

Die zweite Dosisfindungsstudie war ebenfalls eine randomisierte, doppelblind durchgeführte, Plazebo-kontrollierte Studie mit 743 Typ-2-Diabetikern. Die Patienten erhielten randomisiert Plazebo, Sitagliptin (5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg zweimal täglich) oder Glipizid (5 mg titriert auf 20 mg täglich). Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag zwischen 7,8 und 7,9 %. Nach 12 Wochen Behandlung war er im Vergleich zu Plazebo signifikant reduziert. Die stärkste Reduktion wurde in der Gruppe mit 50 mg zweimal täglich mit 0,77 % beobachtet. In

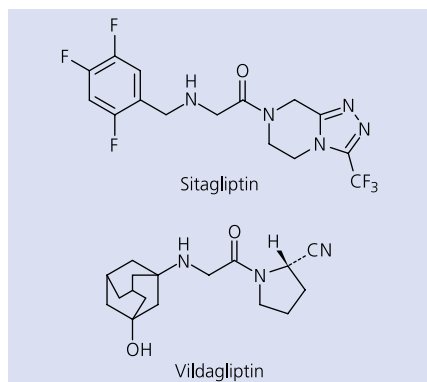


Abb. 1. Sitagliptin (MSD Sharp & Dohme) und Vildagliptin (Novartis) – oral applizierbare Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase IV, die sich in Phase III der klinischen Prüfung befinden

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

der Glipizid-Gruppe wurde der HbA_{1c}-Wert um 1 % verringert. Auch in dieser Studie wurde die Behandlung gut vertragen, eine Gewichtszunahme wurde in den Sitagliptin-Gruppen wiederum nicht beobachtet, während die Patienten der Glipizid-Gruppe im Mittel um 1,1 kg zunahmen. Eine Hypoglykämie trat bei 4 % der Sitagliptin-Patienten, 17 % der Glipizid-Patienten und 2 % der Placebo-Patienten auf.

In einer weiteren randomisierten, doppelblind durchgeführten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Metformin plus Placebo verglichen. In diese 4-wöchige Cross-over-Studie wurden 28 Patienten mit einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,7 % aufgenommen. Sie erhielten Sitagliptin zweimal 50 mg täglich plus Placebo oder plus Metformin. Nach vier Wochen Behandlung wurde durch die zusätzliche Gabe von Sitagliptin eine Senkung der Blutglucose-Spiegel um durchschnittlich 33 mg/dl beobachtet.

Studien mit Vildagliptin

Mit *Vildagliptin* wurde eine ähnliche Studie durchgeführt, in die 107 Patienten mit schlecht kontrolliertem Typ-2-Diabetes aufgenommen wurden. Sie erhielten randomisiert 50 mg Vildagliptin einmal täglich zusätzlich zu Metformin, die andere Hälfte erhielt Metformin allein. Die Therapie dauerte 12 Wochen, danach wurden 71 Patienten in eine 40 Wochen dauernde Extensionsphase übernommen. Nach 52 Wochen Behandlung wurden die Nüchtern-Blutglucose-Spiegel in der Kombinationsgruppe verringert, sie stiegen jedoch in der Metformin-Monogruppe. Die Insulinsekretion wurde in der Vildagliptin-Gruppe verstärkt, nahm in der Metformin-Gruppe jedoch ab. Dies deutet auf eine Verbesserung der Betazell-Funktion durch den DPP-IV-Inhibitor hin.

Fazit

Nach den bisher vorliegenden Daten scheinen die oral applizierbaren DPP-IV-Inhibitoren eine sehr viel versprechende Neuentwicklung zur Behand-

lung des Diabetes mellitus Typ 2 zu sein. Sie haben ein ähnliches Wirkungsprofil wie das Inkretin-Mimetikum Exenatid, das allerdings nicht oral gegeben werden kann. Nach experimentellen Daten können sie möglicherweise ähnlich wie Insulin die Funktion der Beta-Zellen verbessern oder zumindest erhalten. Im Gegensatz zu verfügbaren oralen Antidiabetika und Insulin führen sie nicht zur Gewichtszunahme – ein Vorteil, bei der auch kardiovaskulär stark gefährdeten Patientengruppe.

Duale PPAR-Agonisten

Peroxisomale Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) gehören zu den intrazellulären Rezeptoren. Durch Wechselwirkung mit der DNS steigern sie zum Beispiel die Bildung von Proteinen, welche die Differenzierung von Fettzellen fördern und zur Aufrechterhaltung der Glucose- und der Lipid-Homöostase beitragen. Durch vermehrte Bildung und Translokation von Glucose-Transportern wird die Glucose-Aufnahme in die Zellen erhöht, in der Leber wird die Glukoneogenese verringert und die Glykolyse verstärkt. Außerdem wird weniger Tumornekrosefaktor alpha exprimiert, der für die Insulin-Resistenz mit verantwortlich sein soll. Eine Aktivierung von PPAR- γ führt insbesondere zur Verringerung der Insulin-Resistenz sowie zur Verbesserung des Stoffwechsels von Glucose und freien Fettsäuren. Die Aktivierung von PPAR- α verbessert den Fett-Stoffwechsel mit einer Reduktion von Plasma-Triglycerid-Spiegeln und einer Erhöhung von HDL-Cholesterols-Spiegeln.

Substanzen, die den PPAR- γ stimulieren (Thiazolidindione wie *Pioglitazon* oder *Rosiglitazon*), befinden sich seit längerer Zeit als so genannte *Insulinsensitizer* zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 im Handel. Sie erhöhen die Empfindlichkeit der Leber gegenüber Insulin und verringern die Glucose-Konzentration im Blut, allerdings kommt es bei ihrer Einnahme in der Regel zur Gewichtszunahme. Substanzen, die sowohl über den PPAR- γ als auch über den PPAR- α wirken, so genannte *dual wirkende PPAR-Agonisten* verbessern zusätzlich Parameter des Fett-Stoffwechsels. In klinischer Entwicklung befinden sich – unterschiedlich weit fortgeschritten – verschiedene dual wirkende PPAR-Agonisten, zum Beispiel:

- Muraglitazar (MSD Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb) (**Abb. 2**)
- Tesaglitazar (AstraZeneca) (**Abb. 3**)
- Farglitazar (GlaxoSmithKline)
- Ragaglitazar (NovoNordisk)
- Oxeglitazar (Merck, Darmstadt)
- Imiglitazar (Takeda)
- Naveglitazar (Lilly)
- Peliglitazar (BMS)

Studien mit Muraglitazar

Am weitesten entwickelt ist *Muraglitazar*, das als *Pargluva*® von MSD Sharp & Dohme und Bristol-Meyers Squibb in den Handel eingeführt werden soll. In einer Dosisfindungsstudie (Phase II) wurden 1477 Patienten über 24 Wochen doppelblind mit Muraglitazar in Dosen von 0,5, 1,5, 5, 10 und 20 mg oder mit 15 mg Pioglitazon behandelt. Hieran schloss sich eine zwei Jahre dauernde Doppelblindphase mit 985 Patienten an, die 68 % beendeten.

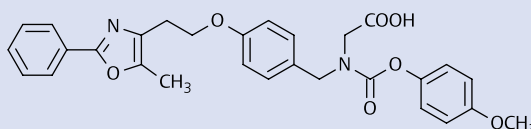


Abb. 2. Muraglitazar (Pargluva®)

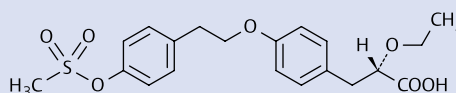


Abb. 3. Tesaglitazar (Galida®)

Nach Woche 24 zeigte sich in der Muraglitazar-Gruppe eine dosisabhängige Senkung des HbA_{1c}-Werts, die zwischen 0,25 % (0,5 mg) und 1,76 % (20 mg) lag. In der Pioglitazon-Gruppe wurde der HbA_{1c}-Wert um 0,57 % verringert. Die Langzeitphase zeigte, dass die Muraglitazar-Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert über zwei Jahre aufrechterhalten werden konnte. Die Triglycerid-Konzentrationen wurden dosisabhängig gesenkt, die HDL-Cholesterol-Werte erhöht, wobei keine klare Dosisabhängigkeit zu sehen war. LDL-Cholesterol-Werte wurden leicht verringert. Nach zwei Jahren Therapie war das Körpergewicht in der 5-mg-Gruppe um 5,86 kg, in der 10-mg-Gruppe um 8,94 kg und in der 20-mg-Gruppe um 9,01 kg gestiegen, in der Vergleichsgruppe mit Pioglitazon 15 mg hatten die Patienten um 1,91 kg zugenommen. Ödeme wurden in der 2,5- und 5-mg-Muraglitazar-Gruppe in ähnlicher Häufigkeit (18–25 %) beobachtet wie in der Pioglitazon-Gruppe. In der 10-mg- und 20-mg-Gruppe war die Inzidenz mit 48,1 % und 56 % deutlich höher. Bei drei Patienten in der 5-mg- und bei je sechs Patienten in der 10- und 20-mg-Gruppe wurde eine Herzinsuffizienz beobachtet, die mit Absetzen von Muraglitazar wieder verschwand.

Tabelle 1 zeigt zusammenfassend Ergebnisse verschiedener Phase-II-Studien.

In einer Phase-III-Studie wurde Muraglitazar 5 mg/Tag im Vergleich zu Pioglitazon (30 mg/Tag) bei über 1000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, die alle zusätzlich mit Metformin behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}-Werts nach 24 Wochen, sekundäre Endpunkte waren Wirkungen auf verschiedene Parameter des Fett-Stoffwechsels. Muraglitazar senkte den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker als Pioglitazon (**Abb. 4**). Signifikant mehr Patienten (59,8 % versus 44,5 %) erreichten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 %. Triglyceride, Apolipoprotein B und Nicht-HDL-Cholesterol wurden signifikant stärker als in der Pioglitazon-Gruppe verringert, der HDL-Cholesterol-Wert stieg signifikant stärker in der Muraglitazar-Gruppe (**Abb. 5**).

Tab. 1. Ergebnisse verschiedener Phase-II-Studien mit Muraglitazar [nach Frederick et al.] (* p < 0,001 versus Placebo)

Änderung vom Ausgangswert	Monotherapie		Plus Sulfonylharnstoff-Präparat		Plus Metformin	
	2,5 mg	5 mg	2,5 mg	5 mg	2,5 mg	5 mg
HbA _{1c} -Wert	-1,05 % *	-1,23 % *	-1,0 % *	-1,21 % *	-0,91 % *	-1,16 % *
Triglycerid-Spiegel [%]	-18 *	-27 *	-14 *	-26 *	-14 *	-29 *
HDL-Cholesterol-Konzentration [%]	+10	+16	+7	+17	+8	+14
Ödem-bedingte Nebenwirkungen [%]	8,1	11,4	9,4	9,8	9,4	15,6
Körpergewicht [kg]	+1,1	+2,1	+2,6	+4,1	+1,4	+2,8
Herzinsuffizienz [n]	0	0	1	1	0	1

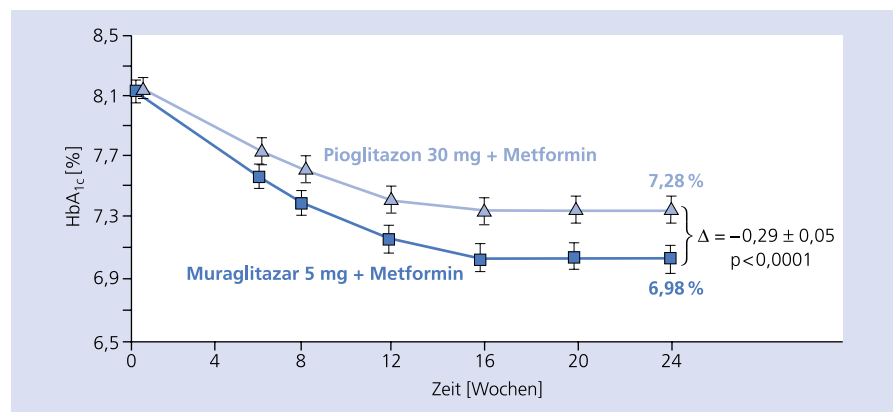


Abb. 4. Senkung der HbA_{1c}-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in einer Phase-III-Studie mit Muraglitazar und Pioglitazon

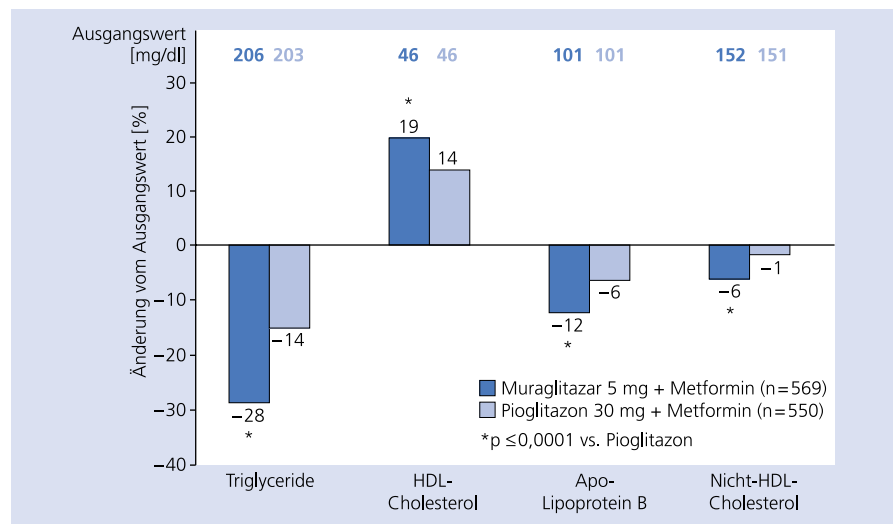


Abb. 5. Prozentuale Veränderungen der Fett-Stoffwechselfparameter nach 12 Wochen Behandlung in einer Phase-III-Studie mit Muraglitazar und Pioglitazon

5). Wie **Tabelle 2** zeigt, waren Ödeme und Gewichtszunahme die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug in der Muraglitazar-Gruppe 3 %, in der Pioglitazon-Gruppe 2 %. Schwere Nebenwirkungen wurden

bei 4 % der Muraglitazar- und bei 3 % der Pioglitazon-Patienten beobachtet. Eine Hypoglykämie trat bei drei Muraglitazar- und bei einem Pioglitazon-Patienten auf. Diese Phase-III-Studie wurde um weitere 26 Wochen verlängert. Eine vorläu-

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen von Muraglitazar (5 mg) und Pioglitazon (30 mg) jeweils zusätzlich zu Metformin gegeben in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Nebenwirkung	Muraglitazar	Pioglitazon
Körpergewicht	+1,39 kg	+0,56 kg
Ödem-bedingte Nebenwirkungen	54 (9,2 %)	41 (7,2 %)
Herzinsuffizienz	3 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Todesfälle [n]	2	1

fige Analyse zeigt, dass die Wirkungen auf den Glucose- und Fett-Stoffwechsel in der Muraglitazar-Gruppe im Vergleich zur Pioglitazon-Gruppe weiter zunahmen. Es kam zu weiteren vier Todesfällen in der Muraglitazar-Gruppe, die nach Angaben der Untersucher nicht durch das Arzneimittel hervorgerufen worden sind. Die Ödem-Rate betrug nach 50 Wochen Behandlung 11,8 % in der Muraglitazar- und 8,9 % in der Pioglitazon-Gruppe. Die Gewichtszunahme in der Muraglitazar-Gruppe 2,5 kg und in der Pioglitazon-Gruppe 1,5 kg. *Kritisiert* wird an dieser Untersuchung allerdings die Dosis der Vergleichssubstanz Pioglitazon, die mit 30 mg *relativ niedrig* ist.

Am 9. September 2005 empfahl das FDA Advisory Committee die Zulassung von Muraglitazar. Ein Autorenteam aus Cleveland analysierte die dazu vorgelegten Studiendaten nochmals unter besonderer Berücksichtigung der Wirkungen der Substanz auf die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität. In diese Analyse wurden vier Phase-III-Studien und eine Phase-II-Studie eingeschlossen. 2374 Patienten hatten Muraglitazar in einer Dosierung von 5 mg/Tag oder weniger erhalten, 1351 Patienten waren mit Pioglitazon oder Placebo behandelt worden. Wie **Tabelle 3** zeigt, wurden bei den mit Muraglitazar behandelten Patienten mehr kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet.

Studien mit Tesaglitazar

Tesaglitazar, das von AstraZeneca als Galida® in den Handel gebracht werden soll, befindet sich ebenfalls in Phase III der klinischen Prüfung. Hierzu liegen

Tab. 3. Kardiovaskuläre Ereignisse in fünf Studien mit Muraglitazar [nach 6] (MI = Myokardinfarkt, HI = Herzinsuffizienz, TIA = transitorische ischämische Attacke)

	Muraglitazar (n=2374)	Vergleich (n=1351)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Gesamtsterblichkeit plus nichttödlicher MI und Schlaganfall	35 (1,47 %)	9 (0,67 %)	2,23 (1,07–4,66)	0,03
Gesamtsterblichkeit plus nichttödlicher MI, Schlaganfall, HI oder TIA	50 (2,11 %)	11 (0,81 %)	2,62 (1,35–5,05)	0,004
Kardiovaskulärer Tod plus nichttödlicher MI oder Schlaganfall	27 (1,4 %)	7 (0,52 %)	2,21 (0,96–5,08)	0,06
Kardiovaskulärer Tod plus nichttödlicher MI, Schlaganfall, HI oder TIA	42 (1,77 %)	9 (0,67 %)	2,69 (1,30–5,53)	0,007
Gesamtsterblichkeit plus nichttödlicher MI	27 (1,14 %)	7 (0,52 %)	2,21 (0,96–5,08)	0,06
Kardiovaskulärer Tod oder nichttödlicher MI	19 (0,8 %)	5 (0,37 %)	2,17 (0,81–5,38)	0,12

noch keine Daten vor. Ergebnisse aus Phase-II-Studien zeigen, dass Tesaglitazar dosisabhängig folgende Parameter beeinflusst:

- Senkung des Nüchtern-Blutglucose-Spiegels auf bis zu 61 mg/dl
- Senkung der Nüchtern-Triglycerid-Spiegel um bis zu 41 %
- Erhöhung der HDL-Cholesterolspiegel um bis zu 15 %
- Senkung der LDL-Cholesterolspiegel bis zu 17 %

In einer 12 Wochen dauernden Studie bei nicht-diabetischen Patienten mit Insulinresistenz, davon etwa drei Viertel mit metabolischem Syndrom, verbesserte Tesaglitazar postprandiale Lipid- und Glucose-Parameter und Nüchtern-Apolipoproteinwerte. Weniger Patienten erfüllten nach der Behandlung die Kriterien für ein metabolisches Syndrom, mit 1 mg konnte die Prävalenz um 45 % gesenkt werden im Vergleich zu 6 % in der Placebo-Gruppe.

Fazit

Die dualen PPAR-Agonisten sind zwar eine interessante neue Therapieoption. Nach den bisher vorliegenden Daten ist aber noch kein wirklich überzeugender Vorteil im Vergleich zu den PPAR-γ-Agonisten zu erkennen.

Der Preis für die bessere Wirkung auf den Glucose- und Lipid-Stoffwechsel ist eine weitere Erhöhung des Körpergewichts, eine vermehrte Ödembildung und eine Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität. Ob das

Nutzen-Risiko-Verhältnis letztendlich positiv ausfällt, müssen weitere Studien zeigen.

Quellen

1. Brazz R, et al. Effect of adding MK-0431 to on-going metformin therapy in type 2 diabetic patients who have inadequate glycemic control on metformin. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association (ADA), San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.
2. Herman G, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.
3. Scott R, et al. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.
4. Ahrén B, et al. Improved meal-related beta cell function and dynamic insulin sensitivity by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.
5. Kendall D. Muraglitazar. A dual PPAR activator: Effects on glycemic control and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 12. Juni 2005.
6. Nissen E, et al. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA, published online October 20, 2005
7. Goldstein BJ, et al. Tesaglitazar improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.
9. Schuster H, et al. Tesaglitazar reduced the prevalence of metabolic syndrome in an impaired fasting glucose in an insulin-resistant, nondiabetic population. 65. Jahrestagung der ADA, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Biologics in der Therapie der Psoriasis

Kristian Reich und Matthias Augustin, Hamburg

In den letzten Jahren ist es gelungen, verschiedene Moleküle mit zentraler Funktion in der Immunpathogenese chronischer Entzündungskrankheiten zu identifizieren, darunter pro-entzündliche Zytokine, ko-stimulatorische und Adhäsionsmoleküle. Parallel wurden Verfahren zur Herstellung von spezifischen Antikörpern und Fusionsproteinen aus gentechnisch modifizierten Zellen entwickelt, den so genannten Biologics, die gezielt an diese Schlüsselmoleküle binden und ihre biologische Funktion hemmen können. Nachdem die Biologics bereits seit einigen Jahren erfolgreich bei der Therapie des Morbus Crohn, der rheumatoiden Arthritis und zuletzt auch bei der Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden, zeigen neuere Studien eine gute Wirksamkeit auch bei der Psoriasis der Haut. Der Artikel gibt einen Überblick über die derzeit zugelassenen Präparate und beschreibt wichtige Aspekte der Psoriasis vor dem Hintergrund der neuen Therapieoptionen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:384–97.

Unter „Biologics“ (Kurzform für Biological Products) werden Viren, therapeutische Sera, Toxine, Antitoxine, Impfstoffe, Blut, Blutbestandteile oder Blutderivate, Allergene oder analoge Produkte verstanden, welche für die Prävention, Behandlung oder Heilung menschlicher Erkrankungen oder Verletzungen eingesetzt werden können (<http://www.fda.gov/cber/therapies.htm>). Innerhalb der heterogenen Substanzklasse beinhaltet die Gruppe der Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) die Biologics, die zur Modulation chronisch entzündlicher Reaktionen verwendet werden können. Hierunter fallen auch die Biologics, die in der Therapie der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) eingesetzt werden. Bei diesen handelt es sich vor allem um monoklonale Antikörper (mAb), Fusionsproteine oder Zytokine, die in gentechnisch modifizierten Zellen hergestellt werden.

Innerhalb der monoklonalen Antikörper können *chimäre Antikörper* (INN-Endung *ximab*) von *humanisierten* Antikörpern (INN-Endung *zumab*) und *voll humanen* Antikörpern (INN-Endung *umab*) unterschieden werden. Während

bei den chimären Antikörpern die variablen Regionen aus der Maus stammen, sind bei den humanisierten monoklonalen Antikörpern nur die die Bindung vermittelnden *Complementarity determining regions* (CDR) der variablen Regionen der leichten und schweren Ketten murinen Ursprungs. *Fusionsproteine* (INN-Endung *cept*) bestehen häufig aus natürlich vorkommenden Bindungspartnern von Zielmolekülen, zum Beispiel Zytokin-Rezeptoren, und dem konstanten Fragment von Immunglobulin (Ig) G.

Für die Therapie der Psoriasis sind in der Europäischen Union seit September 2004 *Efalizumab* (Raptiva®) und *Etanercept* (Enbrel®) und seit September 2005 auch *Infliximab* (Remicade®) zugelassen. Für die Therapie der Psoriasis-Arthritis besteht seit Dezember 2002 eine Zulassung für *Etanercept* und seit Oktober 2004 für *Infliximab*. Ein weiteres Fusionsprotein, *Alefacept* (Amevive®), ist in den USA, nicht aber in der EU, zur Therapie der Psoriasis zugelassen. Eine Reihe weiterer Biologics zur Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Wichti-

ge Eigenschaften der in diesem Beitrag beschriebenen Biologics in der Therapie der Psoriasis sind in den **Tabellen 1** und **2** zusammengefasst.

Für diese Biologics gilt, dass sie mit hoher Affinität und Spezifität an definierte Zielmoleküle binden und durch blockierende, neutralisierende oder zytotoxische Effekte gezielt in den Pathomechanismus der Psoriasis eingreifen. Als eine wesentliche Voraussetzung für ihre Entwicklung in der Therapie der Psoriasis kann daher die *Identifizierung von Zielmolekülen* angesehen werden, die als Botenstoffe oder als den Kontakt zwischen Zellen vermittelnde Oberflächenmoleküle wesentlich an der Initiierung und/oder Unterhaltung des psoriatischen Entzündungsprozesses beteiligt sind. Bei den *Tumornekrosefaktor alpha* (TNF- α) antagonisierenden Biolo-

Univ.-Professor Dr. med. Kristian Reich, Abteilung Dermatologie und Venerologie der Georg-August-Universität Göttingen und Dermatologikum Hamburg, Stephansplatz 5, 20354 Hamburg, E-Mail: reich@dermatologikum.de
Univ.-Professor Dr. med. Matthias Augustin, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg



Abb. 1. Klinische Erscheinungsformen der Psoriasis. Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis) mit Befall des behaarten Kopfes (a), der Streckseiten der Extremitäten (b) und des Rumpfes (c). Befall der Rima ani (Psoriasis inversa) (d). Unterschiedliche Schweregrade einer Nagelpsoriasis mit Tüpfelnagel als Korrelat eines Befalls der Nagelmatrix (e) und schwerer Onychodystrophie bei Befall von Nagelmatrix und -bett (f). Plantare pustulöse Psoriasis (g). Psoriasis-Arthritis mit Manifestation als schwere mutilierende Polyarthritis (h)

gics liegen zudem positive therapeutische Erfahrungen bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn vor. Nach heutigem Verständnis weisen diese Erkrankungen wichtige pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit der Psoriasis auf und werden mit dieser zu den *Immune-mediated inflammatory diseases* (IMID) gerechnet.

Psoriasis: Ursachen und Symptome

Die Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von 2 bis 3 % zu den häufigen chronisch entzündlichen Erkrankungen der westlichen Industrienationen. In Deutschland sind etwa 2 Mio. Patienten betroffen. Genetische Faktoren spielen bei der Erkrankung eine wichtige Rolle. Kopplungsstudien deuten auf die Existenz mehrerer Suszeptibilitätsregionen, wobei eine Region auf Chromosom 6p21 (PSORS1) von besonderer Bedeutung zu sein scheint. Die Psoriasis ist bisher *nicht heilbar*. Bei der Mehrzahl der Patienten beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, sie verläuft in der Regel chronisch. Sie kann das gesamte Integument mit erhabenen, roten, schuppenden Plaques mit oder ohne Pusteln befallen (**Abb. 1**). In vielen Fällen ist aber die Manifestation auf bestimmte Körperregionen wie die Streckseiten der Extremitäten, die Sakralregion, den behaarten Kopf oder die Handinnenflächen und Fußsohlen beschränkt. Bei einem Patienten können Phasen mit niedriger Aktivität mit Phasen einer schubartigen Exazerbation abwechseln, wobei verschiedene Triggerfaktoren bekannt sind, darunter Infektionen und Medikamente wie zum Beispiel Betablocker. Etwa 30 % der Patienten leiden auch unter einer Psoriasis-Arthritis, die sich in der Regel nach Beginn der Hautveränderungen manifestiert.

Die *Psoriasis-Arthritis* ist klinisch heterogen, sie kann sich mit einer entzündlichen Reaktion der in den Knochen einstrahlenden Sehnen, Bänder und Gelenke (Enthesitis), einem alleinigen Befall der distalen Interphalangealgelenke

(DIP-Arthritis), einem Befall weniger großer Gelenke (Oligoarthritis), einer distal symmetrischen Polyarthritis und/oder einem Wirbelsäulenbefall (Spondylarthritis) äußern. Mehr als fünf Gelenke sind im Verlauf bei mehr als 40 % der Patienten betroffen, bei bis zu 20 % kommt es wie bei der rheumatoiden Arthritis zu einer progressiven Zerstörung betroffener Gelenke. Eine *Nagelpsoriasis* als Folge einer entzündlichen Beteiligung der Nagelmatrix und/oder des Nagelbetts findet sich bei etwa 30 % aller Patienten mit Psoriasis und bei etwa 70 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis.

Die Symptome der Psoriasis einschließlich Juckreiz, Blutung und Schuppung gehen mit einer erheblichen *psychosozialen Beeinträchtigung* in der Familie, im Freundeskreis, in der Öffentlichkeit und am Arbeitsplatz einher. Der negative Einfluss der Erkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten ist in vielen Studien belegt. Dabei ist das Ausmaß der Psoriasis-assoziierten Morbidität mit der anderer schwerer Systemerkrankungen vergleichbar [1, 2]. Psychosoziale Symptome haben für die Patienten eine erhebliche Bedeutung [3]. In einer Umfrage unter 40 350 US-amerikanischen Patienten (Rücklaufquote 43 %) berichteten 8 % über suizidale Gedanken [4]. Patienten mit Psoriasis sind von einer stärkeren sozialen Stigmatisierung betroffen als Patienten mit anderen dermatologischen Erkrankungen [5] und leiden in vielen Fällen unter einer deutlichen Beeinträchtigung ihres Sexuallebens [6, 7]. Es ist gezeigt worden, dass die Schwere der Hautsymptome mit den im Alltagsleben erfahrenen Beeinträchtigungen korreliert [8], aber auch Patienten mit begrenztem Hautbefall sind signifikant beeinträchtigt [9].

Neben den weitreichenden Einbußen an Lebensqualität durch die Erkrankung geht bei vielen Patienten auch die Therapie mit erheblichen Belastungen der Lebensqualität einher [10]. Bedeutsame Faktoren sind die Beschwerlichkeit der topischen Therapie, der hohe Zeitaufwand für die Selbstbehandlung und für Arzt-/Klinikbesuche, die Furcht vor

Nebenwirkungen der Systemtherapeutika sowie die tatsächlich erlebten Nebenwirkungen. Patienten mit Psoriasis weisen hohe Präferenzen für Therapieverfahren auf, mit denen das Ausmaß der Belastung durch die Therapie gemindert wird [11].

Über die Belastungen der Lebensqualität hinaus führt die Psoriasis regelhaft auch zu *finanziellen Mehrbelastungen* der Patienten. Hierzu zählen:

- Beteiligungen an Rezeptgebühren, stationärer Therapie und REHA-Behandlungen,
- Selbstkauf von Medikamenten, seit 1. April 2004 Kauf der OTC-Dermatika,
- Bezahlung zusätzlicher Therapien,
- Fahrtkosten zur Behandlung,
- Verdienstauffälle und
- schlechtere berufliche Positionen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind die durch eine Psoriasis generierten Krankheitskosten von großer Bedeutung. Erste Krankheitskosten-Studien taxieren die jährlichen Kosten der mittelschweren bis schweren Psoriasis in Deutschland auf etwa 3 500 bis 9 000 € pro Patient [12, 13]. Darin enthalten sind zu etwa gleichen Teilen die direkten Behandlungskosten für Krankenkasse und Patient sowie die indirekten Kosten für die Volkswirtschaft (z. B. durch Krankschreibungen, Umschulungen und Produktivitätseinbußen). Die höchsten Krankheitskosten fanden sich bei Patienten, die auf topische und systemische Therapeutika nicht mehr ausreichend ansprachen oder Kontraindikationen für diese aufwiesen (sog. „High-need-Patienten“).

In den letzten Jahren haben sich vermehrt Hinweise darauf ergeben, dass die Morbidität und Letalität von Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis durch assoziierte metabolische Störungen beeinflusst sein könnte, beispielsweise mit Veränderungen im *Fettstoffwechsel* und im *Kohlenhydratstoffwechsel*. Patienten mit Psoriasis haben im Verhältnis zu gesunden Individuen signifikant erniedrigte Spiegel an HDL-Cholesteroll [14]. Bei Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Psoriasis stationär behandelt werden mussten,

Tab. 1. Wichtige Eigenschaften von Biologics, die in der Therapie der Psoriasis eingesetzt werden (HWZ = Halbwertszeit)

	Efalizumab (Raptiva®)	Etanercept (Enbrel®)	Infliximab (Remicade®)
Molekül	Monoklonaler humanisierter IgG ₁ /kappa-Antikörper	p75-IgG ₁ Fc-Fragment-Fusionsprotein	Monoklonaler chimärer IgG ₁ /kappa-Antikörper
Zielstruktur	CD11a	TNF- α , Lymphotoxin (TNF- β)	TNF- α
Zulassung	Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris; Second-Line-Therapie	Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis; jeweils Second-Line-Therapie	Psoriasis-Arthritis zusammen mit Methotrexat und mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris; jeweils Second-Line-Therapie
Dosis/Applikation	Erste Gabe 0,7 mg/kg KG, dann 1 mg/kg KG; 1 $\times$ Woche s. c.	2 $\times$ 25 oder 2 $\times$ 50 mg/Woche s. c.	5 mg/kg KG als Kurzinfusion i. v. in Woche 0, 2 und 6, dann alle 8 Wochen
Pharmakokinetik	Bioverfügbarkeit (s. c.): etwa 50 % C _{min} (Steady-State): 11,1 $\pm$ 7,9 μ g/ml t _{max} : 24–48 Stunden HWZ (Einzeldosis): 5,5–10,5 Tage HWZ (Steady-State): 13–35 Tage	Bioverfügbarkeit (s. c.): 76 % C _{max} (25 mg): 1,65 $\pm$ 0,66 μ g/ml t _{max} : etwa 48 Stunden HWZ (Einzeldosis): etwa 70 Stunden	Bioverfügbarkeit (i. v.): 100 % C _{max} (5 mg/kg KG): 118 μ g/ml t _{max} : nicht angegeben HWZ (Einzeldosis): 8–9,5 Tage HWZ (Steady-State): mehrere Wochen
Wirksamkeit Psoriasis	PASI 75 Woche 12: etwa 30 % Woche 24: etwa 45 %	PASI 75 2 $\times$ 25 mg Woche 12: etwa 35 % Woche 24: etwa 50 % 2 $\times$ 50 mg Woche 12: etwa 50 % Woche 24: etwa 60 %	PASI 75 Woche 10: etwa 80 % Woche 24: etwa 80 %
Langzeittherapie Psoriasis	Bei ansprechenden Patienten (PASI 50) nach Woche 12 möglich	Aktuelle Zulassung bis Woche 24	Daten über 1 Jahr liegen vor (PASI 75 Woche 50: etwa 60 %)
Wirksamkeit Psoriasis-Arthritis	Keine ausreichende Wirksamkeit	Gute Wirksamkeit; Langzeittherapie; reduziert Progress der knöchernen Destruktion	Gute Wirksamkeit; Langzeittherapie; reduziert Progress der knöchernen Destruktion
Kosten Medikament (80 kg Patient)	Induktionstherapie (12 Wochen): 1 mg/kg KG: 4 100 € 1 Jahr (1 mg/kg KG): zusätzlich 13 500 €	Induktionstherapie (12 Wochen): 2 $\times$ 25 mg: 5 100 €, 2 $\times$ 50 mg: 10 300 € 1 Jahr (2 $\times$ 25 mg nach Woche 12) zusätzlich: 16 300 €	Induktionstherapie (12 Wochen) 5 mg/kg KG: 9 700 € 1 Jahr (Inf. alle 8 Wochen) zusätzlich: 16 200 €

fand sich eine *erhöhte kardiovaskuläre Letalität*, insbesondere bei Patienten, bei denen die erste Hospitalisierung zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr erfolgte [15]. Auch Patienten mit Psoriasis-Arthritis weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf [16]. Große Patientenumfragen in den USA und in Europa belegen, dass etwa zwei Drittel der Patienten mit der Behandlung ihrer Erkrankung nur mäßig oder wenig zufrieden sind, vor allem aufgrund der begrenzten Wirksamkeit, der geringen Praktikabilität, der Kosten und der unerwünschten Wirkungen der Standardtherapien [2, 4, 9, 17]. In einer Umfrage unter 50 500 europäischen Patienten (Rücklaufquote 36 %) gab ein Drittel der Befragten an, in den letzten zwei Jahren drei oder mehr Ärzte wegen der Erkrankung aufgesucht zu haben, ein Fünftel der Patienten nahm keine ärztliche Betreuung mehr in An-

spruch [17]. Der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der europäischen Umfrage alternative Therapieverfahren zur Behandlung ihrer Erkrankung benutzten (42 %), war größer als der Anteil, der rezeptpflichtige Medikamente (40 %) oder eine Lichttherapie anwendete (13 %).

Schwere der Psoriasis: Beurteilung und Klassifikation

Zur Bestimmung der Schwere der Psoriasis liegen verschiedene vielfach angewandte Parameter vor, eine einheitliche und allgemeinverbindliche Klassifikation gibt es aber nicht. Eine einfache Angabe zum Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche ist die *Body Surface Area* (BSA). In klinischen Studien wird häufig der *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) bestimmt, der die Ausprägung der Symptome Ery-

them, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche berücksichtigt. Als dynamischer Parameter gibt der PASI 75 und der PASI 90 den Prozentsatz an Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine mindestens 75%ige oder 90%ige Besserung des PASI erreicht haben. Nach dem gegenwärtigen Stand der Diskussion wird in diesem Beitrag eine mindestens 75%ige Besserung des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen. In klinischen Studien wird oft zusätzlich eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes (Physician's Global Assessment; PGA) zur Schwere der Erkrankung zu einem Zeitpunkt (static PGA; sPGA) oder retrospektiv zum Ansprechen der Therapie (dynamic PGA) erhoben. Daneben beziehen neuere Stu-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

dien häufig Fragebögen zur Erfassung der generischen Lebensqualität (SF-36), der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI, Skindex) oder der Psoriasis-spezifischen Symptome (PsoQoL, PDI) ein. Bei der Klassifikation der Schwere einer Psoriasis-Arthritis und dem Ansprechen unter Therapie werden verschiedene Parameter eingesetzt (ACR 20, 50 und 70, PsARC, DAS 28). In den Studien zur Wirkung der TNF-Antagonisten bei der Psoriasis-Arthritis wurden in der Regel auch die Hautsymptome mittels PASI quantifiziert. Da die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bezüglich der Hautsymptome (z. B. niedrigerer PASI bei Studienbeginn) sowie das Studiendesign (z. B. Begleittherapie mit Methotrexat) von den entsprechenden Studien bei der Psoriasis deutlich abweichen, werden die Studien zur Psoriasis-Arthritis in dieser Übersicht nicht berücksichtigt.

In der Praxis werden bei der Beurteilung der Schwere einer Psoriasis neben dem Ausmaß der Hautsymptome (ermittelt etwa als PASI oder BSA) vielfältige andere Parameter wie zum Beispiel Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion), besondere Symptome (Juckreiz, Bluten), Ansprechen auf Therapiemaßnahmen, Belastung durch die Krankheit, Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie zu berücksichtigen sein.

Efalizumab

Efalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/kappa-Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD11a, das der Gruppe der selektiven Immunsuppressiva (ATC-Code: L04AA21) zugeordnet ist.

Efalizumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und PUVA nicht angesprochen haben,

kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Wirkungsmechanismus

Efalizumab wirkt über eine reversible Blockade der Interaktion zwischen dem Beta₂-Integrin Leukocyte Function associated Antigen-1 (LFA-1), das sich aus den Molekülen CD11a und CD18 zusammensetzt, und seinen Liganden wie ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1).

ICAM-1 wird auf der Oberfläche von T-Zellen, B-Zellen und Monozyten/Makrophagen sowie auf nicht-hämatopoetischen Zellen, darunter Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten, exprimiert. Das Molekülpaar LFA-1 und ICAM-1 vermittelt ko-stimulatorische Signale bei der Interaktion zwischen professionellen (Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen) oder nicht-professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Keratinozyten) einerseits und T-Zellen andererseits. Es ist an der Bindung von T-Zellen und von anderen Entzündungszellen an Endothelzellen als Auftakt der Extravasation von Entzündungszellen ins Gewebe beteiligt.

Man geht davon aus, dass Efalizumab die Aktivierung von T-Zellen und deren Auswanderung in Zielorgane wie die Haut hemmt. Letzterer Effekt könnte für die unter Therapie regelmäßig beobachtete periphere Leukozytose verantwortlich sein. Der Antikörper vermittelt keine Zell-depletierenden Effekte.

Dosierung

Efalizumab wird als subkutane Injektion einmal wöchentlich verabreicht. Vor allem zu Beginn der Therapie können Grippe-ähnliche Symptome auftreten. Daher wird initial eine niedrige Dosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht (KG) empfohlen, die weiteren Injektionen erfolgen mit einer Dosis von 1 mg/kg KG. Mit dieser Dosis soll eine vollständige Sättigung der CD11a-Moleküle auf Zellen im peripheren Blut und im Psoriasis-plaque erfolgen [18].

In klinischen Studien wurde mit einer Dosis von 2 mg/kg KG keine signifikante Zunahme der Effektivität be-

obachtet. Es gibt allerdings Hinweise, dass die Sättigung bei der höheren Dosis länger anhält [18], ein Effekt, der bei Verlängerung der Behandlungsintervalle zu einer unterschiedlichen Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit 1 oder 2 mg/kg KG führen könnte.

Pharmakokinetik

Nach subkutaner Applikation von Efalizumab werden *maximale Plasmakonzentrationen* nach etwa 24 bis 48 Stunden erreicht. Die *Bioverfügbarkeit* bei subkutaner Applikation beträgt etwa 50 % im Vergleich zur intravenösen Infusion. Im Steady-State, das nach etwa vier Wochen erreicht wird, betragen die niedrigsten gemessenen Plasmawerte von Efalizumab im Mittel $11,1 \pm 7,9 \mu\text{g/ml}$. Die *Eliminationshalbwertszeit* liegt bei subkutaner Gabe von 1 mg/kg KG bei etwa 5,5 bis 10,5 Tagen. Die terminale Halbwertszeit im Steady-State wird mit 13 bis 35 Tagen angegeben. Der *Abbau* von Efalizumab erfolgt nach Bindung an das CD11a-Molekül durch Internalisierung. Ab einer Plasmakonzentration von $>1 \mu\text{g/ml}$ treten Sättigungseffekte auf. Die Clearance von Efalizumab ist abhängig vom Gewicht des behandelten Patienten. Zu den Auswirkungen einer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion auf die Elimination von Efalizumab liegen bislang keine Daten vor.

Klinische Wirkungen

Zur Remissionsinduktion erfolgt eine Therapie über 12 Wochen. Nach dieser Zeit sollte zumindest ein gutes Ansprechen nach Einschätzung des behandelnden Arztes eingetreten sein, entsprechend einer mindestens 50%igen Besserung der Hautsymptome, damit ein Patient im Rahmen einer Langzeittherapie weiter behandelt werden kann. Zur Wirksamkeit einer subkutanen Induktionstherapie mit der zugelassenen Dosis von 1 mg/kg KG bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden drei größere randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 1 651 Patienten publiziert [19–21]. In zwei dieser Studien erfolgte die Therapie in einem Studienarm

mit einer Dosierung von 2 mg/kg KG [19, 21].

In der Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) erreichten in diesen drei Studien in Woche 12 einen PASI 75:

- 22 %, 27 % und 39 % der Patienten mit 1 mg/kg KG
- 28 % und 27 % der Patienten mit 2 mg/kg KG,

verglichen mit jeweils $\leq 5\%$ in der Placebo-Gruppe.

Der Anteil der Patienten, die einen PASI 90 erreichten, betrug 4 % (2 mg/kg KG: 6 %), 5 % und 12 % (2 mg/kg KG: 5 %) gegenüber jeweils $<2\%$ in der Placebo-Gruppe.

Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit 1 mg/kg KG über 24 Wochen stieg der Anteil der PASI 75 erreichenden Patienten von 27 % nach 12 Wochen [20] auf 44 % (PASI 90: 15 %) nach 24 Wochen [22], wobei die Behandlung zwischen Woche 13 und 24 offen erfolgte.

Aus zwei dieser Studien lassen sich weitere Informationen über die Wirkungen von Efalizumab nach Woche 12 ableiten. Wurden Patienten, die in Woche 12 mit einer Dosis von 1 oder 2 mg/kg KG PASI 75 erreicht hatten, über weitere 12 Wochen mit 2 mg/kg KG Efalizumab weiterbehandelt, kam es bei 23 % der ursprünglich ansprechenden Patienten zu einem *Wirkungsverlust*, bei Gabe von Placebo nach Woche 12 zeigten noch 20 % dieser Patienten eine PASI-75-Antwort in Woche 24 [19]. In der gleichen Studie konnte bei Weiterbehandlung von Patienten, die in Woche 12 eine Reduktion des PASI zwischen 50 und 74 % aufwiesen, mit 2 mg/kg KG bei 53 % eine PASI-75-Antwort in Woche 24 erreicht werden.

In einer anderen Studie führte die Placebo-kontrollierte Weiterbehandlung von Patienten, die bei Therapie mit 1 oder 2 mg/kg KG in Woche 12 keine PASI-75-Antwort erreicht hatten, für weitere 12 Wochen innerhalb ihrer Dosisgruppe, unabhängig von der Dosis, zu einer PASI-75-Antwort bei etwa 20 % dieser Patienten [21].

Diese Daten deuten darauf hin, dass bei einer *Weiterbehandlung* von Patienten mit Efalizumab über Woche 12 hinaus bei etwa einem Viertel der *ansprechen-*

den Patienten (PASI 75) der Effekt *nicht* aufrechterhalten werden kann. Andererseits wird aber bei etwa der Hälfte der Patienten, die laut Zulassungstext für eine Weiterbehandlung geeignet sind (PASI 50), jedoch in Woche 12 noch keine PASI-75-Antwort erreicht haben, im Verlauf von weiteren 12 Wochen eine mindestens 75%ige PASI-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert erzielt.

Zu den Effekten einer Langzeittherapie liegen Daten aus einer Studie vor, die eine PASI-75-Antwort nach 15 Monaten Therapie von 50 % angibt [23]. Die Bewertung dieser Daten wird allerdings dadurch erheblich erschwert, dass

- a) die Induktionstherapie über 12 Wochen offen mit der nicht zugelassenen Dosis von 2 mg/kg KG erfolgte, wobei die Hälfte der Patienten zusätzlich ein mittelstarkes Glucocorticoid topisch anwandte,
- b) nur Patienten weiterbehandelt wurden, die in Woche 12 mindestens PASI 50 erreichten, und
- c) in der Langzeittherapie eine Erhöhung der Efalizumab-Dosis auf bis zu 4 mg/kg KG und eine gleichzeitige Therapie mit potenten topischen Antipsoriatika sowie eine UV-Lichttherapie erlaubt war.

In dieser Übersicht wird als Parameter für die *Geschwindigkeit des Wirkungseintritts* (time to response) der Zeitraum nach Therapiebeginn gewertet, in dem eine mittlere Reduktion des PASI um mindestens 50 % in der behandelten Gruppe erreicht wurde. Dieser Zeitraum liegt in vielen klinischen Studien *später* als das erste Auftreten eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. In den klinischen Studien mit Efalizumab beträgt dieser Zeitraum etwa 10 bis 12 Wochen.

Etanercept

Etanercept ist ein *Fusionsprotein*, das aus zwei extrazellulären Anteilen des p75-TNF-Rezeptors und dem konstanten Fragment von IgG₁ besteht. Es gehört zu den selektiven Immunsuppressiva (ATC-Code: L04AA11).

Etanercept ist seit 1998 zur Anwendung bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis und seit 1999 für Kinder mit juveniler Arthritis zugelassen. Bei Psoriasis ist die Anwendung von Etanercept auf die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beschränkt, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen für diese Systemtherapeutika bestehen. Außerdem ist Etanercept für die Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zugelassen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.

Dosierung und Pharmakokinetik

Etanercept wird zur Therapie der Psoriasis als subkutane Injektion in einer Einzeldosis von 25 oder 50 mg zweimal wöchentlich verabreicht. Nach einer subkutanen Einzeldosis wird die *maximale Serumkonzentration* nach etwa 48 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner Applikation liegt bei etwa 76 %. Bei gesunden Probanden beträgt die maximale Serumkonzentration nach einer Einzeldosis von 25 mg durchschnittlich $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, die *Halbwertszeit* etwa 70 Stunden. Bei zweimal wöchentlicher Gabe werden etwa doppelt so hohe Steady-State-Konzentrationen beobachtet wie nach Gabe einer Einzeldosis. Die *Clearance* von Etanercept ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis etwas geringer als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit akutem Nieren- oder Lebersversagen wurden aber keine erhöhten Serumkonzentrationen von Etanercept gemessen.

Wirkungsmechanismus

Eine verstärkte Expression von TNF- α lässt sich in psoriatischen Hautläsionen und betroffenen Gelenken nachweisen und ist möglicherweise zum Teil genetisch bedingt. So finden sich bei betroffenen Patienten gehäuft Varianten des TNFA-Gens, die mit einer veränderten TNF- α -Produktion assoziiert sein können.

ten [24, 25]. TNF- α kann von verschiedenen am psoriatischen Entzündungsprozess beteiligten Zellen produziert werden, darunter Antigen-präsentierende Zellen, T-Zellen und Keratinozyten. Er besitzt eine Vielzahl von *proentzündlichen* Eigenschaften, die für die Entstehung und Unterhaltung der Psoriasis bedeutsam sind. Unter anderem wird TNF- α für die Aktivierung und Rekrutierung von T-Zellen und anderen Entzündungszellen, die verstärkte Produktion von Chemokinen und Zytokinen, die verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und für angiogenetische Effekte bei der Psoriasis verantwortlich gemacht.

Löslicher, biologisch aktiver TNF- α ist ein Homotrimer, das an zwei Arten von TNF-Rezeptoren binden kann:

- p55 (TNFR-I; CD120a)
- p75 (TNFR-II; CD120b)

Neben der löslichen Form findet sich TNF- α als Mono-, Di- oder Trimer auch auf der Oberfläche von TNF- α -produzierenden Zellen (so genannter membranständiger TNF) und als Rezeptor-gebundener TNF.

Die Wirkung von Etanercept und anderen so genannten TNF- α -Antagonisten (z. B. Infliximab, Adalimumab) bei chronischen Entzündungskrankheiten, die durch eine verstärkte Produktion von TNF- α charakterisiert sind, einschließlich der Psoriasis, wird der *partiellen Hemmung* der biologischen Effekte von TNF- α zugeschrieben.

Neben der molekularen Struktur (Antikörper vs. Fusionsprotein) unterscheiden sich Etanercept und Infliximab auch in ihrer Bindungsspezifität und den Mechanismen der TNF-Blockade. So bindet Etanercept nicht nur an TNF- α , sondern auch an Lymphotoxin- α (TNF- β), während Infliximab nur TNF- α bindet. Es wird angenommen, dass das *bivalente Etanercept* an das TNF-Trimer im Verhältnis 1:1 bindet, so dass theoretisch eine TNF-Rezeptor-Bindungsstelle unbesetzt bleibt. Dagegen kann jedes Infliximab-Molekül zwei TNF-Moleküle binden, und bis zu drei Infliximab-Moleküle binden an ein TNF-Trimer, wodurch alle TNF-Rezeptor-Bindungsstellen blockiert wären.

In-vitro-Untersuchungen deuten auf eine geringere Stabilität der Etanercept-TNF-Komplexe im Verhältnis zu Infliximab-TNF-Komplexen und auf eine biologische Aktivität des aus den Komplexen mit Etanercept freigesetzten TNF [26]. Außerdem soll Etanercept nur das lösliche und membranständige Trimer binden, während Infliximab auch das Mono- und Dimer erkennt.

Klinische Wirkung

Es liegen Daten aus drei größeren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien vor.

In einer Phase-II-Studie mit 112 Patienten erreichten bei Injektion von 2 $\times$ 25 mg/Woche 30 % der Patienten in Woche 12 und 56 % in Woche 24 PASI 75 gegenüber $\leq$ 5 % in der Placebo-Gruppe [27], nach 24 Wochen 21 % der mit Etanercept behandelten PASI 90 gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe.

In einer Phase-III-Studie mit 652 behandelten Patienten [28] erreichten bei einer Dosis von 2 $\times$ 25 mg/Woche 34 % der Patienten PASI 75 in Woche 12 (12 % PASI 90) und 44 % in Woche 24 (20 % PASI 90). Bei einer Dosis von 2 $\times$ 50 mg/Woche erreichten in dieser Studie 49 % der Patienten PASI 75 in Woche 12 (22 % PASI 90) und 59 % in Woche 24 (30 % PASI 90). Mit Placebo wurden Patienten bis Woche 12 behandelt (PASI 75: 4 %, PASI 90: 1 %).

In einer weiteren Phase-III-Studie mit 583 behandelten Patienten [29] erreichten in Woche 12 34 % bzw. 49 % der mit 2 $\times$ 25 mg/Woche bzw. 2 $\times$ 50 mg/Woche behandelten Patienten PASI 75 (11 % bzw. 21 % PASI 90; Placebo: 3 % PASI 75, 1 % PASI 90). Nach Woche 12 erhielten alle Patienten 2 $\times$ 25 mg Etanercept/Woche. Mit dieser Dosis erreichten 45 % der ursprünglich mit 2 $\times$ 25 mg/Woche und 54 % der ursprünglich mit 2 $\times$ 50 mg/Woche behandelten Patienten in Woche 24 PASI 75. Von den Patienten, die unter 2 $\times$ 50 mg/Woche nach 12 Wochen PASI 75 erreichten, konnte diese klinische Antwort mit einer weiteren Therapie mit 2 $\times$ 25 mg/Woche bei 77 % in Woche 24 aufrechterhalten werden.

In all diesen Studien erfolgte eine so genannte modifizierte ITT-Analyse. Dabei wurden nicht alle randomisierten Patienten, sondern nur die randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten hatten, berücksichtigt. Außerdem wurden Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt der Auswertung nicht als Non-Responder gewertet, sondern der letzte verfügbare Wert wurde fortgeschrieben (last observation carried forward, LOCF).

Nur in einer Studie erfolgte auch eine Auswertung auf der Basis aller randomisierter Patienten mit Wertung fehlender Daten als Non-Responder [29]. Für die Hochdosis-Gruppe (2 $\times$ 50 mg/Woche) fand sich dann ein PASI-75-Wert nach 12 Wochen von 46 % (statt 49 %) und nach Dosisreduktion auf 2 $\times$ 25 mg/Woche nach 24 Wochen von 50 % (statt 54 %). Zur Geschwindigkeit des Ansprechens wurde in den klinischen Studien eine mittlere Reduktion des PASI um 50 % bei einer Dosis von 2 $\times$ 25 mg/Woche nach etwa 10 bis 12 Wochen und bei einer Dosis von 2 $\times$ 50 mg/Woche nach etwa 6 bis 8 Wochen beobachtet.

Infliximab

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Die variablen Regionen entstammen der Maus und sind kombiniert mit humanen konstanten Regionen von IgG₁/kappa. Wie die anderen Biologics fällt Infliximab in die Gruppe der selektiven Immunsuppressiva (ATC-Code: L04AA12).

Infliximab ist derzeit in einer Dosis von 5 mg/kg KG in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Patienten zugelassen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende antirheumatische Präparate angesprochen haben. In der Praxis sind dies vor allem Patienten, die mit Methotrexat allein nicht ausreichend kontrolliert werden können. Seit September 2005 ist Infliximab außerdem für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwach-

senen zugelassen. Gemäß dem Zulassungstext soll eine Behandlung möglich sein, wenn vorher mindestens eine systemische Therapie oder PUVA nicht ausreichend wirksam war, aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beendet werden musste oder Kontraindikationen vorliegen. In der Praxis wird die Anwendung entsprechend dem Zulassungstext der anderen Biologics erfolgen.

Dosierung und Pharmakokinetik

Infliximab wird als intravenöse Kurzinfusion über mindestens zwei Stunden in einer Dosis von 5 mg/kg KG verabreicht. Für die Remissionsinduktion erfolgen die Infusionen zu Beginn der Therapie, nach zwei Wochen und nach weiteren vier Wochen. Für die Langzeittherapie wird Infliximab danach alle acht Wochen infundiert. Eine einmalige intravenöse Infusion von 5 mg/kg KG Infliximab führt zu einer mittleren *maximalen Serumkonzentration* von 118 µg/ml. Die *Eliminationshalbwertszeit* liegt bei etwa 8,5 bis 9 Tagen. Nach einer längerfristigen Therapie mit Infusionen von 5 mg/kg KG alle acht Wochen ist Infliximab noch bis zu 28 Wochen nach Ende der Therapie nachweisbar. Die *Eliminationswege* für Infliximab wurden bisher nicht ermittelt. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden in der Clearance keine wesentlichen Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter oder vom Körpergewicht beobachtet. Die Elimination bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen wurde nicht untersucht.

Wirkungsmechanismus

Der molekulare Wirkungsmechanismus von Infliximab wurde zum Teil bereits dargestellt. Infliximab bindet lösliches und membranständiges TNF- α , aber nicht Lymphotoxin- α (TNF- β). Durch seine hohe Affinität kann Infliximab theoretisch auch Rezeptor-gebundenes TNF, bei bekannt hoher Assoziations-Dissoziations-Rate von TNF am TNF-Rezeptor, zumindest zu einem Teil neutralisieren. Das Bindungsverhältnis sowie die Bindung an membranständige TNF-Mono- und -Dimere

ermöglicht die Formation größerer Infliximab-TNF-Komplexe auf der Oberfläche von TNF-produzierenden Zellen, eine Eigenschaft, die als *Avidität* bezeichnet wird. Diese Eigenschaft könnte für verschiedene Zell-depletierende Eigenschaften von Infliximab (Apoptose, Komplementlyse, Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität) verantwortlich sein, die als eine mögliche Grundlage der Wirkung von Infliximab postuliert werden [30].

Klinische Wirkung

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Pilotstudie mit 33 Patienten wurde der Effekt einer Induktionstherapie mit 5 oder 10 mg/kg KG untersucht, wobei sich keine bessere klinische Effektivität für die höhere Dosis nachweisen ließ [31]. In dieser Studie erreichten 82 % der mit 5 mg/kg KG behandelten Patienten PASI 75 nach zehn Wochen (Placebo 18 %). In einer Phase-II-Studie mit insgesamt 249 Patienten erfolgte eine Induktionstherapie mit Placebo, 3 mg/kg KG oder 5 mg/kg KG [32]. Nach zehn Wochen erreichten 88 % der mit 5 mg/kg KG behandelten Patienten PASI 75, im Vergleich zu 72 % der mit 3 mg/kg KG behandelten Patienten (Placebo: 6 %). PASI 90 wurde nach zehn Wochen von 58 % der mit 5 mg/kg KG behandelten Patienten erreicht (3 mg/kg KG: 46 %; Placebo: 3 %). 20 Wochen nach der letzten Infusion in Woche 6 hatten noch 33 % der mit 5 mg/kg KG behandelten Patienten PASI 75 (Placebo: 6 %).

In einer Phase-III-Studie erhielten 301 Patienten eine Induktionstherapie und nachfolgend Infusionen alle acht Wochen bis Woche 46 [33]. Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten ab Woche 24 zunächst eine Induktionstherapie mit 5 mg/kg KG, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Infusionen alle acht Wochen. Nach zehn Wochen erreichten auf der Basis einer ITT-Analyse unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten und Wertung nicht vorliegender Daten als Non-Responder 80 % der mit Infliximab behandelten Patienten PASI 75 und 57 % PASI 90, im Vergleich zu 3 % bzw. 1 % in der Place-

bo-Gruppe. Nach 24 Wochen zeigte sich eine PASI-75-Antwort bei 82 % der mit Infliximab behandelten Patienten (Placebo: 4 %). Bei den Patienten, die eine PASI-75-Antwort in Woche 12 erreichten, konnte unter Fortführung der Therapie bei 88,6 % nach 24 Wochen diese Antwort erhalten werden. Nach 50 Wochen zeigten 61 % der Patienten der Infliximab-Gruppe (n=281) eine PASI-75-Antwort. In dieser Studie wurde auch eine signifikante Besserung einer Nagel-Psoriasis festgestellt, die bei über 80 % der Patienten bei Studienbeginn diagnostiziert wurde.

Zur Geschwindigkeit des Ansprechens wurde in einer der Studien eine mittlere Reduktion des PASI um 50 % bei einer Dosis von 5 mg/kg KG nach etwa zwei bis vier Wochen beobachtet [31].

Lebensqualität bei Therapie mit Biologics

In mehreren Studien wurde neben der klinischen Wirkung auch die Lebensqualität der Patienten im Therapieverlauf untersucht. Generell zeigte sich für alle Biologics, dass diese im Vergleich zur Placebo-Kontrolle signifikante Verbesserungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität induzierten [34]. Dies gilt sowohl für Efalizumab [20, 22, 35] wie auch für Etanercept [28] und Infliximab [36]. In den Studien wurde zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität vorwiegend der Dermatology-Life-Quality-Index (DLQI) eingesetzt.

Sicherheitsaspekte bei der Therapie mit Biologics

Wichtige Sicherheitsaspekte bei der Therapie mit Biologics sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die Daten zur Sicherheit von Efalizumab umfassen derzeit etwa 15 000 Patienten. Aufgrund der zum Teil langjährigen Anwendung der TNF-Antagonisten in anderen Indikationen liegen für diese Präparate sehr viel umfangreichere Erfahrungen zur Sicherheit vor, so bei Etanercept bei etwa 300 000 Patienten und bei Infliximab bei etwa 700 000 Patienten. Für

Tab. 2. Sicherheitsaspekte von Biologics in der Therapie der Psoriasis

	Efalizumab (Raptiva®)	Etanercept (Enbrel®)	Infliximab (Remicade®)
Gegenanzeigen	Malignome in der Vorgeschichte Aktive Tuberkulose, schwere Infekte Immunschwäche	Sepsis, Sepsis-Risiko Aktive Infektionen	Tuberkulose, schwere Infekte Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Infektionen Impfungen Maligne Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen Thrombozytopenie Allergische Reaktionen Auftreten einer Psoriasis-Arthritis Exazerbation der Psoriasis während und nach Absetzen der Behandlung	Infektionen Allergische Reaktionen Immunsuppression Lebendimpfungen Autoantikörper Hämatologische Reaktionen ZNS-Erkrankungen Dekompensierte Herzinsuffizienz	Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen Infektionen Lebendimpfungen Autoimmunprozesse Neurologische Ereignisse Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen Herzinsuffizienz
Wichtige unerwünschte Wirkungen (klinische Studien und Post-Marketing)	> 10 % (sehr häufig) Leukozytose und Lymphozytose Grippe-ähnliche Symptome	> 10 % (sehr häufig) Infektionen Injektionsreaktion	> 10 % (sehr häufig) Infusionsreaktionen Infektionen
	> 1 % (häufig) Exazerbation der Psoriasis Exazerbation der Psoriasis-Arthritis Allergische Reaktionen Anstieg von AP und Transaminasen	> 1 % (häufig) Leichte allergische Reaktionen, Pruritus Fieber	> 1 % (häufig) Kopfschmerz, Flush Pruritus, Urtikaria Fieber Transaminasenanstieg
		> 0,1 % (gelegentlich) Schwere Infektionen Thrombozytopenie Urtikaria, Angioödem	> 0,1 % (gelegentlich) Serumkrankheit (Kutanes) LE-Syndrom Schwere Infektionen Anaphylaktoide Reaktion
		> 0,01 % (selten) Tuberkulose Panzytopenie Anaphylaktische Reaktionen Kutane Vaskulitis (Kutanes) LE-Syndrom	> 0,01 % (selten) Opportunistische Infekte, Tuberkulose Panzytopenie Vaskulitis Demyelinisierende Erkrankung Hepatitis, Pankreatitis
Schwangerschaft und Stillzeit	Keine Anwendung	Keine Anwendung	Keine Anwendung (sichere Verhütung bis 6 Monate nach Therapieende)
Antikörper gegen das Präparat	Etwa 6 % Keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	Etwa 6 % Keine Auswirkung auf Pharmakodynamik oder -kinetik bekannt	Etwa 10–30 % Erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen Abnahme der Wirksamkeit
Monitoring	Differenzial-Blutbild und Routine-Labor alle 4 Wochen bis Woche 12, dann alle 3 Monate	Tuberkulose-Ausschluss vor Therapie (empfohlen), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS-Antikörper	Sicherer Ausschluss Tuberkulose vor Therapie (gefordert), Routine-Labor, BB, ggf. ANA, dsDNS-Antikörper

Efalizumab und Etanercept liegen mehr Sicherheitsdaten speziell bei Patienten mit Psoriasis als für Infliximab vor. Generell unterscheidet sich das Sicherheitsprofil von Efalizumab von denen der TNF-Antagonisten.

Efalizumab

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Behandlung mit Efalizumab sind leichte bis mäßig schwere grippeähnliche Beschwerden mit Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Muskelschmerzen. In klinischen Studien traten

derartige Symptome bei etwa 40 % der über 12 Wochen behandelten Patienten auf, im Vergleich zu etwa 20 % in der Placebo-Gruppe. Im Laufe der Behandlung nahm die Häufigkeit der grippeähnlichen Symptome ab und wurde in klinischen Studien nach der dritten Injektion nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Eine Thrombozytopenie mit Werten unter 52 000/µl wurde bei 0,3 % von 3 291 Patienten beobachtet, wobei etwa die Hälfte der betroffenen Patienten klinische Zeichen einer vermehrten

Blutungsneigung aufwies. Die Thrombozytopenie trat bei den meisten betroffenen Patienten 8 bis 12 Wochen nach Behandlung auf, die niedrigsten Werte wurden zwischen 12 und 72 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet. Schwere Infekte, die einen stationären Aufenthalt erforderlich machten, waren in klinischen Studien selten und traten bei mit Efalizumab behandelten Patienten nur wenig häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten auf. Besonders zu beachten ist die Gefahr einer Exazerbation der Psoriasis sowie

eine Verschlechterung oder ein erstmaliges Auftreten einer Psoriasis-Arthritis während und nach der Therapie mit Efalizumab. In klinischen Studien traten Psoriasis-bezogene unerwünschte Ereignisse bei mit Efalizumab behandelten Patienten doppelt so häufig auf (3,2 %) wie bei mit Placebo behandelten Patienten (1,4 %). Von 3 291 Patienten, deren Sicherheitsdaten zusammengefasst wurden, entwickelten 1,2 % der Patienten eine schwerste Form einer die gesamte Haut betreffenden Psoriasis (Erythrodermie) oder eine pustulöse Psoriasis. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten ereignete sich diese schubartige Verschlechterung der Erkrankung unter der Therapie und hier vor allem bei Patienten, die nicht ausreichend auf Efalizumab ansprachen. Bei etwa der Hälfte der Patienten trat sie im Sinne eines Rebound-Phänomens nach Ende der Therapie auf [37].

TNF-Antagonisten

Bei den TNF-Antagonisten sind vor allem das Auftreten schwerer Infekte und die Gefahr eines schwereren Verlaufs von Infektionskrankheiten bis hin zu lebensbedrohlichen septischen Krankheitsbildern zu beachten. Auch opportunistische Infektionen sind bei Therapie mit TNF-Antagonisten aufgetreten. In Spontanmeldungen nach Markteinführung sind Infektionen die am häufigsten berichteten schweren Nebenwirkungen von Infliximab. Schwere Infekte wurden auch in den klinischen Studien mit Infliximab und Etanercept bei Patienten mit Psoriasis beobachtet und erforderten bei mit Infliximab behandelten Patienten häufiger eine Therapie als bei mit Placebo behandelten Patienten. Insgesamt konnte jedoch in den bisher publizierten klinischen Studien mit Etanercept kein vermehrtes Auftreten von schwerwiegenden Infektionen gegenüber mit Placebo behandelten Patienten festgestellt werden. In der Phase-III-Studie bei Psoriasis traten schwere Infektionen unter Infliximab häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten auf. Die Gefahr einer Reaktivierung oder eines schweren Verlaufs einer Tuberkulose hat im Fall von Infliximab

zu Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts geführt, wie ein Tuberkulose-Ausschluss mit Röntgenuntersuchung des Thorax und Tuberkulin-Testung und gegebenenfalls eine prophylaktische Anti-Tuberkulose-Therapie zu erfolgen hat, bevor eine Therapie begonnen werden kann. Diese Untersuchungen sind für Etanercept nicht zwingend vorgeschrieben, ihre Durchführung aber auch für dieses Präparat empfehlenswert.

In klinischen Studien mit Infliximab waren infusionsbedingte Reaktionen (während und innerhalb von einer Stunde nach Infusion) die häufigste Ursache für ein Absetzen der Therapie. Sie wurden in klinischen Studien bei etwa 20 % der behandelten Patienten im Vergleich zu etwa 10 % bei mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten mit Psoriasis waren Infusionsreaktionen unter Infliximab seltener (etwa 10 %) [33]. Die Mehrheit dieser Infusionsreaktionen ist leicht bis mittelschwer und umfasst Symptome wie Flush, Juckreiz, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Urtikaria. In der Regel kann die Therapie bei diesen Patienten gegebenenfalls auch nach Prämedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Antihistaminika fortgesetzt werden. Schwere infusionsbedingte Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Serumkrankheit-ähnlicher Reaktionen (Myalgien, Arthralgien, Exanthem 1 bis 14 Tage nach einer Infusion) kommen seltener vor (etwa 1 % der Patienten). Infusionsbedingte Reaktionen sind bei Patienten mit Antikörpern gegen Infliximab (etwa 20 % der behandelten Patienten) häufiger als bei Patienten ohne Antikörper.

Eine Bestimmung von *Antikörpern* gegen Biologics kann derzeit nicht routinemäßig durchgeführt werden.

Injektionsreaktionen an der Applikationsstelle (Knötchen, Rötung, Juckreiz) traten insgesamt in klinischen Studien bei mit Etanercept behandelten Patienten mit 36 % häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten (9 %). In klinischen Studien bei Psoriasis waren Injektionsreaktionen seltener (14 % vs. 6 %). Diese Reaktionen können im Sinne einer Recall-Reaktion

auch ältere Injektionsstellen betreffen. Sie treten bei den meisten Patienten innerhalb der ersten Behandlungswochen auf und können sich unter einer Therapie mit Antihistaminika und/oder topischen Glucocorticoiden bessern.

Auch Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion wie Juckreiz und Urtikaria können nach Etanercept-Therapie auftreten. In Einzelfällen wurde über das Auftreten einer Psoriasis unter einer Therapie mit TNF-Antagonisten oder über eine Verschlechterung nach Ende der Therapie berichtet [38].

Therapieabbrüche

In den Phase-III-Studien mit Efalizumab und Etanercept sowie in der Phase-II-Studie mit Infliximab brachen 1 bis 5 % der behandelten Patienten (Placebo 1 bis 3 %) die Therapie während der Induktionsphase (10 bzw. 12 Wochen) aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In einer kleineren Vergleichsstudie betrug die entsprechende Rate während der Induktionsphase über 16 Wochen bei mit Methotrexat behandelten Patienten 27 % und bei mit Ciclosporin behandelten Patienten 3 % [39]. In der einzigen größeren Placebo-kontrollierten Studie zu Fumarsäureestern beendeten etwa 20 % der Patienten (Placebo: 2 %) wegen unerwünschter Wirkungen die Studie während der 16-wöchigen Induktionsphase [40].

Bildung von Autoantikörpern

Unter Therapie mit TNF-Antagonisten können antinukleäre Antikörper und Anti-dsDNS-Antikörper auftreten. In klinischen Studien wurden neu aufgetretene Anti-dsDNS-Antikörper bei 15 % der mit Etanercept und 4 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet, in klinischen Studien mit Infliximab betrugen die entsprechenden Zahlen 17 % vs. 0 %. In Studien mit Etanercept waren diese Autoimmunphänomene selten (0,01 bis 0,1 %), in Studien mit Infliximab gelegentlich (0,1 % bis 1 %) mit dem Auftreten von kutanen Symptomen eines Lupus erythematoses assoziiert.

Viele der betroffenen Patienten waren Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Lebertoxizität

Unter allen Biologics wurden bei einem Teil der behandelten Patienten erhöhte Transaminasen festgestellt. In der Regel waren diese nicht mit anderen Störungen der Leberfunktion vergesellschaftet. Im Fall der TNF-Antagonisten sind auch Fälle mit schweren Hepatopathien beschrieben, in der amerikanischen Produktinformation für Infliximab wurde ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen. Patienten mit Psoriasis könnten eine besondere Empfindlichkeit für die Entwicklung von Leberfunktionsstörungen aufweisen.

Tumorrisiko

In klinischen Studien traten Malignome oder lymphoproliferative Erkrankungen bei mit Efalizumab behandelten Patienten nicht häufiger auf als bei mit Placebo behandelten Patienten. Theoretisch ist ein erhöhtes Malignomrisiko aufgrund des Wirkungsmechanismus von Efalizumab denkbar. In klinischen Studien mit Infliximab wurden Lymphome häufiger bei mit Infliximab behandelten Patienten als in der Placebo-Gruppe beobachtet. Auch unter Therapie mit Etanercept, einschließlich der Studien bei Psoriasis, wurde das Auftreten von Lymphomen und anderer Malignome beschrieben. Die Beurteilung der Daten wird durch verschiedene Faktoren erschwert – eine oft kürzere Nachbeobachtungszeit in der Placebo-Gruppe, ein erhöhtes Lymphomrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis sowie die möglichen Effekte anderer immunsuppressiver Vor- und Begleittherapien. Das mit den Biologics in der Therapie der Psoriasis möglicherweise assoziierte Tumorrisiko (vor allem Lymphome, nichtmelanozytäre Hauttumoren) kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Kosten der Biologics

Die Kosten der Therapie mit Biologics (Stand Juli 2005) für die Remissionsinduktion und die Medikamentenkosten

bei Fortführung der Therapie über ein Jahr sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Entscheidend für die pharmakoökonomische Bewertung von Arzneimitteln sind jedoch nicht die reinen Arzneimittelkosten, sondern die Kosten-Nutzen-Relationen unter Praxisbedingungen. Als Nutzengrößen werden dabei sowohl die klinische Wirksamkeit als auch patientenseitige Faktoren, insbesondere die *Verbesserung der Lebensqualität*, verstanden [41]. Für die Therapie der Psoriasis mit Biologics liegen in der internationalen Literatur bislang keine Kosten-Nutzen-Analysen vor, aus denen eine vergleichende Bewertung zu anderen antipsoriatischen Therapieansätzen gezogen werden könnte. Da es sich bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit Indikation zur Biologics-Therapie um „High-need“-Patienten handelt, für die keine anderen wirksamen Therapieverfahren im ambulanten Bereich verfügbar sind, liegt aus pharmakoökonomischer Sicht angesichts guter Wirksamkeitsdaten und signifikanter Verbesserungen der Lebensqualität ein hoher inkrementeller Nutzen vor.

Fazit

Die Biologics Efalizumab, Etanercept und Infliximab sind eine wichtige Erweiterung des Behandlungsspektrums der Psoriasis. Ihre Wirksamkeit wurde in qualitativ hochwertigen Phase-III-Studien klar belegt. Ein ähnlich gutes Evidenzniveau wie für die Biologics besteht für die systemische medikamentöse Therapie der Psoriasis nur für *Ciclosporin*. Die TNF-Antagonisten Etanercept und Infliximab sind, wie in großen, qualitativ hochwertigen Langzeitstudien gezeigt werden konnte, darüber hinaus bei der Psoriasis-Arthritis wirksam und offensichtlich geeignet, das Voranschreiten einer erosiven Psoriasis-Arthritis zu verhindern [42, 43]. Damit gehören sie in dieser Indikation zu den effektivsten derzeit verfügbaren Therapeutika. Außer für die TNF-Antagonisten liegt in der Indikation Psoriasis-Arthritis nur für *Leflunomid* eine einzelne Studie von ähnlicher Qualität vor [44], die allerdings, soweit ver-

gleichbar, eine geringere Wirksamkeit auf die Gelenksymptome und kaum klinisch relevante Effekte auf die Hautsymptome zeigte. Dies ist von Bedeutung, da etwa 30% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis auch unter einer Psoriasis-Arthritis leiden und schwer betroffene Patienten eine wirksame Therapie der Haut- und der Gelenkmanifestation benötigen.

Zu den gemeinsamen Vorteilen aller genannten Biologics in der Therapie der Psoriasis gehört ihre Wirksamkeit auch bei Patienten, bei denen klassische Systemtherapien wie Methotrexat oder Ciclosporin sowie Lichttherapien nicht (mehr) ausreichend wirksam sind. Als Antikörper oder Fusionsproteine weisen sie nach derzeitigem Kenntnisstand *keine Arzneimittelinteraktionen* beim Metabolismus mit anderen Medikamenten auf, ein Problem, das insbesondere bei Therapie mit dem über das Cytochrom-P450-System (vor allem CYP3A4) verstoffwechselten Ciclosporin von Bedeutung ist. Die Organtoxizität der genannten Biologics scheint nach den bisherigen Erkenntnissen gering im Vergleich zu systemischen Therapien mit Retinoiden (Leber), Methotrexat (Leber, Knochenmark), Ciclosporin (Niere) oder Fumarsäureestern (Niere, Knochenmark), wobei Blutbildveränderungen unter Efalizumab-Therapie und Leberzellschäden unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten einer besonderen Beachtung bedürfen. Die vorliegenden, insbesondere für die TNF-Antagonisten umfangreichen Sicherheitsdaten ergeben bisher keinen eindeutigen Hinweis auf ein erhöhtes Malignomrisiko. Jedoch wurde in klinischen Studien in der Regel eine niedrigere Malignominzidenz in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Verum-Gruppe gesehen, wobei das Randomisierungsverhältnis und die Expositionsdauer zu berücksichtigen sind. Bezüglich eines möglichen erhöhten Malignomrisikos (Lymphome, Platten- und Basalzellkarzinome der Haut) sind bei Patienten mit Psoriasis, die aufgrund spezifischer Vorthérapien zum Beispiel mit Ciclosporin oder multiplen Lichttherapien Besonderheiten gegenüber anderen Indikationen auf-

weisen könnten, noch keine sicheren Aussagen möglich. Signifikante Effekte bezüglich einer erhöhten Inzidenzrate nichtmelanozytärer Hautkrebse sind in Studien vor allem für Patienten gezeigt worden, die mit PUVA und Ciclosporin behandelt wurden [45, 46]. Zudem gibt es eine Reihe von Fallberichten über benigne lymphoproliferative Veränderungen sowie B- und T-Zell-Lymphome bei mit Ciclosporin behandelten Psoriasis-Patienten, die sich zum Teil bei sofortigem Absetzen des Mittels zurückbildeten.

Die derzeit verfügbaren Biologics unterscheiden sich in der Wirksamkeit bei Psoriasis. Bei der Induktionstherapie über 10 bis 12 Wochen erreichen bei Behandlung mit Infliximab etwa 80 % der Patienten PASI 75, im Vergleich zu etwa 50 % bei Behandlung mit Etanercept (2×50 mg) und 30 % bei Behandlung mit Efalizumab. Auch wenn diese Daten keiner direkten Vergleichsstudie entstammen, weisen die verschiedenen Studien zur Induktionstherapie mit Biologics wesentliche Übereinstimmungen in Design und Charakteristika eingeschlossener Patienten auf, so dass zumindest eine gewisse Vergleichbarkeit vorliegt. Es wird angenommen, dass die unterschiedliche Wirksamkeit von Etanercept und Infliximab bei der Psoriasis, bei allerdings ähnlicher Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis, auf Unterschieden in der Spezifität und im molekularen Wirkungsmechanismus sowie in der Pharmakokinetik beruhen (s. o.). Interessant ist die Beobachtung, dass zum Erreichen eines guten klinischen Effekts bei Psoriasis bei allen TNF-Antagonisten, einschließlich des humanen TNF-Antikörpers Adalimumab, höhere Dosen notwendig sind als bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Biologics ist festzustellen, dass in den vorliegenden Studien in der Regel schwer (durchschnittlicher PASI etwa 20; BSA etwa 30) und langjährig betroffene Patienten behandelt wurden, die in der großen Mehrheit eine oder mehrere systemisch medikamentöse Vorthapien und/oder Lichttherapien erhalten hatten. Dagegen wurden in einer Vergleichsstu-

die mit Ciclosporin 3 bis 5 mg/kg KG und Methotrexat 15 bis 22,5 mg/Woche auch Patienten mit leichterem Hautbefall eingeschlossen (durchschnittlicher PASI etwa 14), die noch keines der beiden Medikamente erhalten hatten [39]. In dieser einfachblinden Studie mit insgesamt 88 Patienten zeigte sich nach 16 Wochen Therapie ein PASI 75 bei 60 % der mit Methotrexat behandelten und bei 71 % der mit Ciclosporin behandelten Patienten.

Zumindest für die TNF-Antagonisten ist auch über eine zum Teil gute Wirksamkeit bei Nagel-Psoriasis berichtet worden, eine in vielen Fällen schwer zu behandelnde und die betroffenen Patienten belastende Manifestation der Psoriasis. Die Verbesserung der Nagelsymptome setzt dabei in der Regel später ein als die Verbesserung der Hautsymptome. In die klinischen Studien mit Biologics wurden ausschließlich Patienten mit Plaque-Psoriasis eingeschlossen. In verschiedenen Kasuistiken ist aber vor allem für die Behandlung mit Infliximab über eine sehr gute Wirksamkeit auch bei schwerer generalisierter pustulöser Psoriasis berichtet worden [47–49].

Die Mehrheit der Patienten mit Psoriasis, die für eine systemische medikamentöse Therapie in Frage kommen, wird eine *Langzeittherapie* benötigen. Dabei sind an die Beachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer kontinuierlichen Behandlung bei der in der Regel nicht mit bleibenden Schäden an der Haut einhergehenden Psoriasis möglicherweise andere Anforderungen zu stellen als bei der Therapie einer potenziell irreversibel destruktiven Psoriasis-Arthritis. Zu berücksichtigen sind die auch bei limitiertem Hautbefall zum Teil erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen der Patienten („psychische Narben“).

Einer besonderen Untersuchung bedürfen mögliche Effekte einer Langzeittherapie auf assoziierte metabolische Störungen und die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität der Patienten. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine Behandlung mit TNF-Antagonisten die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse

reduziert [50]. In Deutschland haben sich zur kontinuierlichen medikamentösen Langzeittherapie der Psoriasis besonders die Fumarsäureester etabliert, während der Einsatz von Methotrexat und Ciclosporin aufgrund ihrer Organtoxizität beschränkt ist.

Die Datenlage für den Einsatz von Biologics in der Langzeittherapie ist bisher begrenzt. Etanercept hat aktuell nur eine Zulassung für eine Therapie bis zu 24 Wochen. Efalizumab ist für die Langzeittherapie ansprechender Patienten zugelassen, wobei der sich aus der bisher einzigen publizierten über Woche 24 hinausgehenden Studie ergebende Eindruck eines zunehmenden Ansprechens von Patienten aufgrund des Studiendesigns (s. o.) kritisch zu beurteilen ist. Bei der Langzeittherapie mit Infliximab über ein Jahr konnte bei den meisten Patienten eine PASI-75-Antwort in Woche 50 erreicht werden (etwa 60 % gegenüber etwa 80 % in Woche 24) [33].

Efalizumab, Etanercept und Infliximab sind im Zulassungstext als Second-Line-Präparate für die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis eingestuft worden. Interessanterweise sind die bisher zur Verfügung stehenden Systemtherapeutika nach deutschem Zulassungstext nur für schwere und schwerste Formen der Psoriasis einsetzbar, so dass formal für die mittelschwere Psoriasis als medikamentöse Systemtherapie nur Biologics zur Verfügung stehen.

Laut Zulassungstext ist Ciclosporin indiziert bei Patienten, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Im Zulassungstext für die Biologics wird aber Ciclosporin selbst zu den konventionellen Substanzen gerechnet, die ohne ausreichende Wirkung, unverträglich oder kontraindiziert sein müssen, bevor Biologics eingesetzt werden können. Ein therapeutisches Vorgehen, bei dem Patienten gestaffelt erst eine Lichttherapie und die ältesten Präparate wie Retinoide und Methotrexat, dann Fumarsäure und Ciclosporin und schließlich Biologics erhalten können, ist aber medizinisch und ethisch nicht zu vertreten [51].

In der Praxis sollte die Auswahl der geeigneten Therapie einschließlich der Biologics *individuell* unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und -aktivität, besondere Symptome (Juckreiz, Befall sichtbarer Areale), Vortherapien, Begleiterkrankungen und Begleittherapien, Krankheitslast und Vorhandensein einer Psoriasis-Arthritis erfolgen. Bei diesem Auswahlprozess werden bei den Biologics vor allem Unterschiede in der Wirksamkeit, Schnelligkeit des Wirkungseintritts, Praktikabilität (subkutane Injektion vs. intravenöse Kurzinfusion) und die unterschiedlichen Sicherheitsprofile zu berücksichtigen und zu den zum Teil unterschiedlichen Kosten ins Verhältnis zu setzen sein (**Tab. 1** und **2**).

Es sind vor allem die *hohen Medikamentenkosten* und die *begrenzte Langzeiterfahrung* in der Behandlung der Psoriasis im Vergleich zu den älteren Therapien, die den Einsatz von Biologics in diesem Zusammenhang als lediglich Second-Line-Therapie begründen können. Zumindest bei Patienten mit rasch progressiver Psoriasis-Arthritis erscheint der Einsatz von Etanercept und Infliximab und bei schwersten Fällen einer Psoriasis (Erythrodermie, generalisierte pustulöse Psoriasis) der Einsatz des sehr schnell und schon nach einer Infusion häufig gut wirksamen Infliximab als First-Line-Therapie medizinisch sinnvoll und indiziert.

In Zukunft werden vor allem *direkte Vergleichsstudien* mit klassischen Systemtherapeutika und Biologics sowie *pharmakoökonomische Studien* zu den tatsächlichen Kosten-Nutzen-Relationen der Psoriasis-Therapie weiteren Aufschluss über den Stellenwert von Biologics in der Therapie dieser häufigen chronisch entzündlichen Dermatose geben.

Literatur

- Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22: 389–95.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–7.
- Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, et al. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol* 2004;84:205–12.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 national psoriasis foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280–4.
- Vardy D, Besser A, Amir M, Gesthalter B, et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:736–42.
- Niemeier V, Winckless T, Gieler U. Skin disease and sexuality. An empirical study of sex behavior of patients with psoriasis vulgaris and neurodermatitis in comparison with skin-healthy probands. *Hautarzt* 1997;48: 629–33.
- Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997;36:259–62.
- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;14:485–96.
- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:136–9.
- Augustin M, Lange S, Wenninger K, Seidenglanz K, et al. Validation of a comprehensive Freiburg Life Quality Assessment (FLQA) core questionnaire and development of a threshold system. *Eur J Dermatol* 2004;14: 107–13.
- Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M. Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. Bewertung von Therapieerfolg aus Arzt- und Patientenperspektive bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2005; 56:839–46.
- Berger K, Ehlen B, Kugland B, Augustin M. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:511–8.
- Augustin A, Reich K, Prinz JC, Schubert E, et al. Krankheitskosten der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis in Deutschland. *JDDG*. 2005;3(Suppl 1):S122.
- Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, et al. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:882–5.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225–30.
- Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
- Dubertret L, et al. *Br J Dermatol* 2005. Im Druck.
- Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:428–35.
- Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, et al.; Efalizumab Study Group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004–13.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, et al.; Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073–80. Erratum in: *JAMA* 2004;291:1070.
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, et al.; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425–33.
- Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31–8.
- Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, Caro I, et al.; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:614–24.
- Reich K, Westphal G, Schulz T, Muller M, et al. Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1999;113:214–20.
- Reich K, Mossner R, König IR, Westphal G, et al. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002;118:155–63.
- Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418–26.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627–32.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349: 2014–22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152: 1304–12.
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, Millimaggi D, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004;53:70–7.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Doolley LT, et al. Efficacy and safety of infliximab

- monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842–7.
32. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534–42.
 33. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367–74.
 34. Rapp SR, Feldman SR. The promise and challenge of new biological treatments for psoriasis: how do they impact quality of life? *Dermatol Ther* 2004;17:376–82.
 35. Ricardo RR, Rhoa M, Orenberg EK, Li N, et al. Clinical benefits in patients with psoriasis after efalizumab therapy: clinical trials versus practice. *Cutis* 2004;74:193–200.
 36. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954–60.
 37. Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2004;3:77–9.
 38. Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes SR. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004;3:439–40.
 39. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658–65.
 40. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977–81.
 41. Rich SJ. Considerations for assessing the cost of biologic agents in the treatment of psoriasis. *J Manag Care Pharm* 2004;10(Suppl B):S38–41.
 42. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264–72.
 43. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227–36.
 44. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, et al.; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939–50.
 45. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042–5.
 46. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211–6.
 47. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002;41:449–52.
 48. Schmicke K, Grabbe J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: rapid and lasting therapeutic response to antitumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br J Dermatol* 2004;150:367.
 49. Kamarashev J, Lor P, Forster A, Heinzerling L, et al. Generalised pustular psoriasis induced by cyclosporin A withdrawal responding to the tumor necrosis factor alpha inhibitor etanercept. *Dermatology* 2002;205:213–6.
 50. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapestanovic MC, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
 51. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: international consensus

AMT – Bücherforum

Arzneimittel

Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker. Von Helmut Helwig, Hans-Hartwig Otto und Karen Nieber. Unter Mitarbeit von Mechthilde Otto. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 10. Auflage mit 3. Ergänzungslieferung. 1358 Seiten und 80 Seiten Gesamtregister, zahlreiche Formeln und Tabellen. Loseblatt. 2 Ringordner € 270,-.

Der zweibändige Helwig/Otto „Arzneimittel“, ein Handbuch für Ärzte und Apotheker, ist aktuell nunmehr in der 10. Auflage erschienen. Die 10. Auflage wurde von den Autoren Otto und Nieber von Grund auf bearbeitet und neu gegliedert. Das Werk wird in zwei Bänden in für den Benutzer sehr praktischer Ringhefterform vorgelegt. Benutzerfreundlich gestaltet sich für den Leser die bewährte Präsentation in alphabetischer Gliederung

nach Indikationsgebieten. Dieses erleichtert rasches Auffinden. Lesefreundlich ist darüber hinaus das neue Seitenlayout mit übersichtlicherem zweispaltigem Satz. Gegenüber der Voraufgabe sehr erfreulich ist die Straffung des Inhalts und Reduzierung der Präparate-Texte, so dass durch geschrumpften Gesamtumfang das Werk kompakter ist.

Die zwei Bände bieten ein umfassendes Nachschlagewerk aller Pharmaka, wobei die Kapitel eine gute Balance zwischen Chemie, Pharmakologie sowie den klinischen Abschnitten der Indikation, Wirkungsweise und Dosierung halten. Erfreulicherweise finden sich auch Daten zur Wirkungsweise älterer oder wenig untersuchter Substanzen, für die aus der Standardliteratur dann Angaben gesucht wurden und präsentiert werden. Das erspart dem Leser weiteres Suchen, so dass sich die Bände als echtes Referenz- und Nachschlagewerk eignen. Die Abschnitte Pharmakokinetik der Kapitel wurden durch viele neuere Untersuchungen aus

Originalliteratur erweitert und bereichert. Eine große Hilfe für den Kliniker sind die Angaben zur Dosierung. Nicht nur sind diese exakt und umfassend, sondern enthalten auch entscheidende Hinweise zu Einnahmeform und Behandlungsdauer und wertvolle Ergänzungen klinischer Erfahrungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Sonderindikationen und spezielle Altersgruppen werden hier auch berücksichtigt. Grundsätzlich trägt zur Verbesserung gegenüber der Voraufgabe bei, dass die Handelspräparate nach Arzneistoffen gegliedert aufgelistet werden und das Präparateverzeichnis durch Verzicht auf Detailangaben zu den Handelspräparaten deutlich gestrafft wurde. Insgesamt ist Helwig/Otto „Arzneimittel“ ein Handbuch, das nicht nur für Apotheker obligat ist, sondern auch jedem klinisch tätigen Arzt sehr empfohlen werden kann.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Dr. med. O. Kastrup,
Essen

Immuntherapie von Infektionen

Hartmut Lode und Ralf Stahlmann, Berlin*

Die derzeit verfügbare antiinfektive Therapie beruht überwiegend auf einem Erreger-zentrierten Ansatz in der mikrobiellen Pathogenese der Infektion und zielt deshalb ausschließlich auf die Hemmung des mikrobiellen Wachstums. Zunehmend gibt es allerdings Erreger, die nicht mehr antibiotisch erfasst werden können, oder aber die immunologische Situation des befallenen Wirtsorganismus ist nicht in der Lage, zusammen mit der antibiotischen Therapie den Erreger zu beseitigen. Eine Immuntherapie mit sehr unterschiedlichen Ansätzen stellt ebenfalls eine Art antimikrobielle Behandlung dar, da sie die immunologische Abwehr des Wirtes stimuliert. Erregerspezifische und nicht-erregerspezifische, immunologisch basierte Behandlungsformen sind heute verfügbar. Diese immunologischen therapeutischen Ansätze werden zurzeit intensiv weiterentwickelt und klinisch überprüft. Sie werden in der Zukunft einen wesentlichen Beitrag in der Behandlung immungestörter Patienten mit resistenten Infektionserregern leisten.

Arzneimitteltherapie 2005;23:398–400.

Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts waren Infektionserkrankungen die führende Ursache für Morbidität und Letalität der Bevölkerung. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts und insbesondere seit der Entwicklung der Sulfonamide und Penicilline in der Mitte des 20. Jahrhunderts schienen die Infektionskrankheiten besiegt zu sein. In den letzten 30 Jahren wurde aber deutlich, dass dieses eine vergebliche Hoffnung war, da neue Infektionserreger wie HIV oder das SARS-Corona-Virus für immense medizinische Probleme sorgen. Darüber hinaus ist es weltweit zu einer bedrohlichen Resistenzentwicklung von häufigen bakteriellen Erregern gekommen und weiterhin haben sich Erreger vermehrt, die bei einer gestörten Wirtsimmunität Infektionen verursachen, für die es keine Behandlungsmöglichkeiten gibt. Im Bereich der intensivmedizinischen Infektionen treten zunehmend gramnegative Erreger auf, die polyresistent sind und gegen die überhaupt keine Antibiotika mehr verfügbar sind [1]. Diese Fakten haben zu sehr unterschiedlichen Überlegungen zur Über-

windung dieser Situation geführt, worunter auch die Rückbesinnung auf die schon vor mehr als 100 Jahren inaugurierte Serumtherapie gehört.

Serumtherapie

Behring und Kitasato entwickelten erstmals 1890 die Serumtherapie der Diphtherie, die bei nichtimmunen Tieren oder Menschen sowohl in der Prävention wie auch in der Therapie zu einer antitoxischen Immunität führt. Die Serumtherapie wurde nicht nur bei der Diphtherie sondern auch beim Tetanus mit Erfolg eingesetzt. Es wurde aber schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts deutlich, dass die Serumtherapie gegen Pneumokokken, Meningokokken und Streptokokken nicht sehr erfolgreich war, da bei diesen Erregern weniger die Toxinneutralisation entscheidend ist, sondern dass es bei derartigen Erregern auf eine Antikörperreaktion mit direktem bakterizidem Effekt mittels Opsonisation sowie einer Stimulation der Komplementaktivierung und anderer Immunmechanismen ankommt.

Allerdings konnte in New York City zwischen 1920 und 1940 zumindest bei der Typ-I-Pneumokokken-Pneumonie mit der Serumtherapie die Letalität von 20 % auf 5 % gesenkt werden, soweit die Behandlung innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik begonnen wurde. Die Serumtherapie wurde mit Erfolg auch für andere bakterielle Infektionen eingesetzt, wie Haemophilus-influenzae-Typ-B-Meningitis, Shigellose, Anthrax, Erysipel, Pertussis, Clostridien-Infektionen, Tulärämie und Bruzellose. Der Einsatz dieser Therapie bei Staphylokokken-, Salmonellen- oder Mycobacterium-tu-

**Erstpublikation in Zeitschrift für Chemotherapie 2005;26:1–3.*

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Pneumologie I, Department Lungenklinik Heckeshorn, Zentralklinik Emil-von-Behring, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin, E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Garystr. 5, 14195 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de

berculosis-Infektionen war hingegen enttäuschend.

Werden die Ergebnisse der historischen Serumtherapie zusammenfassend analysiert, so kann Folgendes festgestellt werden:

- Die Serumtherapie allein – oder auch in Kombination – war bei zahlreichen Infektionserregern erfolgreich mit Verminderung der Morbidität und Letalität, insbesondere bei Toxin-produzierenden Erregern aber auch bei Erregern mit unterschiedlichen Virulenzmechanismen.
- Die Serumtherapie ist eine Typen- und/oder Erreger-spezifische Intervention, die eine exakte mikrobiologische Diagnose erfordert, bevor eine erfolgreiche Therapie begonnen werden kann.
- Die Serumtherapie muss zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion erfolgen, um maximal wirksam zu werden.
- Der Erfolg der Therapie ist offensichtlich abhängig von einer adäquaten Dosierung des Serums.
- Die Gabe von heterologem Serum kann mit einer erheblichen toxischen Reaktion verbunden sein.

Strategien zur Unterstützung der Wirtsabwehr

Die Beobachtung in den letzten Jahren, dass patientenbezogene Faktoren und andere nicht mikrobielle Parameter die Invasivität und den Ablauf einer Infektion beträchtlich beeinflussen, hat die bisherige pathogenetische Zentrierung auf ausschließlich den Erreger sehr in Frage gestellt. Da die Erreger-orientierten therapeutischen Ansätze zunehmend unbrauchbar sind, muss eine Erreger-spezifische Unterstützung der immunologischen Reaktion des Wirtes vermehrt angestrebt werden.

Antikörpertherapie

Immunglobuline (Ig) zur intravenösen und intramuskulären Gabe werden aus einem Plasmapool von gesunden Spendern hergestellt. Meist bestehen diese Seren aus intaktem IgG und enthalten

zusätzlich natürliche Autoantikörper, Zytokinantikörper, lösliche CD4-, CD8- und HLA-Moleküle sowie bestimmte Zytokine. Das Problem dieser Immunglobulin-Seren und auch von Hyperimmunglobulin-Präparationen besteht darin, dass sie *polyklonale Antikörper* enthalten und *sehr heterogen* zusammengesetzt sind. Eine sinnvolle Weiterentwicklung war daher die Herstellung von *monoklonalen Antikörpern*, die epitopspezifisch homogene und reproduzierbare Reagenzien darstellen. Therapeutisch werden Immunglobuline bei HIV-infizierten Kindern eingesetzt, um bakterielle respiratorische Infektionen zu vermindern. Auch bei Kindern ohne erfolgreiche Immunantwort auf Polysaccharid-Vakzine gegenüber bekapselten Erregern waren polyklonale Immunglobulin-Chargen effektiv in der Prävention von invasiven und lokalisierten Pneumokokken- und Haemophilus-influenzae-Typ-B-Infektionen. IgM- und IgA-angereicherte Immunglobulin-Chargen wurden erfolgreich in der Prophylaxe von schweren postoperativen Infektionen angewandt.

Ein RSV-Hyperimmunglobulin ist wirksam in der Prävention von RSV-Erkrankungen bei Risikokindern [2]; ein entsprechender monoklonaler Antikörper (Palivizumab – Synagis®) erwies sich bei der gleichen Indikation als noch wirksamer als das Hyperimmunglobulin. Dieser Antikörper wird bei Erwachsenen prophylaktisch bei der Stammzelltransplantation eingesetzt [3].

Immunglobuline können weiterhin auch antitoxisch wirkende Antikörper enthalten und werden daher zur Neutralisation von toxischen Superantigenen empfohlen, wie beispielsweise beim Staphylokokken-induzierten und auch beim Streptokokken-bedingten toxischen Schocksyndrom. Spezifische Hyperimmunglobuline sind im Routineeinsatz bei der Postexpositionsprophylaxe gegen Tetanus, Rabies, Hepatitis B und Windpocken bei Risikopatienten. Intramuskuläres Immunglobulin wird bei der Postexpositionsprophylaxe der Hepatitis A und den Masern auch bei nicht-immunen Personen empfohlen.

Probleme der Antikörper-basierten Infektionstherapie sind die Notwendigkeit der parenteralen Gabe, das Risiko von Hypersensitivitätsreaktionen und Immunkomplex-vermittelte Komplikationen. Darüber hinaus sind auch die *Kosten* einer Antikörpertherapie zurzeit sehr hoch und ihr Einsatz sollte möglichst Erreger-gezielt erfolgen. In Zukunft könnten „Cocktails“ aus multiplen monoklonalen Antikörpern zur Neutralisierung von unterschiedlichen Zielmolekülen eine weitere wirksame Therapie darstellen.

Therapeutische Vakzination

Die therapeutische Vakzination in Form einer Erreger-spezifischen Immuntherapie hat in der Medizin eine lange Tradition, die insbesondere von Pasteur 1885 mit der Einführung der Rabies-Vakzine begonnen wurde. Durch die Einführung der antimikrobiellen Chemotherapie wurde die weitere Entwicklung dieses Gebietes sehr vernachlässigt. In den letzten Jahren wurden jedoch erhebliche Anstrengungen unternommen, um auf diesem Gebiet erneut zu wissenschaftlichen Fortschritten zu gelangen (**Abb. 1**).

Erkrankungen mit teilweise sehr eindrücklichen Ergebnissen waren Lepra, kutane Leishmaniasis, Herpes-simplex-Virusinfektion und Hepatitis B. Bei HIV-Infektionen werden therapeutische Impfstoffe zurzeit intensiv untersucht. Kritisch muss allerdings zum jetzigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass noch keine praktisch verwertbare therapeutische Vakzine verfügbar ist. In naher Zukunft könnten DNS-Vakzinen mit der Induktion von starken und lang dauernden zellulären Immunreaktionen eine bedeutsame Position einnehmen.

Immunmodulatoren

Immunmodulatoren sind üblicherweise biologische oder nicht-biologische Substanzen, die entweder eine spezifische Immunfunktion verändern oder regulatorische Komponenten des Immunsystems beeinflussen. Prinzipiell können Immunmodulatoren differenziert wer-

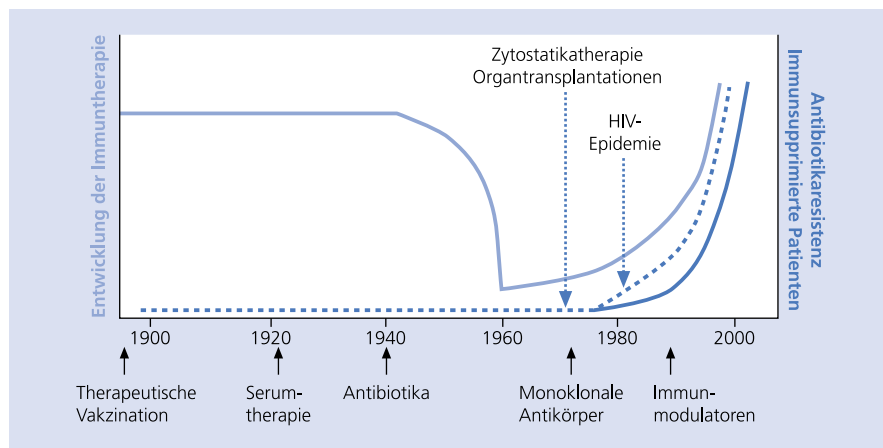


Abb. 1. Historisch gesehen, bestanden die ersten Ansätze zur Therapie von Infektionskrankheiten in der Beeinflussung des Immunsystems. Sie lassen sich mit den Stichworten „Therapeutische Vakzination“ und „Serumtherapie“ beschreiben. Mit der Entdeckung des Penicillins und dem Beginn der „Antibiotika-Ära“ ließ das Interesse an immunologisch fundierten Therapieansätzen erheblich nach (hellblaue Linie). In den vergangenen zwei bis drei Jahrzehnten haben diese Ansätze jedoch erneut eine verstärkte Beachtung gefunden, da erstens die Erreger in zunehmendem Maße Resistenz gegen die vorhandenen Antibiotika zeigen (durchgehende dunkelblaue Linie) und zweitens immunsupprimierte Patienten immer häufiger vorkommen (durchgezogene Linie).

den in solche mit immunologischen Ersatzfunktionen oder mit stimulierenden Funktionen. Immunmodulatoren sind nicht Erreger-spezifisch aber sie können die immunologische Wirtsreaktion auf einen relevanten Erreger stimulieren oder eine überschießende Immunaktivierung vermindern [4].

Zu den immunstimulierenden Präparaten gehören die Zytokine, wie beispielsweise die koloniestimulierenden

Faktoren *M-CSF*, *G-CSF*, *GM-CSF* und Interleukin 3. Zahlreiche Studien haben demonstriert, dass der Einsatz von G- und GM-CSF die Inzidenz von Infektionsperioden bei neutropenischen Patienten eindeutig vermindern kann. Ungeklärt ist allerdings, ob diese Substanzen auch die Morbidität und Letalität von manifesten Infektionserkrankungen signifikant reduzieren können.

Interferone verfügen über eine direkte antivirale und breite immunmodulatorische Aktivität.

Interferon alfa (Roferon®, Intron®) wird heute erfolgreich allein oder in Kombination mit Lamivudin (Zeffix®) bei der Hepatitis B eingesetzt. Auch bei der Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin (Rebetol®) gilt Interferon alfa heute als Standardtherapie.

Interferon gamma (Imukin®) wird erfolgreich als antiinfektive Prophylaxe bei Kindern mit chronischer Granulomatose angewandt. Dieses Interferon wird auch empirisch bei therapieresistenten Erkrankungen von kutaner und viszeraler Leishmaniasis, Lepra und mykobakteriellen Infektionen eingesetzt.

Die *Interleukine* IL-2, IL-10 und IL-12 werden derzeit bei unterschiedlichen Indikationen mit vorwiegend zellulärem Immundefekt (HIV, mykobakterielle und mykotische Infektionen) bezüglich ihrer immunmodulatorischen Wirkung intensiv untersucht.

Literatur

Unter www.zct-berlin.de

Klinische Studien

Metastasiertes Mammakarzinom

Docetaxel versus Paclitaxel

Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verlängerte Docetaxel im direkten Vergleich mit Paclitaxel das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Tumorprogression. Beides waren sekundäre Endpunkte der Tax-311-Studie, einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie mit 449 Patientinnen. Anlässlich der Publikation der Studie im Journal of Clinical Oncology wurden die Daten auf einer von sanofi-aventis veranstalteten Pressekonferenz diskutiert.

Taxane haben sich in der Behandlung des Mammakarzinoms etabliert. Sowohl für Paclitaxel (z. B. Taxol®) als auch für Docetaxel (Taxotere®) liegen Daten aus klinischen Studien vor, die bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Wirksamkeit zeigten. In der Tax-311-Studie wurden beide Taxane direkt miteinander verglichen. In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden 449 Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in 53 Behandlungszentren in den USA und Kanada aufgenommen. Einschlusskriterien waren ein metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom und eine Anthracyclin-Vortherapie, entweder als First-Line-Therapie oder als adjuvante, präoperative Behandlung mit

Rezidiv innerhalb von 12 Monaten. Ferner durften die Patientinnen bisher nicht mit Taxanen behandelt worden sein und keine Neuropathie Grad 2 aufweisen. Randomisiert erhielten sie alle drei Wochen Docetaxel 100 mg/m² oder Paclitaxel 175 mg/m². Die Therapie wurde bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch fortgeführt. Die Patientinnen erhielten prophylaktisch keine Wachstumsfaktoren oder Antibiotika. Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen auf die Behandlung und die Verträglichkeit. Sekundäre Endpunkte waren Ansprechdauer, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben und Lebensqualität. Zwischen Oktober 1994 und Oktober 2001 wurden 449 Frauen in die Studie eingeschlossen, und zwar 225 in den

Tax-311-Studie

- + Direkter Vergleich Docetaxel gegen Paclitaxel
- + Mit 449 Frauen eine relativ umfangreiche Studie
- + Docetaxel wirkt besser auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben
- + Weniger Primärversager mit Docetaxel
- Primärer Endpunkt Ansprechen nicht signifikant unterschiedlich
- Primärer Endpunkt Toxizität schlechter mit Docetaxel
- ! Lange Rekrutierungsphase, keine prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren und Antibiotika

Docetaxel-Arm und 224 in den Paclitaxel-Arm. Für die Wirksamkeitsparameter waren in der Docetaxel-Gruppe 189 Frauen und in der Paclitaxel-Gruppe 205 Frauen auswertbar. Das Lebensalter lag zwischen 22 und 93 Jahren, die Studie erfasste also nahezu alle Altersgruppen. 94 % litten unter metastasiertem Mammakarzinom. Es handelte sich um prognostisch ungünstige Fälle. 60 % der Patienten erhielten das Taxan als Second-Line-Therapie.

Im Median hatten die Frauen in der Docetaxel-Gruppe mehr Therapiezyklen (6 Zyklen) erhalten als in der Paclitaxel-Gruppe (4 Zyklen). Durchschnittlich erhielten sie pro Zyklus 95 mg/m² Docetaxel oder 173 mg/m² Paclitaxel.

Tabelle 1 zeigt Ergebnisse des primären und der sekundären Endpunkte. Die Gesamtansprechrate, also der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit, unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, wenngleich die Ansprechrate in der Docetaxel-Gruppe tendenziell besser war als in der Paclitaxel-Gruppe. Bemerkenswert ist allerdings, dass eine primäre Progression bei 12 % weniger Patientinnen in der Docetaxel-Gruppe als in der Paclitaxel-Gruppe beobachtet

Tab. 1. Ergebnisse der TAX-311-Studie (Intention-to-treat-Analyse)

	Docetaxel (n=225) Patienten		Paclitaxel (n=224) Patienten		p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	
Ansprechen					
Gesamtansprechrate (CR + PR)	72	32,0	56	25,0	0,1
Komplettes Ansprechen (CR)	5	2,2	12	5,4	
Partielles Ansprechen (PR)	67	29,8	44	19,6	
Stabile Erkrankung	86	38,2	89	39,7	
Progression	40	17,8	68	30,4	
Nicht auswertbar	27	12,0	11	4,9	
Dauer	[Monate]		[Monate]		
Dauer des Ansprechens	7,5		4,6		0,01
Zeit bis zur Progression	5,7		3,6		0,001
Medianes Überleben	15,4		12,7		0,03

tet wurde (16,9 vs. 29%). Die mediane Dauer des Ansprechens sowie die mediane Zeit bis zur Progression unterschied sich in den beiden Gruppen signifikant. Ebenfalls signifikant besser war die Gesamtüberlebenszeit und das progressionsfreie Überleben. Nach einem Jahr lebten in der Docetaxel-Gruppe noch 60 % der Frauen, in der Paclitaxel-Gruppe noch 51 % ($p=0,096$), nach zwei Jahren betrugen die Überlebensraten 33 und 22 % ($p=0,009$).

In der Docetaxel-Gruppe traten signifikant mehr Nebenwirkungen auf, vor allem Grad-3/4-Neutropenie und febrile

Neutropenie sowie bei den nicht-hämato-logischen Toxizitäten Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis, Asthenie und Infektionen sowie periphere Ödeme. In der Lebensqualität zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Fazit

Die von Aventis-Pharma unterstützte Tax-311-Studie ergab also, dass eine Behandlung von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs mit Docetaxel einer Behandlung mit Paclitaxel in einigen sekundären Endpunkten der Studie überlegen ist. Die primären

Endpunkte allerdings ergaben keine Überlegenheit bzw. in der Toxizität eine Unterlegenheit von Docetaxel.

Quellen

Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 5542–51.

Priv.-Doz. Dr. Jens Huober, Pressekonferenz „Tax 311 – Klarer Überlebensvorteil mit Taxotere® im Vergleich zu Taxol®“, Berlin, 31. August 2005, veranstaltet von sanofi-aventis.

sh

Norwegische Vitamin-Studie

Folsäure und B-Vitamine zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wirkungslos

Eine Senkung der Plasma-Homocystein-Spiegel um 28 % verringert nicht das Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall bei Patienten, die schon einen Infarkt erlitten haben. Die Gabe von B-Vitaminen kann im Gegenteil das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöhen, Folsäure allein erhöht möglicherweise das Krebsrisiko. Dies ergab die norwegische Vitaminstudie (NORVIT) mit insgesamt 3 749 Patienten.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass der Plasma-Homocystein-Spiegel ein deutlicher und unabhängiger Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen Herzinfarkt und Schlaganfall und einer zu geringen Zufuhr von Vitamin B₆ (Pyridoxin) hergestellt werden. Erhöhte Homocystein-Spiegel können relativ gut durch eine Behandlung mit Pyridoxin und Folsäure gesenkt werden, allerdings war bislang unbekannt, ob hierdurch auch das Risiko eines Herzinfarkts verringert wird. Dies sollte nun in der NORVIT-Studie (Norwegian vitamin trial) untersucht werden, die von folgenden Hypothesen ausging:

- Eine Behandlung mit Folsäure senkt die Inzidenz von Herzinfarkt und Schlaganfall um 20 %
- Eine Behandlung mit Vitamin B₆ senkt die Inzidenz von Herzinfarkt und Schlaganfall um 20 %

In die randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte Studie wurden 3 749 Patienten zwischen 30 und 84 Jahren aufgenommen, die innerhalb der vorangegangenen sieben Tage einen Herzinfarkt erlitten hatten. Ausschlusskriterien waren eine laufende Therapie mit B-Vitaminen, andere lebensbedrohliche Erkrankungen und erwartete schlechte Compliance. Die Studie wurde durch das norwegische Research Council und andere Nicht-Profit-Institutionen finanziert. Die 3 749 Patienten im Durchschnittsalter von 64 Jahren (74 % Männer) wurden im 2x2 Factorial Design in vier Gruppen randomisiert:

- Folsäure (0,8 mg/Tag) plus Vitamin B₆ (40 mg/Tag) (n=937)
- Folsäure allein (n=935)
- Vitamin B₆ allein (n=934)
- Placebo (n=943)

Primärer Endpunkt war die Kombination aus nichttödlichem und tödlichem Herzinfarkt inklusive plötzlichem Herztod und nichttödlichem und tödlichem Schlaganfall. *Sekundäre Endpunkte* waren die Einzelendpunkte des primären Endpunkts, die Gesamtsterblichkeit, die Zahl kardiovaskulärer Interventionen und Bypass-Operationen und die Hospitalisierungen aufgrund einer instabilen Angina pectoris.

Der *Plasma-Homocystein-Spiegel sank* nach zwei Monaten in den Gruppen, die Folsäure nahmen, deutlich um 28 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe und im Vergleich zur Gruppe, die nur Vitamin B₆ nahm. Die *Plasma-Folat-Spiegel stiegen* in den Folsäure-Gruppen um das 6- bis 7fache.

Wie **Tabelle 1** zeigt, war der primäre Endpunkt in der Folsäure-plus-Vitamin-B₆-Gruppe signifikant häufiger als in den anderen drei Gruppen. Die Ereignisraten der einzelnen Komponenten des primären Endpunkts waren eben-

Tab. 1. Ereignisraten pro 1000 Personenjahre in der NORVIT-Studie

	Folsäure plus Vitamin B ₆	Folsäure	Vitamin B ₆	Placebo
Primärer Endpunkt	81,6	66,9	70,1	67,2
Herzinfarkt	73,0	57,5	64,0	59,2
Gesamtsterblichkeit	37,5	28,7	33,4	31,7
Krebserkrankung	12,0	11,9	8,0	9,0

falls höher. In beiden Folsäure-Gruppen wurden mehr Krebserkrankungen gesehen, der Unterschied war aber nicht signifikant.

Das Risiko für einen Herzinfarkt plus Schlaganfall, einen Herzinfarkt, Tod und Krebserkrankung war in den Folsäure- und in den Vitamin-B₆-Gruppen höher als in der Kontroll-Gruppe. Das Krebsri-

siko war in den Folsäure-Gruppen höher als in den Kontroll-Gruppen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Spiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen konnte damit nicht nachgewiesen werden. Nach den Daten der NORVIT-Studie können damit Vitamin B₆ und

Folsäure zur Sekundärprophylaxe nach Infarkt nicht empfohlen werden.

Quelle

Bonaa KH. NORVIT: Randomised trial of homocysteine-lowering with B-vitamins for secondary prevention of cardiovascular disease after acute myocardial infarction. ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005.

sh

SOFA-Studie

Omega-3-Fettsäuren verhindern lebensbedrohliche Arrhythmien nicht

Fischöl-Kapseln bis zu 12 Monate eingenommen verringern bei Patienten mit Herzschrittmacher die Häufigkeit lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien nicht. Ein etwas günstigerer, jedoch nicht signifikanter Trend zeigte sich für Patienten, die früher einen Herzinfarkt erlitten hatten. Es gab keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen des Fischöls.

Hauptsächliche Quellen für Omega-3-Fettsäuren sind Pflanzen (Alpha-Linolensäure) und fetter Fisch (Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure). Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass ein hoher Fischkonsum vor tödlichen Koronarerkrankungen schützen kann. Die offene GISSI-Studie hatte gezeigt, dass Patienten nach Herzinfarkt seltener an plötzlichem Herztod starben, wenn sie Omega-3-Fettsäuren einnahmen. In der SOFA-Studie (Study on omega-3 fatty acid and ventricular arrhythmia) sollte nun bei Patienten mit einem *Herzschrittmacher* untersucht werden, ob eine zwölfmonatige Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen (wiederholten spontanen ventrikulären Tachykardien) und die Gesamtsterblichkeit verändert. In 26 Zentren in Europa wurden 546 Patienten mit einem Herzschrittmacher in die Studie aufgenommen, die parallel, doppelblind und randomisiert durchgeführt wurde. Sie erhielten pro Tag 2 g Fischöl (n=273), dies entspricht 900 mg Omega-3-Fettsäuren oder etwa drei bis vier Fischmahlzeiten pro Woche. Die Placebo-Gruppe (n=273) wurde mit Sonnen-

blumenöl behandelt. Die eingeschlossenen Patienten mussten mindestens eine ventrikuläre Tachykardie oder schwere ventrikuläre Rhythmusstörung während des letzten Jahres gehabt haben. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem Schrittmacher zur Primärprävention, Patienten die regelmäßig Fisch zu sich nahmen, und Patienten, die Omega-3-Fettsäuren während der letzten drei Monate eingenommen hatten. Primärer Endpunkt war die Registrierung von anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder ventrikulären Fibrillationen durch den Schrittmacher sowie die Gesamtsterblichkeit. Das Durchschnittsalter der Patienten lag knapp über 60 Jahre, die mittlere Auswurfraction betrug 37 %. Die Patienten erhielten die Fischöl-Kapseln zusätzlich zu einer antiarrhythmischen und kardiovaskulären Medikation.

Nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt bei 30 % der Patienten der Fischöl-Gruppe und bei 33 % der Patienten der Placebo-Gruppe aufgetreten, es bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,24) zwischen den Gruppen. Etwas deutlicher war der Unterschied bei den 342 Patienten, die bereits einen

Herzinfarkt durchgemacht hatten. Hier wurde der primäre Endpunkt bei 28 % der Patienten in der Fischöl-Gruppe und bei 35 % der Patienten in der Placebo-Gruppe registriert, der Unterschied war mit p=0,09 aber ebenfalls nicht signifikant. Es wurden darüber hinaus keine Hinweise dafür gefunden, dass Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Fischöl ausgelöst wurden.

Da in der offenen GISSI-Studie eine antiarrhythmische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten nach Herzinfarkt nachgewiesen werden konnte, wurde diskutiert, ob die Patienten-Gruppe in der SOFA-Studie mit einem Herzschrittmacher möglicherweise für die Untersuchung dieser Fragestellung *zu speziell* war. Um den Nutzen von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten nach Herzinfarkt festlegen zu können, sind deshalb weitere Untersuchungen erforderlich.

Quelle

Brouwer IA. SOFA: Study on omega-3 fatty acid and ventricular arrhythmia. ESC 2005, Stockholm, 5. September 2005

sh

Die Arzneimitteltherapie im Internet:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Intrakranielle Stenosen

Orale Antikoagulation oder Acetylsalicylsäure?

Hoch dosierte Acetylsalicylsäure und orale Antikoagulation mit Warfarin unterscheiden sich nicht in der Wirksamkeit – der Verhinderung ischämischer Ereignisse – bei Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen. Warfarin führt allerdings zu einer deutlich höheren Rate an Blutungskomplikationen.

Bei Patienten mit generalisierter Atherosklerose finden sich häufig nicht nur extrakranielle, sondern auch intrakranielle hämodynamisch relevante Stenosen als Ursache von Schlaganfällen. Insgesamt haben diese Patienten eine schlechte Prognose. Obwohl durch Studien nicht belegt, wurden bisher die meisten dieser Patienten mit oralen Antikoagulantien (z. B. Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon – z. B. Marcumar® – oder Warfarin – z. B. Coumadin®) behandelt. Die Ergebnisse einer kleinen Beobachtungsstudie hatten nahe gelegt, dass eine orale Antikoagulation wahrscheinlich wirksamer ist als die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®). Eine große Vergleichsstudie mit oralen Antikoagulantien und Thrombozytenfunktionshemmern gab es bisher nicht.

In eine solche aktuelle randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie wurden 569 Patienten mit einer angiographisch nachgewiesenen intrakraniellen Stenose mit einem Stenosegrad von >50 % eingeschlossen. 60 % der Patienten hatten einen Schlaganfall und 40 % eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 Jahre, 62 % der Patienten waren männlich. Das Risikoprofil zeigte einen hohen Anteil von Patienten mit Hypertonie (84 %) und mit Diabetes mellitus (37 %). Die Stenose lag in abnehmender Reihenfolge in der A. cerebri media, im intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna, in der A. vertebralis oder der A. basilaris.

Die Patienten wurden in dieser Studie entweder mit Warfarin (n=289) mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0 behandelt oder erhielten 1 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag (n=280).

Der primäre Endpunkt waren *ischämische Schlaganfälle, zerebrale Blutungen oder vaskulärer Tod*.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, *signifikant mehr zerebrale Blutungen* auftraten.

Bezogen auf den *primären Endpunkt* ergaben sich 62 Ereignisse in der ASS-Gruppe und 63 in der Warfarin-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch *nicht signifikant*. Für ischämische Insulte im Versorgungsgebiet der stenosierten Arterien ergaben sich ebenfalls *keine Unterschiede*. Die Sterblichkeit war mit 4,3 % in der ASS-Gruppe geringer als in der Warfarin-Gruppe mit 9,7 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Schwere Blutungskomplikationen traten bei 3,2 % der Patienten in der ASS-Gruppe auf verglichen mit 8,3 % in der Warfarin-Gruppe: In absoluten Zahlen waren dies 9 und 24 Fälle.

Kommentar

Die hier durchgeführte Studie ist sehr wichtig, da zum ersten Mal ein orales Antikoagulans und ein Thrombozytenfunktionshemmer direkt verglichen wurden. Die Ergebnisse belegen, dass bei identischer

Wirksamkeit die orale Antikoagulation zu einer signifikanten Erhöhung schwerwiegender Blutungskomplikationen führt. Ungewöhnlich war die Wahl der hohen Dosis von Acetylsalicylsäure. Dies mag auch erklären, warum 16 % der Patienten in dieser Gruppe die Einnahme der Medikation abbrachen.

Die Ergebnisse belegen allerdings auch ein pathophysiologisches Konzept: Nicht nachvollziehbar war bislang, warum bei atherosklerotischen Stenosen und potenzieller Plaqueruptur eine Antikoagulation besser wirksam sein sollte als die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers.

Eine ganze Reihe von Fragen bleibt jedoch noch offen. So ist beispielsweise nicht geklärt, ob auch eine niedrige Dosis von Acetylsalicylsäure wirksam wäre und ob eine Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure plus Dipyridamol (Aggrenox®) oder Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel (Iscover® und Plavix®) besser wirksam wären als eine Acetylsalicylsäure-Monotherapie.

Quelle

Chimowitz MI, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005;352:1305–16.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Glucocorticoide

Knochenschwund nach intravenöser Stoßbehandlung mit Methylprednisolon

Nach intravenösen Stoßtherapien mit Methylprednisolon ließ sich ein signifikanter Knochenschwund an Oberschenkelhals, Hüfte und Wirbelsäule beobachten. Durch zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten oder Estrogenen könnten diesen Nebenwirkungen vorgebeugt werden.

Patienten mit *schweren Formen rheumatischer Erkrankungen* wie systemischem Lupus erythematoses, primären Vaskulitisreaktionen oder rheumatoider Arthritis werden häufig immunsuppressiv mit Methylprednisolon (z. B. Urbason® solu-

bile) behandelt, das stoßweise intravenös verabreicht wird. Obwohl bekannt ist, dass Glucocorticoide *Osteoporose* hervorrufen können, wurde bislang dem möglichen Einfluss einer Methylprednisolon-Therapie auf die Knochenmasse

wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Es wurde allgemein angenommen, dass eine kurze Stoßbehandlung mit Methylprednisolon keine Langzeitveränderungen der Knochendichte zur Folge hat. Ziel einer prospektiven Beobachtungsstudie war es deshalb, das Ausmaß des Knochenschwunds an Wirbelsäule und Hüfte bei Patienten, die nach einem standardisierten Protokoll stoßweise intravenös mit Methylprednisolon behandelt wurden, genauer zu untersuchen. Weiterhin wurde nach Zusammenhängen zwischen Veränderungen in der Knochendichte zu Studienbeginn und in der Nachbeobachtungsphase gesucht. Probanden waren 38 Personen, darunter 30 Frauen (79 %), bei denen zwischen Juni 1998 und Oktober 2001 wegen verschiedener systemischer rheumatischer Erkrankungen eine intravenöse Stoßtherapie mit Methylprednisolon eingeleitet wurde. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 48,4 Jahre, die Krankheitsdauer im Mittel 3,2 Jahre. Zu Studienbeginn sowie nach 6 Monaten wurde die Knochendichte von Hüfte und Lendenwirbelsäule bestimmt. Wäh-

rend der Studie erhielten die Probanden eine mittlere kumulative Dosis von 3,0 g Methylprednisolon, die in durchschnittlich 5,7 Stößen über im Median 5,7 Monate intravenös verabreicht wurde. Zusätzlich wurden teilweise noch weitere Medikamente eingesetzt, wodurch sich folgende drei Studien-Gruppen ergaben:

- Cyclophosphamid bei 34 Patienten (89 %)
- Orale Glucocorticoide bei 20 Patienten (53 %)
- Bisphosphonate oder Estrogene bei 8 Patienten (21 %)

Diese drei Gruppen unterschieden sich in ihren demographischen Daten nicht statistisch signifikant.

In den Subgruppen, die mit *Bisphosphonaten* oder *Estrogenen* behandelt wurden, konnte eine *Zunahme* der durchschnittlichen Knochendichte beobachtet werden, um 1,6 % im Oberschenkelhals, um 3,2 % in der Hüfte und um 4,5 % in der Lendenwirbelsäule. Dagegen verringerte sich bei allen Probanden, die weder Bisphosphonate noch Estrogene einnahmen, die Knochendichte an al-

len gemessenen Stellen. Überraschenderweise unterschieden sich die Werte von Patienten mit oder ohne zusätzliche orale Prednisolon-Gabe nicht wesentlich (Oberschenkelhals –4,4 %, Hüfte –1,9 %, Lendenwirbelsäule –2,6 % unter oralen Glucocorticoiden verglichen mit Oberschenkelhals –1,7 %, Hüfte –1,9 % und Lendenwirbelsäule –2,6 % ohne orale Glucocorticoide).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass eine intravenöse Stoßbehandlung mit Methylprednisolon zu einem *Knochenschwund* führt. Präventionsmaßnahmen durch Gabe von Bisphosphonaten oder Estrogenen sollten deshalb insbesondere bei Patienten mit einer geringen Knochendichte, einer hohen Krankheitsaktivität oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose in Betracht gezogen werden.

Quelle

Haugeberg G, et al. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 940–4.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Interaktionen

Arzneimittelinteraktionen

Ketoconazol erhöht Everolimus-Plasmaspiegel

Wegen ausgeprägter pharmakokinetischer Interaktionen sollte Ketoconazol nicht zusätzlich zu dem Immunsuppressivum Everolimus gegeben werden, so die Empfehlung nach einer Interaktionsstudie. Die maximale Plasmakonzentration erhöhte sich bei einer Kombination um fast das 4fache, die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um das 15fache.

Das immunsuppressiv wirkende Makrolid-Lacton Everolimus (Certican®) wird zur Verhinderung der akuten Abstoßungsreaktion nach Nieren- und Herztransplantationen eingesetzt. Die Dosierung im Rahmen eines immunsuppressiven Therapieregimes wird durch therapeutisches Drug-Monitoring eingestellt. Everolimus wird hauptsäch-

lich über CYP3A metabolisiert und ist Substrat für P-Glykoprotein. Da transplantierte Patienten für Pilzinfektionen anfällig sind, werden sie häufig mit Imidazol-Antimykotika wie Itraconazol und Ketoconazol behandelt. Wegen des Interaktionspotenzials wurde ihr Einsatz in den für die Zulassung von Everolimus relevanten Studien ausgeschlossen.

Das systemisch verwendbare Azol-Antimykotikum Ketoconazol (Nizoral®) inhibiert P-Glykoprotein. Weiterhin ist Ketoconazol ein starker Inhibitor von CYP3A und wird so in Interaktionsstudien als Prototyp für Arzneistoffe verwendet, die stark über diese Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden. In einer Cross-over-Studie sollte nun das Ausmaß der Interaktion bestimmt werden: 13 gesunde Probanden erhielten

- an Tag 1 einmalig 2 mg Everolimus,
- danach von Tag 10 bis 17 je 200 mg Ketoconazol zweimal täglich
- sowie an Tag 13 eine weitere, reduzierte Dosis von 1 mg Everolimus.

Als primäre Studienendpunkte wurden die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) verglichen.

Tab. 1. Pharmakokinetik von Everolimus allein und in Kombination mit dem Antimykotikum Ketoconazol

	Everolimus	Everolimus plus Ketoconazol
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, $t_{\max}$ [h]	1,0 (0,5–1,0)	1,0 (0,5–1,5)
Maximale Plasmakonzentration, $C_{\max}$ [ng/ml]	15 ± 4	59 ± 13
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC [ng x h/ml]	90 ± 23	1 324 ± 232
Clearance, Cl/F [l/h]	23,8 ± 7,4	1,6 ± 0,3
Eliminationshalbwertszeit, $t_{1/2}$ [h]	30 ± 4	56 ± 5

Angaben sind Mittelwert plus Standardabweichung (Ausnahme $t_{\max}$: Median), alle Parameter waren zwischen den beiden Behandlungen signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$, Ausnahme $t_{\max}$)

Eine Frau wurde während der Therapie schwanger, die übrigen 12 Probanden beendeten die Studie.

Während der gleichzeitigen Gabe von Ketoconazol stieg die maximale Plasmakonzentration von Everolimus im Mittel um das 3,9fache (90%-Konfidenzintervall [90%-KI] 3,4- bis 4,6fach)

verglichen mit einer Everolimus-Monotherapie (Tab. 1). Die AUC stieg im Mittel um das 15fache (90%-KI 13,6- bis 16,6fach, Maximum 22,5fache Erhöhung) (Tab. 1). Auch die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) verlängerte sich signifikant, und zwar um das 1,9fache (90%-KI 1,8- bis 2,1fach) (Tab. 1).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Bioverfügbarkeit von Everolimus erhöht und die Clearance verringert wird. Bei einer Erhöhung der AUC um das 5fache oder mehr gilt eine Interaktion als stark.

Angesichts der starken Interaktion lautet die Empfehlung, dass Patienten, die mit Everolimus therapiert werden, nach Möglichkeit nicht gleichzeitig Ketoconazol erhalten. Eine ausreichende Dosisreduktion, um die Interaktion auszugleichen, wird für klinisch zu kompliziert gehalten.

Quelle

Kovarik JM, et al. Blood concentrations of everolimus are markedly increased by ketoconazol. J Clin Pharmacol 2005;45:514–8.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Therapiehinweise

Myokardinfarkt

Sekundärprävention mit Omega-3-Säurethylester 90

Patienten nach Myokardinfarkt profitieren von der Einnahme von Omega-3-Fettsäuren in konzentrierter Form als Ethylester zusätzlich zur empfohlenen Standardtherapie in der Sekundärprävention: Die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit und der plötzliche Herztod wurden im Vergleich zur Kontrolle signifikant reduziert. Aktuelle Daten zur erfolgten Zulassung von Omega-3-Säurethylester 90 als Zusatzmedikation in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt wurden auf der Einführungspresskonferenz der Firma Trommsdorff im September 2005 vorgestellt.

Die Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt setzt sich aus zwei wichtigen Komponenten zusammen:

- **Änderung des Lebensstils** (z.B. Ernährungsumstellung, Ausdauertraining und Tabakrauchentwöhnung)
- **Medikamentöse Behandlung**

Die medikamentöse Behandlung basiert auf der Gabe von ACE-Hemmern, Betablockern, Thrombozytenfunktionshemmern (meist Acetylsalicyl-

säure) und CSE-Hemmern. Eine zusätzliche Therapie kann individuell verschieden, je nach Begleiterkrankung erforderlich sein. Für die zusätzliche Therapie wurde nun ein Präparat aus konzentrierten Omega-3-Fettsäuren (Omega-3-Säurethylester 90, Zodin®) in Deutschland als Arzneimittel zugelassen. Omega-3-Säurethylester 90 wird aus Fischöl gewonnen und besteht zu etwa 90 % aus den mit Ethanol ver-

esterten mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (Icosapent-Ethyl) und Docosahexaensäure (Docosahexaen-Ethyl) im Verhältnis von etwa 1,25 : 1.

Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaen- und Docosahexaensäure, die zu etwa 20 bis 30 % in Fischöl enthalten sind, könnten für den in epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesenen protektiven Effekt von häufigen Fischmahlzeiten auf die koronare Herzkrankheit verantwortlich sein. Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus ist noch unklar, möglich sind beispielsweise eine Beeinflussung der Blutgerinnung (verringerte Bildung von Thromboxan A_2), eine Änderung der Zellmembranzusammensetzung sowie eine Senkung der Triglycerid-Plasmaspiegel.

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie (GISSI, Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico) wurde der Einfluss der zusätzlichen Behandlung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-

Tab. 1. Effekte der zusätzlichen Einnahme von Omega-3-Säurenethylester 90 (1 g/Tag) bei Patienten nach Myokardinfarkt [nach GISSI-Prevenzione Investigators, 1999]

	Omega-3-Säuren- ethylester 90, 2836 Patienten [n] (%)	Kontrolle, 2828 Patienten [n] (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenz- intervall)	NNT (Num- ber needed to treat)	p-Wert
Primäre kombinierte Endpunkte					
Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall	356 (12,3)	414 (14,6)	0,85 (0,74–0,98)	43	0,023
Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall	262 (9,2)	322 (11,4)	0,80 (0,68–0,95)	45	0,008
Sekundäre Endpunkte					
Gesamtsterblichkeit	236 (8,3)	293 (10,4)	0,80 (0,67–0,94)	48	<0,01
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	136 (4,8)	193 (6,8)	0,70 (0,56–0,87)	50	<0,001
Herztod	108 (3,8)	165 (5,8)	0,65 (0,51–0,82)	50	<0,001
Koronartod	100 (3,5)	151 (5,3)	0,65 (0,51–0,84)	56	<0,01
Plötzlicher Herztod	55 (1,9)	99 (3,5)	0,55 (0,40–0,76)	63	<0,01
Andere Todesursachen	100 (3,5)	100 (3,5)	0,99 (0,75–1,3)		n. a.
Nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse	140 (5,1)	144 (5,1)	0,96 (0,76–1,21)		n. a.

Fettsäuren und/oder Vitamin E auf die Prognose von Patienten in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt untersucht. In diese Studie wurden 11 324 Patienten, die im Zeitraum bis zu maximal 3 Monaten (im Median 16 Tage) vor der Randomisierung einen Myokardinfarkt erlitten hatten, aufgenommen. Diese Patienten nahmen für 3,5 Jahre folgende Supplementierung zusätzlich zur empfohlenen Standardtherapie, bestehend aus Acetylsalicylsäure (92 %), ACE-Hemmer (46 %), Betablocker (44 %) und CSE-Hemmer (46 %), ein:

- Omega-3-Säurenethylester 90 (1 g, n=2836)
- Vitamin E (300 mg synthetisches α -Tocopherol, n=2830)
- Omega-3-Säurenethylester 90 plus Vitamin E (1 g plus 300 mg, n=2830)
- Keine zusätzliche Therapie (n=2828)

Primäre kombinierte Studienendpunkte waren:

- Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall
- Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall

Sekundäre Endpunkte waren jeweils die einzelnen Ereignisse der primären kombinierten Endpunkte.

Nach 3,5 Jahren war das Risiko für beide primäre kombinierte Endpunkte ver-

glichen mit der Kontroll-Gruppe in der Omega-3-Säurenethylester 90-Gruppe *signifikant geringer*: Das Risiko nahm um 15 bzw. 20 % ab (Tab. 1). Weiterhin zeigte sich unter der zusätzlichen Einnahme von Omega-3-Säurenethylester 90 im Vergleich zur Kontrolle eine *signifikante Reduktion* der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Sterblichkeit, hier insbesondere eine Reduktion des Risikos für den plötzlichen Herztod (Tab. 1).

Die zusätzliche Einnahme von Omega-3-Säurenethylester 90 und/oder Vitamin E wurde gut vertragen: Häufigste unerwünschte Wirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (4,9 und 2,9 %) und Übelkeit (1,4 und 0,4 %).

In späteren Analysen der Studien-Daten konnte weiterhin gezeigt werden, dass unter der zusätzlichen Einnahme von Omega-3-Säurenethylester 90:

- die Gesamtsterblichkeit und die Zahl der Todesfälle aufgrund des plötzlichen Herztods bereits nach 3 und 4 Monaten deutlich reduziert waren,
- der Effekt auf die Gesamtsterblichkeit unabhängig von der linksventrikulären Funktion der Patienten war
- das Risiko für den plötzlichen Herztod insbesondere bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion (<40 %) gesenkt wurde.

Insgesamt zeigte die zusätzliche Gabe von Omega-3-Säurenethylester 90 deutlichen Nutzen in der Sekundärpräventi-

on bei Patienten nach einem Myokardinfarkt, die bereits zu einem Großteil mit empfohlener Standardtherapie behandelt wurden.

Vermutlich spielen *antiatherosklerotische* und insbesondere *antifibrillatorische Wirkungen* der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren eine Rolle bei den gezeigten positiven Effekten – vor allem der reduzierten Gesamtsterblichkeit und der reduzierten kardiovaskulären Sterblichkeit. Die Risikoreduktion für den plötzlichen Herztod spricht dafür. Weiterhin konnte in vitro und tierexperimentell gezeigt werden, dass mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren ischämische Tachykardien verhindern.

Hierfür scheint eine *möglichst gleichmäßige hohe Konzentration* an freien Omega-3-Fettsäuren notwendig zu sein. Eine entsprechende Zufuhr mit der Nahrung ist bei der empfohlenen Zufuhr von etwa 1 g Omega-3-Fettsäuren täglich schwierig zu verwirklichen, da der Gehalt an Omega-3-Fettsäuren selbst in Fisch und Fischprodukten häufig relativ niedrig ist. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren in hoch konzentrierter Form scheint daher sinnvoll.

In den Leitlinien internationaler Fachgesellschaften – European Society of Cardiology (ESC) und American Heart Association (AHA) – wird die Therapie mit beziehungsweise der gesteigerte Verzehr von Omega-3-Fettsäuren

in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) empfohlen.

Omega-3-Säurenethylester⁹⁰ wurde auch zur Behandlung der Hypertriglyceridämie zugelassen bei Patienten, bei denen mit diätetischen Maßnahmen kein ausreichender Erfolg erzielt wurde. Für diese Indikation wird das Präparat höher dosiert.

Quelle

Prof. Dr. med. Marthin Karoff (Ennepetal), Prof. Dr. med. Werner O. Richter (Windach), Prof. Dr. med. Dietrich Strödtter (Gießen), Thomas König (Alsdorf), Dietmar Müller (Langenfeld). Einführungspresskonferenz Zodin® „Sekundärprävention nach Myokardinfarkt – Lässt sich die Mortalität weiter verringern?“, Frankfurt/M, 1. September 2005, veranstaltet von der Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel (Alsdorf).

GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction; results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354: 447–55.

Marchioli R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of

the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105: 1897–903.

Macchia A, et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. Eur J Heart Fail 2005;7:904–9.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Schlaganfall

Neues Zentrum für Schlaganfall-Forschung

In Deutschland erleiden etwa 150 000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall. Kann die durch ein Blutgerinnsel verschlossene Hirnarterie nicht möglichst schnell – innerhalb der ersten drei Stunden – nach einem Schlaganfall durch die medikamentöse Auflösung des Gerinnsels wiedereröffnet werden, ist die Prognose der Patienten schlecht. Nur ein kleiner Teil der Patienten profitiert von dieser einzigen klinisch wirksamen

Therapie: So ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und zudem meist verantwortlich für Behinderungen im Erwachsenenalter.

Um die Behandlung von Schlaganfall-Patienten zu verbessern, müssen neue diagnostische und therapeutische Ansätze entwickelt werden. Diese Forschungsarbeit soll nun durch die bessere Vernetzung von Klinikern und Schlaganfall-Forschern gefördert werden. Hierzu wurde im Juni 2005 auf eine Initiative der Charité-Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin Berlin-Buch das Centrum für Schlaganfall-Forschung in Berlin (CSB) gegründet.

Weitere Informationen finden sich unter www.schlaganfallzentrum.de.

Pressemitteilung des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin Berlin-Buch vom 23. Juni 2005.

am

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 90 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH bei. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

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

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (083 95) 928-28, Fax (083 95) 76 44.

Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1. 10. 2005

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser

Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

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



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

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