

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
25. Jahrgang · Heft 11  
November 2007

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Essen  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts  
LA-Med geprüft 2006  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**Was Hypertonie-Studien uns nicht sagen!** 397

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Philippe Schafhausen, Hamburg, Annemarie Musch, Stuttgart, und  
Tim H. Brümmendorf, Hamburg  
**Dasatinib** 398

Tyrosinkinase-Hemmer bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und  
Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL)

**Zertifizierte Fortbildung** 407



Lars C. Huber und Manuel Fischler, Zürich  
**Sildenafil und pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)** 409

## Übersicht

Claus Kroegel, Martin Förster, Robert Walter, Margot Henzgen und  
Angelika Reißig, Jena  
**Inhalierbare Glucocorticoide zur Behandlung des  
Asthma bronchiale** 414  
Grundbegriffe und Bedeutung für die klinische Anwendung

## Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen  
**Akute Pankreatitis durch Codein?** 424

## Klinische Studien

**Koronare Herzerkrankung: Selektive Serotonin-Wieder-  
aufnahmeemmer bei depressiven Patienten wirksam?** 426

**Analyse von Studienergebnissen:  
Aussagekräftige Risikowerte fehlen häufig** 427

## Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 429  
Kongresse, Symposien, Konferenzen 430

**Impressum** 434

## Was Hypertonie-Studien uns nicht sagen!

Eigentlich müssten Hypertensiologen sich wie in einem wissenschaftlichen Paradies fühlen. Denn für kein anderes Krankheitsbild stehen so viele gut wirksame und auch verträgliche Substanzen zur Verfügung wie für die Behandlung der arteriellen Hypertonie. Und mit all diesen Substanzen wurden zahlreiche Studien durchgeführt, teilweise mit harten, teilweise mit weichen Endpunkten, auch Surrogatparameter genannt. Auf der Suche nach einer Substanz, die nicht nur den Blutdruck numerisch senkt, sondern auch einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden Endorganschutz bietet, wird der verordnende Arzt deshalb mit einer unüberschaubaren Fülle von Studiendaten konfrontiert, so dass er diese Wahlmöglichkeiten weniger als Luxus, sondern vielmehr als die Qual der Wahl empfindet.

Dazu kommt, dass die vorliegenden Interventionsstudien viele Fragen offen lassen oder gar Antworten auf Fragen geben, die sich so im klinischen Alltag gar nicht stellen. Daher bleiben insbesondere viele Fragen zu alltäglichen Versorgungsaspekten unbeantwortet. Dies liegt sicherlich auch daran, dass Hypertonie-Studien fast ausschließlich von Herstellern konzipiert und finanziert werden, die legitimerweise auch Marketingaspekte zu berücksichtigen haben. Wie lückenhaft unser Weltbild in Sachen Hypertonie-Behandlung ist, zeigt auch die leidige Diskussion zwischen Wissenschaft und Industrie auf der einen Seite und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitssystem (IQWiG) auf der anderen Seite zu der Frage, mit welchem Medikament die Behandlung begonnen werden sollte.

Diese Defizite zu thematisieren, ist ebenso ungewöhnlich, um nicht zu sagen mutig, wie notwendig. Professor Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhafen/Cuxhaven, sicherlich ein sehr erfahrener Hypertonie-Experte, gebührt deshalb Anerkennung, sich dieses Themas einmal im Rahmen einer wissenschaftlichen Tagung, nämlich des diesjährigen Nephrologie-Kongresses (22. bis 25. September 2007 in München) angenommen zu haben. Er sieht bei den vorliegenden Studiendaten eine Reihe „von Auffälligkeiten des Beweismaterials“. So werde in Studien nur selten der „nächstliegende Konkurrent“ als Vergleichspartner gewählt. Es fehle beispielsweise ein direkter Vergleich zwischen ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonist. Obwohl fast jeder zweite Hypertoniker einer Kombinationstherapie bedürfe, werde bei der Propagierung der Ergebnisse der Effekt meist der primären Monotherapie zugeschrieben. Auch fehlten Studien zu den gefährlichsten Hochdruckformen wie maligne oder therapieresistente Hypertonie, ja diese seien in den meisten Studien sogar Ausschlusskriterien. Die Chance, über eine individuelle epikritische Analyse von Therapieversagern zu weiteren Erkenntnissen zu kommen, werde nicht genutzt. Und last but not least, finde eine Kosten-Nutzen-Analyse kaum statt.

Diese wissenschaftlichen Defizite werden jedem Arzt in praktischen therapeutischen Entscheidungssituationen begegnen. So stößt gerade bei der Hypertonie-Behandlung der „gewissenhafte, klare und einsichtige Gebrauch der verfügbaren besten Evidenz“ schnell an seine Grenzen. Doch wie lassen sich diese Lücken schließen? Die Antwort ist einfach: Wir brauchen zusätzlich öffentlich finanzierte Studien, in denen vorrangig Fragen der Versorgungssituation nachgegangen wird. Doch bisher wurde nicht eine einzige solche Studie in Deutschland auf den Weg gebracht. Somit werden wir wohl weiter mit dem Dilemma leben müssen, dass Studienlyrik auch in der Hypertoniebehandlung etwas anderes ist als Alltagsepik.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

# Dasatinib

## Tyrosinkinase-Hemmer bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL)

Philippe Schafhausen, Hamburg, Annemarie Musch, Stuttgart, und Tim H. Brümmendorf, Hamburg

Mit der Einführung des Tyrosinkinase-Hemmers Imatinib (Glivec®) begann eine neue Ära in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Bei dem im letzten Jahr vorgestellten 5-Jahres-Follow-Up einer großen, mit der damaligen Interferon-basierten Standardtherapie vergleichenden Studie konnten eindrücklich bisher unerreichte Ergebnisse im Therapieansprechen und Gesamtüberleben unter Beweis gestellt werden. Das Bemerkenswerte dieser Substanz ist die hohe Spezifität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, so dass die CML in Verbindung mit Imatinib häufig als Modellerkrankung für eine so genannte „zielgerichtete Therapie“ gilt. Trotz dieser Erfolge kommt es bei etwa 10 bis 15 % der in der chronischen Phase behandelten Patienten primär oder im Verlauf zu einem Therapieversagen. Als eine wesentliche Ursache für eine Resistenzentwicklung wurden Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinase beschrieben, so dass verschiedene neue Tyrosinkinase-Hemmer zur Überwindung dieser Resistenzen entwickelt werden. Inzwischen steht mit Dasatinib (Sprycel®) ein neuer Multitarget-Tyrosinkinase-Hemmer der zweiten Generation zur Verfügung, der seit November 2006 für die Therapie von Imatinib-resistenter oder -intoleranter CML und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) zugelassen ist.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:398–406.*

### Chronische myeloische Leukämie (CML)

Die CML zählt zu den myeloproliferativen Syndromen und entsteht durch eine maligne Entartung der hämatopoetischen Stammzelle. Bei etwa 90% der CML-Patienten ist das so genannte Philadelphia-Chromosom mit der konventionellen zytogenetischen Untersuchung nachweisbar. Hierbei handelt es sich um eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22, bei der aus dem zellulären Protoonkogen *c-abl* und dem *bcr*-Gen (*bcr*=breakpoint cluster region) das Fusionsgen *bcr-abl* gebildet wird (Abb. 1). Letzteres ist mit molekularen Methoden (Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung, FISH; Polymerase-Kettenreaktion, PCR) auch bei einem Drittel der verbleibenden Philadelphia-Chromosom-negativen Patienten mit CML nachweisbar (Ph-, *bcr-abl*-positiv). Etwa 7% der nach morphologischen und klinischen Kriterien als CML diagnostizierten Patienten sind Ph- und *bcr-abl*-negativ.

Durch die zusätzlichen *bcr*-Sequenzen des durch die Ph-Translokation entstandenen *bcr-abl*-Fusionsgens kommt es zur Expression eines Fusionsproteins (p210 kD BCR-ABL) mit konstitutiv aktivierter und intrazytoplasmatisch gelegener Tyrosinkinase. Dies hat eine Fehlregulation verschiedener Signaltransduktionswege zur Folge, wodurch u. a. eine Aktivierung mitogener Signale und eine Hemmung der Apoptose resultieren. Im Verlauf der Erkrankung ist eine

zunehmende genetische Instabilität und damit das Auftreten von zusätzlichen chromosomalen Aberrationen in den Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen zu beobachten (klonale Evolution) [1].

In Deutschland erkranken etwa 1500 Menschen jährlich neu an CML, wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre. Die Prävalenz der CML ist steigend.

Bei der CML werden drei Erkrankungsphasen unterschieden:

- In der ersten Phase, der so genannten chronischen Phase der Erkrankung, wird eine myeloide Hyperplasie mit massiver Ausschwemmung ausreifender, funktionell normaler granulözytärer Zellen beobachtet. Teilweise sind Leber und Milz durch die Infiltration mit leukämischen Zellen deutlich vergrößert. Die chronische Phase ist therapeutisch gut zu beeinflussen.

Dr. med. Philippe Schafhausen, Priv.-Doz. Dr. med. Tim H. Brümmendorf, Klinik für Onkologie/Hämatologie mit der Sektion Pneumologie, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail: t.brueemmendorf@uke.uni-hamburg.de; schafhausen@uke.uni-hamburg.de  
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

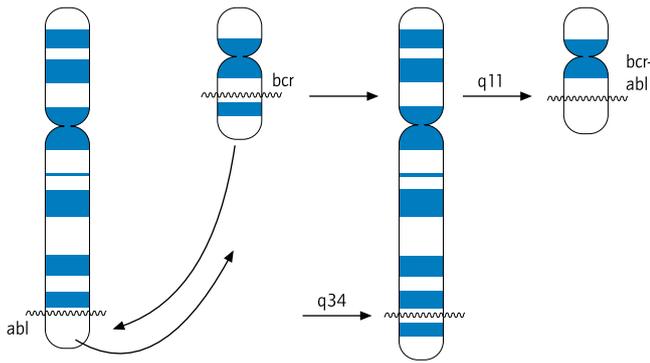


Abb. 1. Chromosomale Translokation t(9;22): Bei der chromosomalen Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und Chromosom 22 entsteht das Philadelphia-Chromosom. Dieses entspricht einem Chromosom 22 mit verkürztem langem Arm. Als Folge der Translokation entsteht das Fusionsgen bcr-abl.

- Die folgende Erkrankungsphase ist die Akzelerationsphase oder akzelerierte Phase, die nach der Leitlinie des European LeukemiaNet [2] zur Diagnostik und Therapie der CML u. a. durch einen erhöhten Blastenanteil in Knochenmark und Blut von 15 bis 29% oder durch das Auftreten einer Basophilie von >20% gekennzeichnet ist. Nach den Kriterien der WHO ist diese Erkrankungsphase auch durch eine zunehmende Resistenz gegenüber der Therapie oder durch zytogenetische Evidenz einer klonalen Evolution gekennzeichnet. In diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung liegt das mediane Überleben der Patienten bei bis zu einem Jahr verglichen mit mehr als zehn Jahren medianem Überleben in der chronischen Phase.

- Im terminalen Stadium geht die Erkrankung in die so genannte *Blastenphase* oder *Blastenkrise* über, die klinisch einer akuten Leukämie ähnelt und therapeutisch nur schwer zu beeinflussen ist. Das mediane Überleben in dieser Phase liegt bei lediglich drei bis sechs Monaten.

Mit der Zulassung des Tyrosinkinase-Hemmers Imatinib (Glivec®) für die Therapie der CML im Jahr 2001 und als Primärtherapie im Jahr 2003 hat sich die Prognose von CML-Patienten entscheidend verbessert. Imatinib ermöglichte erstmals eine zielgerichtete Therapie der CML. Die zielgerichtete Therapie von Tumorerkrankungen setzt neben der Expression der Zielstruktur in möglichst allen malignen Zellen voraus, dass diese eine zentrale Rolle in der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung einnimmt und somit durch selektive Hemmung der Erkrankungsverlauf entscheidend beeinflusst werden kann.

Imatinib bindet an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase BCR-ABL und hemmt damit die Phosphorylierung von Mediatoren der Signaltransduktion. Die Unterbrechung der Signaltransduktionskaskade führt auf diesem Wege unter anderem zum programmierten Zelltod (Apoptose).

Imatinib wird in der aktualisierten europäischen Behandlungsleitlinie als First-Line-Therapie bei neu diagnostizierter CML empfohlen [2]. Die Ziele der Therapie sind hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen (siehe **Kasten**). Als sehr guter Therapieerfolg mit einem deutlich geringeren Risiko der Krankheitsprogression hat sich in der IRIS-Studie die komplette zytogenetische Remission (CCR)

#### Definition des Therapieansprechens

Das Zeitintervall bis zur hämatologischen und zytologischen Remission und die Qualität des Ansprechens ebenso wie der Grad der molekularen Remission sind entscheidend für die weitere Behandlung der Patienten. Suboptimales Ansprechen macht zusätzliche molekulare Untersuchungen erforderlich, um Resistenzen ausschließen zu können oder zu entdecken.

#### Komplette hämatologische Remission

- Thrombozyten <math>450 \times 10^9/l</math>, aber >math>100 \times 10^9/l</math>
- Leukozyten <math>10 \times 10^9/l</math>
- Keine Vorstufen im Differenzialblutbild
- Basophile <math>< 5\%</math>
- Keine tastbare Milz

Kontrolle alle 2 Wochen, bis komplette Remission erreicht ist, dann alle 3 Monate

#### Zytogenetische Remission

- Komplet: Ph+ 0
- Partiiell: Ph+ 1–35 %
- Minor: Ph+ 36–65 %
- Minimal: Ph+ 66–95 %
- Keine: Ph+ >95 %

Kontrolle alle 6 Monate bis komplette Remission erreicht ist, dann alle 12 Monate

#### Molekulare Remission

- Komplet: Keine bcr-abl-Transkripte nachweisbar
  - Partiiell (major): bcr-abl/abl-Quotient maximal 0,10 % (eine Reduktion um 3 Größenordnungen im Verhältnis bcr-abl- zu Kontrollgen)
- Kontrolle alle 3 Monate, bei Versagen oder suboptimalem Ansprechen nach 4 Wochen und ggf. Mutationsanalyse

herausgestellt [3]. Angestrebt wird aber auch die so genannte sehr gute molekulare Remission (MMR=„major molecular response“). Dies bedeutet eine mit „Real-time“-PCR dokumentierte 3-log-Reduktion von bcr-abl-Transkripten im peripheren Blut, welches einem bcr-abl/abl-Quotienten von  $\leq 0,1\%$  nach einer internationalen Skala entspricht. Bei einigen Patienten kann unter Imatinib-Therapie jedoch auch eine sogenannte komplette molekulare Remission (CMR=„complete molecular remission“) erreicht werden, d. h., bcr-abl-Transkripte sind mit PCR-Methoden einschließlich der sensitiveren „Nested“-PCR nicht mehr nachweisbar. Trotzdem geht man davon aus, dass in dieser Situation weiterhin residuelle Tumorzellen (bis zu etwa  $1 \times 10^6$  Zellen im Körper) vorhanden sind und somit eine Fortführung der Therapie erforderlich ist.

Unter der Standarddosierung von 400 mg Imatinib täglich ist nach drei Monaten ein komplettes hämatologisches, nach 12 Monaten ein komplettes zytogenetisches und nach 18 Monaten ein sehr gutes molekulares Ansprechen auf die Therapie zu erwarten. Andernfalls sollte eine Dosiserhöhung (600 oder 800 mg/d), die weitere Therapie mit so genannten Zweitgenerationssubstanzen im Rahmen von Studien oder eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Wird bei Patienten trotz Dosissteigerung im Verlauf keine komplette zytogenetische Remission erreicht, steigt das Risiko einer Resistenzentwicklung. Hierbei werden BCR-ABL-abhängige (z. B. bcr-abl-Genmutation, Amplifikation des bcr-abl-Gens) von BCR-ABL-unabhängigen Mechanismen

### bcr-abl-Mutationen – Resistenz

Eine Resistenz gegenüber der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib ist grundsätzlich durch verschiedene Mechanismen möglich: die beschleunigte Ausschleusung des Wirkstoffs aus der Zelle, die Amplifikation von bcr-abl und Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne. Mutationen scheinen besonders wichtig zu sein und treten bei etwa 50% der Patienten mit Imatinib-Resistenz auf. Häufig treten Punktmutationen im Bereich der Kinase-Region des Fusionsproteins auf, die beispielsweise dazu führen, dass die Bindung von Imatinib behindert oder verhindert wird.

2001 wurde erstmals bei einem Patienten, der nicht auf die Gabe von Imatinib angesprochen hatte, eine solche Mutation entdeckt. Diese führte zu einem Aminosäureaustausch an Position 315: Threonin wird durch Isoleucin ersetzt; Isoleucin ist raumfordernder, die Imatinib-Bindung an der ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase BCR-ABL wird sterisch behindert (T315I-Mutation). Daneben gibt es Mutationen im so genannten „P-Loop“, der Kinase-Region, und im „activation loop“, der Domäne, die für die Kontrolle der katalytischen Aktivität eine entscheidende Rolle spielt.

Derzeit sind mehr als 60 Mutationen bekannt. Von besonderer Bedeutung sind P-Loop-Mutationen (Aminosäuren 248 bis 255) und die T315I-Mutation, die auch zu einer Resistenz gegenüber den neuen Tyrosinkinase-Hemmern Dasatinib und Nilotinib führt.

(z. B. klonale Evolution, mdr-vermittelter Imatinib-Efflux) unterschieden [4]. *Bcr/abl-Genmutationen* (meist Punktmutationen) werden bei etwa 50% der Patienten mit Imatinib-Resistenz nachgewiesen. Dabei werden die Mutationen nicht durch Imatinib induziert, sondern vielmehr vorbestehende Mutationen durch die Therapie selektioniert. Resistenzen erschweren in den folgenden Erkrankungsphasen die Therapie, so dass der Resistenzbildung durch eine frühe Optimierung der Therapie begegnet werden sollte. Bei Resistenzen gegenüber Imatinib wird eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Umstellung auf einen alternativen Tyrosinkinaseinhibitor der zweiten Generation empfohlen.

### Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie (Ph+ ALL)

Die Ph+ ALL geht von maligne entarteten B-Vorläuferzellen aus und resultiert ebenso wie die CML aus der reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Im Gegensatz zur CML wird bei der Ph+ ALL häufig (etwa 2/3) eine kürzere Variante, das p190 kD BCR-ABL-Fusionsprotein exprimiert, welches ebenso wie bei der CML eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung einnimmt [5]. Die Ph+ ALL tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf: Bei Kindern ist sie mit 2 bis 5% selten, mit einem Anteil von 25 bis 32% ist sie bei den Erwachsenen die größte genetisch definierte Subgruppe der Erkrankung.

Charakteristisch ist neben der Verdrängung der normalen Hämatopoese und der Ausschwemmung leukämischer Zellen ins periphere Blut die Streuung von Leukämiezellen in extramedulläre Organe.

Die Therapie der ALL ist komplex und langwierig, Patienten mit Ph+ ALL haben dabei die ungünstigste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 bis 15%. Die Behand-



Abb. 2. Dasatinib. Benannt ist der Tyrosinkinase-Hemmer nach einem BMS-Mitarbeiter, der Dasatinib im Screening identifiziert und schließlich auch charakterisiert hat: Dr. Jagabandhu Das [siehe auch 8]

lung der Patienten sollte immer im Rahmen von Studien an hämatologischen Zentren erfolgen. Die Deutsche Multizentrische ALL-Studiengruppe (GMALL) legt hierzu Protokolle fest [6].

Patienten mit Ph+ ALL gelten als Hochrisikopatienten, weswegen bei ihnen das Erreichen einer raschen Remission mit anschließender Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremdspender als einzig kurative Behandlungsform angestrebt wird. Die zytostatische Chemotherapie ist die Grundlage der Behandlung. Als neuer Standard in der First-Line-Behandlung gilt die Kombination von Imatinib mit zytostatischer Chemotherapie.

Imatinib wurde zunächst bei Patienten mit Ph+ ALL eingesetzt, die mit einer Stammzelltransplantation nicht zufriedenstellend therapiert werden konnten. Mit der Monotherapie konnte in dieser Situation zwar eine akzeptable Ansprechrate erzielt werden, die Remissionsdauer lag aber im Median nur bei 2 Monaten. Deutlich bessere Ansprechraten konnten mit Imatinib in der First-Line-Therapie erzielt werden. In Kombination mit einer Chemotherapie erreichen nahezu alle Patienten eine komplette Remission. Trotzdem entwickeln fast alle Patienten ein Rezidiv, falls keine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

80% der Patienten mit Ph+ ALL, die bei der Therapie mit Imatinib ein Rezidiv erleiden, weisen eine bcr-abl-Genmutation auf. Nach wie vor scheint also die Kinaseaktivität von BCR-ABL die treibende Kraft der Erkrankung zu sein. Im Unterschied zur CML treten bei Patienten mit Ph+ ALL häufiger Mutationen auf, die zu einer Imatinib-Resistenz führen (siehe Kasten).

Mit einer Dosiserhöhung von Imatinib kann in dieser Situation kein erneutes Ansprechen erreicht werden.

### Dasatinib

Seit dem 20. November 2006 steht mit Dasatinib (Sprycel®; Abb. 2) eine weitere Option zur Behandlung von Patienten mit CML in allen Phasen der Erkrankung oder Ph+ ALL zur Verfügung. Der Tyrosinkinase-Hemmer mit Orphan-Drug-Status wurde von der EMEA zur Behandlung von Patienten mit Imatinib-resistenter oder -intoleranter CML (alle Phasen) oder Patienten mit Ph+ ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer Vortherapie (einschließlich Imatinib) zugelassen [7].

### Pharmakodynamik

Dasatinib ist ein kompetitiver Inhibitor der Tyrosinkinase BCR-ABL [8]. Der Wirkstoff bindet an die ATP-Bindungsstelle

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Dasatinib [nach 7]\*

Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ )	0,5–3 h
Verteilungsvolumen	2 505 l
Plasmaproteinbindung	Etw. 96% <sup>+</sup> (aktiver Metabolit: 93%)
Metabolismus	Sehr stark ausgeprägt, insbesondere CYP3A4, aber auch FMO-3 und UGT
Plasmahalbwertszeit	5–6 h
Elimination	Fäzes (überwiegend; meist als Metaboliten)

\*Die pharmakokinetischen Daten stammen aus Untersuchungen mit 229 Gesunden und 84 Patienten

<sup>+</sup> In-vitro-Daten

le in der Kinasedomäne des Fusionsproteins und verdrängt ATP kompetitiv. Hierdurch werden die Autophosphorylierung des Fusionsproteins und die weitere Signaltransduktion gehemmt. Die Hemmung der Tyrosinkinase erfolgt im Gegensatz zu Imatinib sowohl in der aktiven als auch der inaktiven Konformation. Dasatinib hemmt weiterhin die Tyrosinasen der SRC-Familie, c-KIT, Ephrin(EPH)-Rezeptor-Kinasen und die Kinase des Plättchenwachstumsfaktor-(PDGF)-Rezeptors  $\beta$ .

## Pharmakokinetik

Die wichtigen pharmakokinetischen Daten von Dasatinib sind in **Tabelle 1** wiedergegeben [7]. Nach oraler Gabe wird Dasatinib rasch resorbiert. Bei Dosen von 50 bis 240 mg Dasatinib täglich wird ein annähernd dosisproportionaler Anstieg der mittleren Substanzmenge im Körper beobachtet (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State [AUC $\tau$ ]). Die gleichzeitige Einnahme zu den Mahlzeiten hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption des Wirkstoffs.

Dasatinib wird sehr stark metabolisiert, überwiegend über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4: Es entsteht zunächst ein aktiver Metabolit, der zwar annähernd gleich stark wirkt wie Dasatinib, aber mit einem Anteil von etwa 5% an der AUC nicht wesentlich zu der pharmakologischen Wirkung des Tyrosinkinase-Hemmers beiträgt [9]. Weiter-

hin spielen die Flavinmonooxygenase-3 (FMO-3) und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) im Metabolismus eine Rolle.

Dasatinib wird größtenteils über die Fäzes ausgeschieden. Alter und Geschlecht scheinen nach den bislang vorliegenden Daten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dasatinib zu haben. Es wurden keine Untersuchungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Aufgrund der überwiegend hepatischen Verstoffwechslung des Tyrosinkinase-Hemmers ist bei Leberfunktionsstörungen mit einer höheren Dasatinib-Exposition zu rechnen.

## Wirksamkeit

In einer Phase-I-Studie konnten bei 84 CML-Patienten (alle Phasen der Erkrankung) und Ph+ ALL-Patienten mit Dasatinib in Dosierungen von 15 bis 240 mg zweimal täglich vielversprechende Ergebnisse gezeigt werden [10].

Das Phase-II-Studienprogramm (START=SRC/ABL tyrosin kinase inhibition activity research trial of BMS 354825) mit Dasatinib umfasst vier einarmige, nicht kontrolliert und nicht verblindet durchgeführte Studien:

- START-C: Patienten mit CML in chronischer Phase
- START-A: Patienten mit CML in der akzelerierten Phase
- START-B: Patienten mit CML in myeloischer Blastenkrise
- START-L: Patienten mit Ph+ ALL oder CML in lymphatischer Blastenkrise

Eingeschlossen wurden Patienten, die gegenüber der Therapie mit Imatinib resistent waren oder diese nicht vertrugen (Tab. 2). Als resistent gegenüber Imatinib galten Patienten, die innerhalb von 3 Monaten kein komplettes hämatologisches Ansprechen zeigten, oder Patienten, die kein zytogenetisches Ansprechen nach 6 Monaten bzw. kein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCR=komplette oder partielle zytogenetische Remission) nach 12 Monaten Therapie erreichten, sowie Patienten, bei denen die Krankheit nach Erreichen einer hämatologischen oder zytogenetischen Remission erneut fortschritt.

Alle Patienten erhielten Dasatinib in einer Dosierung von 70 mg zweimal täglich. Dosisänderungen waren sowohl zur Aktivitätssteigerung (z. B. auf 90 mg zweimal täglich) als

Tab. 2. Charakteristika der Patienten, die in das Phase-II-Studienprogramm eingeschlossen wurden, in der Ausgangssituation (START=SRC/ABL tyrosin kinase inhibition activity research trial of BMS 354825) [nach 9]

	CML, chronische Phase (n=186)	CML, akzelerierte Phase (n=107)	CML, myeloische Blastenkrise (n=74)	CML, lymphatische Blastenkrise (n=42)	Ph+ ALL (n=36)
Zeit seit der Diagnose, median [Monate]	64 (4–251)	91 (4–355)	49 (3–216)	28 (2–186)	20 (3–97)
Imatinib-Resistenz	68%	93%	92%	88%	94%
Imatinib-Unverträglichkeit	32%	7%	8%	12%	6%
Imatinib					
> 3 Jahre	54%	68%	47%	24%	3%
> 1 Jahr	80%	92%	85%	52%	56%
Zytotoxische Chemotherapie	42%	67%	66%	79%	92%
Interferon	70%	75%	55%	48%	8%
Stammzelltransplantation	9%	18%	12%	33%	42%

Tab. 3. Wirksamkeit der Therapie mit Dasatinib im Phase-II-Studienprogramm (START=SRC/ABL tyrosin kinase inhibition activity research trial of BMS 354825) [nach 7, 9]

	CML, chronische Phase Imatinib-Unverträglichkeit (n=59)	CML, chronische Phase Imatinib-Resistenz (n=127)	CML, akzelerierte Phase (n=107) <sup>a</sup>	CML, myelo- ische Blasten- krise (n=74) <sup>a</sup>	CML, lymphatische Blasten- krise (n=42) <sup>a</sup>	Ph+ ALL (n=36) <sup>a</sup>
Hämatologische Remission <sup>b</sup> [%] (95%-Konfidenzintervall)						
Gesamthämatologische Remission	97 (88–100)	87 (80–93)	81 (73–88)	53 (41–64)	36 (22–52)	50 (33–67)
Gutes hämatologisches Ansprechen	n. a.	n. a.	64	34	31	42
Zytogenetische Remission <sup>c</sup> [%] (95%-Konfidenzintervall)						
Gutes zytogenetisches Ansprechen	80 (67–89)	39 (31–48)	33 (24–43)	31 (21–43)	50 (34–66)	58 (41–75)
Komplettes zytogenetisches Ansprechen	64	28	24	27	43	58

<sup>a</sup> Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit

<sup>b</sup> Kriterien für die hämatologische Remission

Gesamthämatologische Remission: komplette hämatologische Remission, keine Anzeichen einer Leukämie und geringe hämatologische Remission

Gutes hämatologisches Ansprechen: komplette hämatologische Remission plus keine Anzeichen einer Leukämie

<sup>c</sup> Kriterien für die zytogenetische Remission

Komplett (0% Ph+ Metaphasen) oder partiell (>0%–35%)

Gutes zytogenetisches Ansprechen: komplette und partielle Remission

n. a. = not applicable, nicht zutreffend

auch zur Toxizitätsreduktion (z. B. auf 50 bzw. 40 mg zweimal täglich) zulässig.

In einer weiteren nicht verblindeten Studie wurden CML-Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung (START-R), die auf die initiale Behandlung mit Imatinib (400–600 mg/d) nicht genügend angesprochen hatten, entweder für Dasatinib (2 x 70 mg/d) oder Imatinib in hoher Dosierung (800 mg/d) randomisiert. Die Patienten konnten in die jeweils andere Therapiegruppe wechseln, wenn die Krankheit fortschritt oder sie die Therapie nicht vertrugen.

Die Wirksamkeitskriterien in allen Studien umfassten hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen.

Die Therapie mit Dasatinib führte in allen Phasen der Erkrankung bei Patienten mit CML sowie bei Patienten mit Ph+ ALL zu zytogenetischem und hämatologischem Ansprechen [9]. Zytogenetisches Ansprechen auf die Therapie wurde meist nach 12 Behandlungswochen zum Zeitpunkt der ersten zytogenetischen Untersuchung nach Studienbeginn festgestellt.

## CML

### Chronische Phase

In beiden Studien mit CML-Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung war der primäre Endpunkt ein gutes zytogenetisches (komplettes oder partielles) Ansprechen der Patienten.

In der einarmigen Phase-II-Studie START-C erhielten 127 Patienten mit Imatinib-Resistenz und 59 Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit Dasatinib 70 mg zweimal täglich. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,3 Monaten erreichten 90% eine komplette hämatologische und 52% eine gute zytogenetische Remission (MCR). Erwartungsgemäß lag die Rate an guten zytogenetischen Remissionen bei den Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit höher (80%) als bei den Patienten mit Imatinib-Resistenz (39%) (Tab. 3) [7].

Nach einem weiteren Einschluss von Patienten in diese Studie wurden schließlich 387 Patienten mit CML in der chronischen Phase behandelt: 288 Patienten mit Imatinib-Resistenz und 99 mit Imatinib-Unverträglichkeit [11].

Nach einem medianen Follow-up von 15,2 Monaten erreichten 59% der Patienten den primären Endpunkt, gutes zytogenetisches Ansprechen. Dieses unterteilte sich auf 52% der Patienten mit Imatinib-Resistenz und 80% der Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit. Die zytogenetische Ansprechrage lag bei Patienten, die in der Ausgangssituation eine die Imatinib-Resistenz bedingende bcr-abl-Mutation aufwiesen, bei 57% im Gegensatz zu 48% bei den Patienten ohne Resistenz, wobei keine Unterschiede bei den einzelnen Mutationen (Ausnahme T315I-Mutation) gesehen wurden.

Komplettes zytogenetisches Ansprechen zeigten 49% der Patienten, und 91% der Patienten hatten ein komplettes hämatologisches Ansprechen. Das progressionsfreie Überleben nach 16 Monaten betrug insgesamt 90% und zeigte keine wesentlichen Unterschiede in den einzelnen Subgruppen.

In START-R erhielten Imatinib-resistente Patienten randomisiert (Verhältnis 2:1) entweder eine Therapie mit Dasatinib (70 mg zweimal täglich; n=101) oder Imatinib in hoher Dosis (400 mg zweimal täglich; n=49). Eine Dosisanpassung von Dasatinib war auch in dieser Studie möglich, die Gabe einer höheren Dosis bei nicht zufrieden stellendem Ansprechen nach 12 Wochen und Dosisreduktionen bei Toxizitäten. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung unter der jeweiligen Studienmedikation oder bei Unverträglichkeit konnten die Patienten in die jeweils andere Studiengruppe wechseln.

Primärer Endpunkt war gutes zytogenetisches Ansprechen [7].

Nach mindestens 10-monatigem Follow-up erreichten 48% der Patienten, die mit Dasatinib behandelt wurden, und 33% der Patienten, die die Hochdosistherapie mit Imatinib erhielten, den primären Endpunkt [12]. Komplettes zytoge-

netisches Ansprechen erreichten ebenfalls mehr Patienten der Dasatinib-Gruppe als Patienten der Hochdosis-Imatinib-Gruppe (35 vs. 16%).

Nach mindestens 15-monatigem Follow-up erreichten 93% der mit Dasatinib und 82% der mit Imatinib behandelten Patienten eine komplette hämatologische Remission ( $p=0,034$ ). Die Rate an guten zytogenetischen Remissionen lag bei 52% (Dasatinib) und 33% (Hochdosis-Imatinib) ( $p=0,023$ ) und die der kompletten zytogenetischen Remissionen bei 40% und 16% ( $p=0,004$ ). Gute molekulare Remissionen wurden häufiger in der Dasatinib-Gruppe (16%) als in der Imatinib-Gruppe (4%) beobachtet ( $p=0,038$ ) [13].

Bei Patienten, die in der Ausgangssituation eine bcr-abl-Mutation aufwiesen, die zur Imatinib-Resistenz führt, konnte mit Dasatinib häufiger gutes zytogenetisches Ansprechen erreicht werden als mit Imatinib, dies galt auch für besonders schwer zu behandelnde Patienten mit P-Loop-Mutationen. Auch beim Therapieversagen (Hazard-Ratio [HR] 0,16;  $p<0,0001$ ) und progressionsfreien Überleben (HR 0,14;  $p<0,0001$ ) zeigte sich ein Vorteil für die mit Dasatinib behandelten Patienten. Periphere Ödeme (42 vs. 15%) und Flüssigkeitsretentionen (45 vs. 30%) wurden häufiger in der Imatinib-Gruppe beobachtet, wohingegen unter einer Dasatinib-Behandlung häufiger Pleuraergüsse (17 vs. 0%) auftraten.

### Akzelerierte Phase

In START-A wurden 174 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase mit Dasatinib behandelt. 161 Patienten waren gegenüber Imatinib resistent und 13 vertrugen die Therapie mit Imatinib nicht. Primärer Endpunkt der Studie war gutes hämatologisches Ansprechen, definiert als eine komplette hämatologische Remission oder keine Anzeichen einer Leukämie (jeweils bestätigt nach 4 Wochen).

In einer Zwischenanalyse, in die 107 Patienten mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten eingeschlossen wurden, konnte nach einer medianen Behandlungszeit von 8,3 Monaten bei 64% der Patienten gutes hämatologisches Ansprechen festgestellt werden (Tab. 3) [7, 14]. Eine komplette hämatologische Remission zeigten hierbei 39% der Patienten, 25% hatten keine Anzeichen einer Leukämie.

Gutes zytogenetisches Ansprechen erreichten 33% der Patienten, bei 24% lag eine komplette zytogenetische Remission vor.

Nach einer neueren Analyse aller 174 Patienten und einer medianen Beobachtungszeit von 14,1 (0,1–21,7) Monaten dauerte das Ansprechen auf die Therapie bei einem Großteil der Patienten an: 64% der Patienten zeigten ein gutes hämatologisches Ansprechen und 45% erreichten eine komplette hämatologische Remission. Der Anteil der Patienten mit zytogenetischem Ansprechen (partielle und gute zytogenetische Remission) betrug zu diesem Zeitpunkt 45%, dabei befanden sich 32% der Patienten in kompletter zytogenetischer Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit einem Anteil von 66% nach 12 Monaten Beobachtungszeit noch nicht erreicht [15].

### Myeloische Blastenkrise

In START-B wurde die Wirksamkeit der Therapie mit Dasatinib bei CML-Patienten in einem weit fortgeschrittenen

Stadium der Erkrankung, der myeloischen Blastenkrise, untersucht. 74 Patienten erhielten in dieser Studie Dasatinib. Nach einem Follow-up von 8 Monaten erreichten 34% der Patienten den primären Endpunkt, gutes hämatologisches Ansprechen, und 31% eine gute zytogenetische Remission (Tab. 3) [7].

### Lymphatische Blastenkrise und Ph+ ALL

42 CML-Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung (lymphatische Blastenkrise der CML) und 36 Patienten mit Ph+ ALL wurden in START-L mit Dasatinib behandelt. Die meisten ( $n=37$ ) waren gegenüber Imatinib resistent.

Gutes hämatologisches Ansprechen trat sowohl bei Patienten in der lymphatischen Blastenkrise als auch bei Patienten mit Ph+ ALL rasch ein: meist innerhalb von 35 bzw. 55 Tagen. Insgesamt erreichten nach im Median 2,8 bzw. 3,2 Monaten Dasatinib-Behandlung 36 bzw. 50% der Patienten gutes hämatologisches Ansprechen in den beiden Patienten-Gruppen (Tab. 3) [7].

Aktuelle Daten mit längerem Follow-up (<1–21 Monate) wurden für 109 Patienten mit myeloischer und 48 Patienten mit lymphatischer Blastenkrise bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2006 präsentiert [16]. Bei fast allen Patienten lag eine Imatinib-Resistenz vor (bei 91% der Patienten mit myeloischer und 88% der mit lymphatischer Blastenkrise). Ein gutes hämatologisches Ansprechen erreichten 34% der Patienten mit myeloischer und 35% der Patienten mit lymphatischer Blastenkrise, ein gutes zytogenetisches Ansprechen jeweils 33% und 52% der Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben in diesen Gruppen betrug 6,7 und 3 Monate, das mediane Gesamtüberleben 11,8 und 5,3 Monate.

### Verträglichkeit

Hervorzuheben ist, dass die Mehrzahl der Patienten, die eine Behandlung mit Imatinib zuvor nicht toleriert hatten, die Dasatinib-Therapie vertrugen [7]. Bei etwa 30% trat zwar die gleiche Toxizität wie bei der Gabe von Imatinib auf, sie war aber meist geringer ausgeprägt und führte nicht zum Abbruch der Therapie.

Von den insgesamt mehr als 900 Patienten, die in klinischen Studien mit Dasatinib (initiale Dosis 70 mg zweimal täglich) behandelt wurden, berichteten die meisten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Therapie. Sie waren meist leicht bis mäßig schwer ausgeprägt. Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde beobachtet bei:

- 6% der CML-Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung
- 5% der CML-Patienten in der akzelerierten Phase der Erkrankung
- 11% der CML-Patienten mit myeloischer Blastenkrise
- 6% der Patienten mit lymphatischer Blastenkrise der CML oder Ph+ ALL

Eine wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Behandlung mit Dasatinib ist die hämatologische Toxizität (Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie), die bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML oder Patienten mit Ph+ ALL stärker ausgeprägt zu sein

scheint als bei CML-Patienten in der chronischen Phase. Die Myelosuppression war meist nach vorübergehender Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion reversibel, bei 1% der Patienten wurde die Therapie aufgrund der Toxizität abgebrochen.

Meist im Zusammenhang mit schwerer Thrombozytopenie wurden bei der Therapie mit Dasatinib schwere Blutungen beobachtet (Tab. 4).

Die häufigsten nichthämatologischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Therapie mit Dasatinib waren (Tab. 4):

- Gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
- Flüssigkeitseinlagerungen (periphere Ödeme, Pleuraergüsse)
- Kopfschmerzen
- Erschöpfungszustände
- Hautausschlag

### Wechselwirkungen

Dasatinib wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert [7]. Die gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden, kann zu Interaktionen führen. Es wird von der gleichzeitigen Gabe starker Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Ritonavir) oder Induktoren (z.B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin) von CYP3A4 abgeraten, um dem Risiko einer erniedrigten oder erhöhten Dasatinib-Plasmakonzentration zu entgegenen.

Gleichzeitig sollte darauf geachtet werden, dass die Plasmakonzentration anderer Arzneistoffe, die wie Dasatinib über CYP3A4 metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Anwendung steigen kann – dies gilt insbesondere für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite (Astemizol, Terfenadin, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Ergotalkaloide).

Da die Plasmakonzentration von Dasatinib möglicherweise bei gleichzeitiger Therapie mit H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren sinkt, ist statt der Magensäure-Sekretionshemmung eine Magensäure-neutralisierende Therapie mit Antazida vermutlich vorzuziehen. Allerdings ist auch bei gleichzeitiger Gabe mit Antazida Vorsicht geboten, da die Löslichkeit von Dasatinib pH-Wert-abhängig ist. Es sollte darauf geachtet werden, dass Antazida mindestens 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Dasatinib angewendet werden.

Aufgrund des Risikos für schwerwiegende Blutungen, insbesondere im Zusammenhang mit einer stark ausgeprägten Thrombozytopenie, ist bei gleichzeitiger Anwendung von gerinnungs- und thrombozytenfunktionshemmenden Arzneistoffen Vorsicht geboten.

Da In-vitro-Daten darauf hinweisen, dass Dasatinib eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorruft, und vereinzelt auch eine Verlängerung des QT-Intervalls in klinischen Studien beobachtet wurde, ist weiterhin Vorsicht geboten, wenn Patienten, die gleichzeitig Antiarrhythmika oder Arzneimittel anwenden, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, oder eine kumulativ hoch dosierte Anthracyclin-Therapie erhalten, mit Dasatinib behandelt werden. Klinische Fälle sind bislang aber nicht berichtet worden.

Tab. 4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Dasatinib (ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 911 Patienten; angegeben ist der prozentuale Anteil der Patienten) [nach 7]

	UAW, alle Schweregrade [%]	UAW, Schweregrade 3/4 [%]
Infektionen, parasitäre Erkrankungen Häufig: Infektionen	8	2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Anorexie	11	<1
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Schwindel, Neuropathie (einschließl. peripherer Neuro- pathie)	24 6 5	1 <1 <1
Gefäßerkrankungen Sehr häufig: Hämorrhagien, davon gastrointestinale Blutungen und ZNS-Blutungen	23 8 1	7 5 <1
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums Sehr häufig: Pleuraerguss, Dyspnoe Häufig: Husten	19 19 8	4 3 <1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen Häufig: Bauchschmerzen, abdominale Distension, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis)	34 22 13 <10 6 6	4 1 1 <1 0 <1
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes Sehr häufig: Hautausschlag Häufig: Pruritus, Alopezie	24 7 5	1 <1 <1
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen Sehr häufig: Schmerzen im Bewegungs- apparat Häufig: Arthralgie, Myalgie	14 7 6	1 <1 <1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Oberflächliche Ödeme, Erschöpfung, Fieber, Asthenie Häufig: Schmerzen	24 23 15 12 8	<1 2 2 2 <1

Sehr häufig: ≥ 1/10;  
häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10;  
gelegentlich: ≥ 1/1 000 bis < 1/100

### Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Dasatinib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit CML in allen Phasen der Erkrankung oder Ph+ ALL, die auf eine Therapie mit Imatinib nicht angesprochen haben oder diese nicht vertrugen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Empfehlung zur Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie [nach 7]

CML, chronische Phase (Initialdosis 70 mg zweimal tägl.)	Absolute Neutrophilen-Zahl $< 0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandlung aussetzen bis absolute Neutrophilen-Zahl <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Behandlung mit ursprünglicher Initialdosis fortsetzen.</li> <li>3. Wenn für <math>&gt; 7</math> Tage Thrombozyten bei <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math> und/oder absolute Neutrophilen-Zahl erneut bei <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> liegen, Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (50 mg zweimal tägl. bei einer Initialdosis von 70 mg zweimal tägl.; 40 mg zweimal tägl. bei vorheriger Reduzierung auf 50 mg zweimal tägl.)</li> </ol>
CML, akzelerierte Phase oder Blastenkrise Ph+ ALL (Initialdosis 70 mg zweimal tägl.)	Absolute Neutrophilen-Zahl $< 0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prüfen, ob Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht.</li> <li>2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Behandlung aussetzen, bis absolute Neutrophilen-Zahl <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>. Dann Behandlung fortsetzen.</li> <li>3. Tritt Zytopenie erneut auf, Schritt 1 wiederholen und Behandlung mit reduzierter Dosis von 50 mg zweimal tägl. (zweite Episode) oder 40 mg zweimal tägl. (dritte Episode) fortsetzen.</li> <li>4. Ist die Zytopenie leukämiebedingt, Dosisescalation auf 100 mg zweimal täglich erwägen.</li> </ol>

Die empfohlene Dosis ist gegenwärtig zweimal täglich 70 mg Dasatinib, eine Einmalgabe (1 x 100 mg) scheint bei besserer Verträglichkeit die gleiche Effektivität zu haben (eine Abänderung der Zulassung wurde beantragt).

Die Tabletten sollten morgens und abends jeweils unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, sie dürfen hierbei nicht geteilt werden. In klinischen Studien war bei Patienten, die weder hämatologisch noch zytogenetisch ansprechen, eine Dosissteigerung auf 90 mg bzw. 100 mg zweimal täglich möglich (chronische Phase der CML bzw. akzelerierte Phase der CML und Blastenkrise sowie Ph+ ALL). Es handelt sich vermutlich um eine Dauertherapie; bislang liegen keine Daten vor zu einer Beendigung der Therapie, sobald ein komplettes zytogenetisches Ansprechen erreicht wurde.

Aufgrund der häufig beobachteten hämatologischen Toxizität bei der Behandlung mit Dasatinib wird empfohlen, in den ersten 2 Monaten der Therapie wöchentlich, anschließend monatlich oder je nach klinischer Indikation, ein komplettes Blutbild zu erstellen. Wird eine Myelosuppression festgestellt, sollte eine Dosisanpassung erwogen werden (Tab. 5). Zu bedenken ist insbesondere im Zusammenhang mit einer schwer ausgeprägten Thrombozytopenie das Blutungsrisiko. Vorsicht ist zusätzlich bei gleichzeitiger Anwendung von gerinnungs- oder thrombozytenfunktionshemmenden Arzneistoffen geboten.

Die mögliche Flüssigkeitsretention bei der Gabe von Dasatinib sollte bedacht werden, so dass beispielsweise bei Patienten, die Symptome zeigen, die auf einen Pleuraerguss hinweisen (z. B. Dyspnoe, trockener Husten), eine Röntgenkontrolle (Thorax-Aufnahme) empfohlen wird. Als weitere vielversprechende Maßnahme gegen das Auftreten von Myelosuppression und Pleuraergüssen scheint sich die einmalige Gabe der Tagesdosis im Vergleich zur zweimaligen Gabe durchzusetzen, wie auf der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2006 berichtet wurde [17]. In einer die unterschiedlichen Dosierungsschemata vergleichenden Studie sind beide Nebenwirkungen trotz gleicher Effektivität signifikant weniger aufgetreten. Dasatinib sollte bei Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und

Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom vorsichtig angewendet werden, da es Hinweise auf eine mögliche Verlängerung des QT-Intervalls unter Dasatinib gibt.

### Kosten der Therapie

Die Therapiekosten für Dasatinib (Sprycel®) betragen bei einer Dosierung von 140 mg/Tag 4 178,48 Euro im Monat. Im Vergleich dazu liegen die Kosten der Therapie mit Imatinib (Glivec®) bei 3 179,30 Euro im Monat.

### Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Zusammenfassend steht mit Dasatinib eine neue und sehr wirksame Substanz der zweiten Linie in der Behandlung der CML und Ph+ ALL zur Verfügung. Dasatinib ist zur Zeit der erste und einzige Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation, der von der EMEA in dieser Indikation zugelassen wurde. Dasatinib ist gegenüber der Zielstruktur BCR-ABL um ein Vielfaches (325fach) wirksamer als Imatinib und hemmt zusätzlich zu den bereits durch Imatinib inhibierten Tyrosinkinasen BCR-ABL, PDGF-R und cKIT die Kinasen der scr-Familie. Dasatinib wird zur Zeit bei Patienten mit Imatinib-resistenter CML und therapierefraktärer Ph+ ALL oder bei Patienten mit einer Imatinib-Unverträglichkeit in der Behandlung der CML und Ph+ ALL eingesetzt. Dasatinib ist bei allen bekannten Imatinib-Resistenz verursachenden bcr-abl-Mutationen wirksam, außer bei der T315I-Mutation. In den Phase-II-Studien (START) konnte die hohe Effektivität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden. Die auf der letzten Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2006 präsentierten Follow-Up-Daten belegen eine anhaltend gute Wirksamkeit von Dasatinib, und dies auch bei den meist mit mehrfachen Therapien vorbehandelten Patienten in fortgeschrittener Erkrankungsphase. Als wichtigste Nebenwirkungen der Therapie sind insbesondere eine meist vorübergehende Myelosuppression sowie das Auftreten von Pleuraergüssen zu nennen. Möglicherweise können diese Nebenwirkungen bei einem Teil der Patienten durch ein einmal tägliches Dosierungsschema vermieden werden.

Aufgrund der zusätzlichen Hemmung der src-Kinasen-Familie, c-KIT, PDGFR $\beta$  und EPHA2 gibt es theoretische Überlegungen, Dasatinib bei weiteren malignen Erkrankungen einzusetzen, da diese häufig mit einer Dysregulation dieser Tyrosinkinasen vergesellschaftet sind. Erste präklinische Untersuchungen bei bestimmten soliden Tumoren (Kopf/Hals-Tumoren, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom) und hämatologischen Neoplasien (CLL, Mastozytose) zeigten viel versprechende Ergebnisse. Es bleibt interessant abzuwarten, ob sich die positiven Ergebnisse in derzeit laufenden klinischen Prüfungen bestätigen lassen.

### Dasatinib

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder, characterized by the Philadelphia translocation t(9,22), which generates the BCR-ABL fusion gene and oncoprotein, representing a constitutively activated tyrosine kinase. The selective tyrosine kinase inhibitor Imatinib (formerly STI571, Gleevec<sup>®</sup>) blocks kinase activity by occupying the ATP binding site of the ABL tyrosine kinases BCR-ABL, and c-ABL in addition to platelet-derived growth factor receptors (PDGF) alpha and beta and the receptor for human stem cell factor (SCF), c-kit. Based on numerous studies in CML, including patients in early chronic phase (CP), accelerated phase (AP) and myeloid blast crisis (BC), imatinib is considered the new gold standard for conventional first line treatment of CML. Unfortunately, resistance to imatinib occurs in 10 to 15% of patients in CP and even more frequently in AP and BC. Therefore, 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) such as dasatinib, nilotinib and bosutinib a. o. have been developed that are active against the majority of the bcr-abl mutations conferring resistance to imatinib and also in patients without detectable mutations. The first drug approved for treatment of imatinib-resistant and intolerant CML and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the US and in Europe is dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>). Besides BCR-ABL, c-kit and PDGF-R, this compound also acts via the inhibition of SRC family kinases. Dasatinib has been investigated in one phase I study and in a series of 5 phase II studies (START program, one of which, START-R randomised against Imatinib 800 mg daily) involving more than 900 imatinib intolerant or resistant patients with CML and Ph+ ALL. **Keywords:** Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, CML, tyrosine kinase, TKI, leukemia, BCR-ABL, Philadelphia positive, myeloid

### Literatur

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164–72.
2. Baccarani M, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood* 2006;108:1809–20.

3. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-Year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408–17.
4. Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett.* 2007;249(2):121–32.
5. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306–15.
6. www.kompetenznetz-leukaemie.de
7. Fachinformation Europa Sprycel<sup>®</sup>: Stand November 2006.
8. Das J, Chen P, Norris D, Padmanabha R, et al. 2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor. *J Med Chem* 2006;49:6819–32.
9. Fachinformation USA Sprycel<sup>®</sup>: Stand Juli 2006.
10. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531–41.
11. Baccarani M, Kantarjian HM, Apperley JF, Lipton JH, et al. Efficacy of dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) in patients (pts) with chronic phase chronic myelogenous leukaemia (CP-CML) resistant to or intolerant of imatinib: updated results of the CA180013 'START-C' phase II study. *Blood* 2006;108: Abstract #164; (Daten Präsentation).
12. Shah N, Pasquini R, Rousselot P, Jootar S, et al. Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) vs escalated dose of imatinib (im) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukaemia (CP-CML) resistant to imatinib: results of the CA180-017 START-R randomized study. *Blood* 2006;108: Abstract #167.
13. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143–50.
14. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143–50.
15. Cortes J, Kim DW, Guilhot F, Rosti G, et al. Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) in patients (pts) with chronic myelogenous leukaemia in accelerated phase (AP-CML) that is imatinib-resistant (im-r) or -intolerant (im-i): updated results of the CA180-005 'START-A' phase II study. *Blood* 2006;108: Abstract #2160; (Daten Präsentation).
16. Martinelli G, Hochhaus A, Coutre S, et al. Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) efficacy and safety in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia in lymphoid (CML-LB) or myeloid blast (CML-MB) phase who are imatinib-resistant (Im-r) or -intolerant (Im-i). *Blood* 2006;108: Abstract #745.
17. Hochhaus A, Kim DW, Rousselot P, et al. Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>) 50 mg or 70 mg BID versus 100 mg or 140 mg QD in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180-034 study. *Blood* 2006;108: Abstract #166.

# Dasatinib

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage zu genetischen Veränderungen bei Patienten mit CML ist falsch?

- A Etwa 90% der Patienten sind Ph+.
- B Die Translokation zwischen Chromosomen führt zur Expression des Fusionsproteins BCR-ABL.
- C Weitere chromosomale Veränderungen können im Verlauf der Erkrankung hinzukommen.
- D Das Fusionsprotein BCR-ABL wird meist in mesenchymalen Stammzellen nachgewiesen.

### 2. CML: Was trifft nicht zu?

- A Ein erhöhter Blastenanteil im Blut (um 15 bis 29%) ist charakteristisch für die erste Erkrankungsphase.
- B Die chronische Phase ist therapeutisch gut beeinflussbar.
- C Das terminale Stadium ähnelt klinisch einer akuten Leukämie.
- D Es werden drei Erkrankungsphasen unterschieden.

### 3. Welche Aussage zur Gabe von Imatinib bei der CML ist falsch?

- A Imatinib führt u. a. zur Apoptose der entarteten Zellen.
- B Imatinib ist zur First-Line-Therapie zugelassen.
- C Die Resistenzen gegenüber Imatinib sind auf durch den Wirkstoff selbst induzierte Mutationen zurückzuführen.
- D Imatinib ermöglichte die erste zielgerichtete Therapie.

### 4. Therapieansprechen bei CML: Was trifft nicht zu?

- A Wird kein komplettes zytogenetisches Ansprechen erreicht, steigt zugleich das Risiko für Resistenzen.
- B Bei der kompletten molekularen Remission sind keine residuellen Tumorzellen mehr vorhanden.
- C Sehr gute molekulare Remission (MMR=major molecular response) bedeutet: Reduktion der bcr-abl-Transkripte im Blut um 3 Logstufen oder Erreichen eines bcr-abl/abl-Quotienten von  $\leq 0,1\%$  nach einer internationalen Skala.
- D Eine komplette hämatologische und zytogenetische Remission wird angestrebt.

### 5. Welche Aussage zu Mutationen ist falsch?

- A Besondere Bedeutung kommt der T315I-Mutation zu.
- B P-Loop-Mutationen können zu Resistenzen auch gegenüber neuen Substanzen führen.
- C Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne sind der einzige „Resistenzmechanismus“ bei der Imatinib-Therapie.
- D Mutationen treten z. B. in der Kinaseregion auf.

### 6. Ein CML-Patient spricht nicht auf die Gabe von Imatinib in Standarddosierung an. Welche Aussage zur weiteren Behandlung des Patienten ist richtig?

- A Eine Dosiserhöhung kann erfolgreich sein.
- B Eine Stammzelltransplantation ist Option der Wahl.
- C Standardmäßig wird die Therapie in Kombination mit Zytostatika fortgesetzt.

- D Eine Umstellung auf eine Zweitgenerationssubstanz wird nicht empfohlen: Kreuzresistenz.

### 7. Welche Aussage zu Dasatinib ist falsch?

- A Die Bindung an das Fusionsprotein und die Hemmung der Kinaseaktivität sind von der Konformation des Proteins unabhängig.
- B Dasatinib hemmt BCR-ABL kompetitiv.
- C Die Bindung an die ATP-Bindungsstelle ist irreversibel.
- D Dasatinib hemmt auch die Aktivität einiger anderer Tyrosinkinasen.

### 8. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist falsch?

- A Bei Leberfunktionsstörungen kann die Dasatinib-Exposition erhöht sein.
- B Dasatinib wird nach oraler Gabe rasch resorbiert.
- C Die Metabolisierung erfolgt überwiegend über CYP3A4.
- D Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren.

### 9. Dasatinib: Welche Aussage zur Indikation ist falsch?

- A Es kann in allen Erkrankungsphasen der CML eingesetzt werden.
- B Die Therapie von Patienten mit Ph+ ALL ist nicht zugelassen.
- C Die Patienten müssen laut Zulassung zuvor Imatinib erhalten haben, auf die Therapie aber nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- D Empfohlen wird die zweimal tägliche Einnahme von 70 mg Dasatinib, unabhängig von Mahlzeiten.

### 10. Welche Aussage zur Therapie mit Dasatinib ist falsch?

- A Wichtigste Nebenwirkungen sind meist vorübergehende Myelosuppression und Pleuraergüsse.
- B Mit einem Auftreten der gleichen Toxizität wie unter Imatinib ist bei der Umstellung auf Dasatinib nicht zu rechnen.
- C Eine Dosismodifikation verbessert möglicherweise die Verträglichkeit.
- D Dasatinib ist bei allen bekannten Imatinib-Resistenzen wirksam; Ausnahme: die T315I-Mutation.

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

### Lösungen zu den Fragen aus Heft 9:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Dasatinib

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname Abonnenntennummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

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

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

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

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. November 2007 bis  
15. Dezember 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

\_\_\_\_\_  
Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Dezember 2007** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Sildenafil und pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

Lars C. Huber und Manuel Fischler, Zürich

Bis vor kurzem war die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) eine Krankheit mit äußerst limitierten Behandlungsoptionen, die unbehandelt rasch zum Tod führte. Neue Therapieansätze haben in den letzten Jahren jedoch zu einer deutlichen Abnahme der Sterblichkeit und zu einer starken Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten geführt. Sildenafil ist ein cGMP-spezifischer Hemmer der Phosphodiesterase 5 (PDE-5), der ursprünglich für die Therapie der erektilen Dysfunktion entwickelt wurde. Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, dass Sildenafil bei Patienten mit PAH zu einer Verbesserung der klinischen Symptome, der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der pulmonalen Hämodynamik führt. Momentan fehlen zwar noch wichtige Resultate über die Langzeiteffekte, insgesamt aber zeigt die gegenwärtige Datenlage, dass Sildenafil ein potentes, sicheres und gut verträgliches Arzneimittel für die Therapie der PAH ist. Sildenafil kann entweder alleine oder in Kombination mit anderen vasodilatativen Medikamenten verwendet werden. Sildenafil ist unter dem Namen Revatio® seit Oktober 2005 in Deutschland zur Therapie der PAH bei Patienten mit funktionellem Schweregrad III zugelassen.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:409–13.*

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks über 25 mmHg in Ruhe und über 30 mmHg unter Belastung. Um eine linksventrikulär bedingte Erhöhung des Lungendrucks auszuschließen, gehört auch ein mittlerer kapillarer Verschlussdruck und ein enddiastolisch-linksventrikulärer Druck von unter 15 mmHg zu den Definitionskriterien. Die pulmonale Hypertonie wird nach klinischen und pathophysiologischen Kriterien gemäß dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in fünf Gruppen klassifiziert. Die Gruppe I dieser Klassifikation beinhaltet Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) und umfasst die „primäre“ PAH, wozu die idiopathische und die familiäre PAH gehören, sowie die PAH im Rahmen von Kollagenosen, kongenitalen kardialen Links-Rechts-Shunts und Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) [1–4]. Die PAH ist eine unheilbare Krankheit, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zu rechtsventrikulärer Herzinsuffizienz und zum Tod führt. Intensive Forschung im Gebiet der PAH hat im Verlauf der letzten zehn Jahre zur Entwicklung verschiedener, neuer Therapien geführt, die unterdessen Eingang in den klinischen Alltag gefunden haben und die Mortalität der Patienten bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität stark reduziert haben. Hierzu zählen Calciumkanalblocker, Prostanoid (Epoprostenol i.v. [in Deutschland nicht zugelassen], Treprostinil s.c. [Remodulin®], Iloprost zur Inhalation [Ventavis®]) sowie die oral applizierten Endothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan [Tracleer®], Sitaxentan [Thelin®]). Die Prostanoid sowie die Endothelin-Rezeptorantagonisten haben eine Zulassung zur Behandlung der PAH bei Patienten mit funktionellem Schweregrad III. Seit Oktober 2005 ist in

Deutschland auch der hochselektive Phosphodiesterase(PDE)-5-Hemmer Sildenafil (Revatio®) zur Therapie dieser Patienten zugelassen. Eine Übersicht der funktionellen Schweregrade sowie ein Fragebogen, wie er am Universitätsspital Zürich zu ihrer klinischen Evaluation verwendet wird, sind in **Tabelle 1** und **2** gezeigt.

## Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Eine ausgeprägte Vasokonstriktion der kleinen arteriellen Lungengefäße ist ein wesentlicher pathophysiologischer Bestandteil der PAH. Die Engstellung der Gefäße resultiert dabei aus einem Ungleichgewicht von vasokonstriktiven Faktoren (z.B. Endothelin-1, Thromboxan) und vasodilatativen Molekülen (z.B. Stickstoffmonoxid [NO], Prostacyclin). NO wird durch verschiedene Isoenzyme der NO-Synthase aus L-Arginin gebildet. In gesunden Lungengefäßen geschieht dies vor allem über die endotheliale NO-Synthase (eNOS). Intrazellulär wirkt NO über zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), einen wichtigen „second messenger“, der zu Vasodilatation und Hemmung der Proliferation vaskulärer Muskelzellen führt. Die Effekte von cGMP sind aufgrund der raschen Degradation durch Phosphodiesterase(PDE)-Enzyme allerdings auf eine sehr

*Dr. med. Lars C. Huber, Zentrum für experimentelle Rheumatologie und Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) der Universität Zürich, Arbeitsgruppe für pulmonale Hypertonie, Departement für Innere Medizin des Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz, E-Mail: Lars.Huber@usz.ch  
Dr. med. Manuel Fischler, Arbeitsgruppe für pulmonale Hypertonie, Departement für Innere Medizin des Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz*

Tab. 1. Übersicht der funktionellen Schweregrade der PH

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Synkopen unter normaler physischer Belastung
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Symptome in Ruhe Unter normaler physischer Belastung Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen
Klasse III	Starke Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Symptome in Ruhe Unter leichter physischer Belastung Dyspnoe, Ermüdung, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen
Klasse IV	Körperliche Aktivität ohne Symptome unmöglich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz Dyspnoe, Ermüdung oder beides kann in Ruhe vorhanden sein Verschlechterung durch jegliche körperliche Aktivität

Tab. 2. Fragebogen des Universitätsspitals Zürich zur Evaluation der funktionellen Klasse bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Klasse	Beschwerden:	Ja	Nein
NYHA IV	In Ruhe?	Ja	Nein
	Beim Aufstehen/Anziehen?	Ja	Nein
	Beim Waschen, Zähneputzen, Duschen?	Ja	Nein
	Beim Umhergehen im Haus?	Ja	Nein
	Beim langsamen Gehen auf flachem Boden?	Ja	Nein
NYHA III	Beim langsamen Treppensteigen (2 Treppenläufe)?	Ja	Nein
	Beim Gehen auf flachem Boden in normalem Tempo?	Ja	Nein
NYHA II	Beim Treppensteigen über 2 und mehr Treppenläufe in normaler Geschwindigkeit?	Ja	Nein
	Beim Gehen bergauf?	Ja	Nein
NYHA I	Bei ausgeprägter körperlicher Aktivität?	Ja	Nein
Funktionelle Klasse für diesen Patienten:		NYHA: <input type="checkbox"/>	

kurze Zeitdauer begrenzt. PDE-Enzyme gehören zu einer Superfamilie von Metallophosphohydrolasen, welche bestimmte Bindungen an zyklischen Nucleotiden (cAMP/cGMP) spalten (zusammengefasst in [5]). Sildenafil ist ein Inhibitor der cGMP-spezifischen PDE-5 [6]. Die pharmakologischen Wirkungsmechanismen von Sildenafil sind in **Abbildung 1** schematisiert.

PDE-5 gehört zu den wichtigsten PDE-Isoenzymen in den Lungenarterien. Die PDE-5-Isoform ist im Lungengewebe bereits unter physiologischen Bedingungen stark exprimiert. Bei PAH und Hypoxämie wird sie zusätzlich hochreguliert [7–9]. Diese pathophysiologischen Grundlagen bilden eine vielversprechende und logische Ausgangslage für einen Therapieansatz der PAH mit PDE-5-Inhibitoren.

In In-vitro-Studien wurde eine 10- bis 4000fach erhöhte Selektivität von Sildenafil für die PDE-5 gegenüber anderen Isoformen gezeigt. Am geringsten ist die Selektivität von Sildenafil für die PDE-5 gegenüber der PDE-6. Die Isoform PDE-6 wird hauptsächlich in der Retina exprimiert und ist dort für die Phototransduktion verantwortlich. Störungen im Farbsehen wie sie zum Teil bei Therapiebeginn mit Sil-

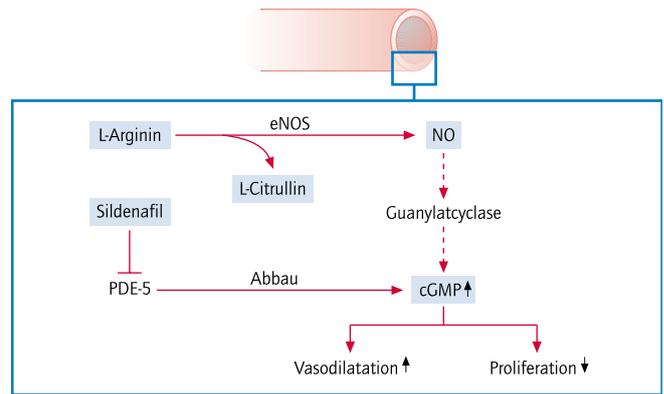


Abb. 1. Pharmakologische Wirkungsmechanismen von Sildenafil am Beispiel Gefäßendothel

denafil von Patienten berichtet wurden, könnten so erklärt werden [10].

Die cGMP-spezifische PDE-5 findet sich neben den Gefäßen der pulmonalen Strombahn und im Corpus cavernosum des männlichen Schwellkörpers auch im gesamten übrigen Gefäßbett sowie in Thrombozyten [11]. Eine Hemmung der PDE-5 durch Sildenafil ist so vermutlich für die leichte periphere Gefäßdilatation und die damit verbundene geringfügige Senkung des systemischen Blutdrucks verantwortlich [12]. Mit der Ausnahme von NO-Donatoren (siehe Interaktionen) wird deshalb auch eine Kombinationstherapie von Sildenafil mit anderen Antihypertensiva sehr gut vertragen [13].

In In-vitro-Untersuchungen wurde zudem nach Zugabe von Sildenafil an Thrombozyten eine Verstärkung der NO-regulierten antiaggregatorischen Effekte gezeigt. Dieser Effekt konnte aber klinisch nicht bestätigt werden.

### Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Sildenafil wird rasch absorbiert und erreicht bei einem extensiven hepatischen First-Pass-Effekt eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 40%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 60 Minuten beobachtet. Sildenafil wird in den mikrosomalen Enzymsystemen der Leber vorwiegend über die Cytochrom-P450-Isoform CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von potenten Inhibitoren dieses Isoenzym (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Cimetidin, Grapefruit-saft) kann deshalb zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil führen. Umgekehrt ist bei der Verwendung CYP3A4-induzierender Substanzen (z. B. Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) auch eine erniedrigte Plasmakonzentration von Sildenafil möglich. Für die Therapie der PAH spielt dabei vor allem die Interaktion mit Bosentan eine Rolle.

Sowohl Sildenafil als auch sein aktiver Metabolit (N-desmethyl-Sildenafil) haben eine Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 4 Stunden, wobei 80% fäkal, der Rest renal ausgeschieden werden. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30 ml/min) zeigen eine verminderte renale Ausscheidung von Sildenafil. Eine initiale Dosisanpassung ist aber aufgrund des geringen renal ausgeschiedenen Anteils meist nicht notwendig.

Tab. 3. Veränderungen hämodynamischer Parameter bei Patienten mit PAH durch die Behandlung mit Sildenafil nach 12 Wochen im Vergleich zur Ausgangssituation (Mittelwerte plus 95%-Konfidenzintervalle) [adaptiert nach 14]

Parameter	Plazebo (n=65)	Sildenafil 20 mg 3-mal/Tag (n=65)	p-Wert	Sildenafil 40 mg 3-mal/Tag (n=63)	p-Wert	Sildenafil 80 mg 3-mal/Tag (n=65)	p-Wert
Herzfrequenz [Schläge/min]	-1,3 (-4,1 bis 1,4)	-3,7 (-5,9 bis -1,4)	0,18	-3,3 (-5,5 bis -1,0)	0,27	-4,7 (-7,3 bis -2,2)	0,05
Pulmonal-arterieller Mitteldruck [mm Hg]	0,6 (-0,8 bis 2,0)	-2,1 (-4,3 bis 0,0)	0,04	-2,6 (-4,4 bis -0,9)	0,01	-4,7 (-6,7 bis -2,8)	<0,001
Herzindex [l/min·m <sup>2</sup> ]	-0,02 (-0,17 bis 0,13)	0,21 (0,04 bis 0,8)	0,06	0,24 (0,05 bis 0,42)	0,03	0,37 (0,2 bis 0,55)	0,001
Pulmonaler Gefäßwiderstand [dyn·s/cm <sup>5</sup> ]	49 (-54 bis 153)	-122 (-217 bis -27)	0,01	-143 (-218 bis -69)	0,01	-261 (-365 bis -157)	<0,001
Rechtsatrialer Druck [mm Hg]	0,3 (-0,9 bis 1,5)	-0,8 (-1,9 bis 0,3)	0,19	-1,1 (-2,4 bis 0,2)	0,10	-1,0 (-2,1 bis 0,1)	0,11

Tab. 4. Unerwünschte Wirkungen bei der Therapie mit Sildenafil (≥ 3 %; häufiger bei Sildenafil- als bei Plazebo-Gabe) [nach 14]

Nebenwirkung	Sildenafil (n=207) [%]	Plazebo (n=70) [%]
Kopfschmerzen	46	39
Flush	12	4
Gliederschmerzen	10	6
Myalgien	9	4
Dyspepsie	11	7
Durchfall	10	6
Husten	7	6
Nasenbluten	7	1
Schlaflosigkeit	6	1
Fieber	6	3
Grippe	5	3
Sehstörungen	4	0

## Klinische Studien

Über 20 klinische Studien haben die Effekte von Sildenafil bei Patienten mit PAH unterschiedlicher Ätiologie untersucht (aufgelistet in [5]). Die bis jetzt größte, randomisierte und doppelblinde Multicenterstudie war die SUPER-1-Studie (Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension) [14]. Dabei wurden 278 symptomatische Patienten (NYHA II–IV) eingeschlossen. Die Patienten wiesen entweder eine idiopathische PAH, eine PAH im Zusammenhang mit kollagen-vaskulären Veränderungen oder eine PAH im Anschluss an die operative Korrektur eines kongenitalen kardialen Links-Rechts-Shunts auf. Die Patienten erhielten Plazebo oder Sildenafil in drei verschiedenen Dosierungen (20, 40 oder 80 mg 3-mal täglich) über eine Zeitdauer von insgesamt 12 Wochen. Primärer Endpunkt war dabei die Veränderung im 6-Minuten-Gehtest im Vergleich zur Ausgangssituation. Der 6-Minuten-Gehtest ist eine häufig praktizierte Methode zur Messung der physischen Aktivität im Rahmen einer submaximalen Belastung und wird als Verlaufsparemeter einer neu begonnenen Therapie eingesetzt. Zur Reproduzierbarkeit sollte der 6-Minuten-Gehtest dabei unter genau standardisierten Vorgaben durchgeführt werden [23]. In allen drei Sildenafil-Gruppen (20, 40 oder 80 mg 3-mal täglich) verbesserte sich die Gehstrecke im Vergleich zur

Plazebo-Gruppe signifikant um durchschnittlich 45, 46 respektive 50 m ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Sildenafil-Gruppen. Zusätzlich konnte in den Therapiegruppen eine Verbesserung des funktionellen Schweregrads wie auch der Hämodynamik gezeigt werden (Tab. 3). In der Verlängerungsstudie, die über die Dauer eines Jahres ging, wurden alle Patienten mit 3-mal täglich 80 mg Sildenafil behandelt und erreichten eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke von im Mittel 51 m gegenüber der Ausgangssituation. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im November 2005 im New England Journal of Medicine publiziert [14].

Die Langzeitresultate dieser Verlängerungsstudie (SUPER-2) mit 3-mal täglich 80 mg Sildenafil zeigten zudem ein Überleben von 96 % der Patienten verglichen mit einem erwarteten Resultat von 71 % [15].

Neben Patienten der WHO-Gruppe I mit PAH konnte durch Sildenafil auch eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit und der pulmonalen Hämodynamik bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie der WHO-Gruppe IV mit chronisch-thromboembolischer Genese der pulmonalen Hypertonie (CTEPH) erreicht werden [16].

## Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund der systemischen Verteilung der PDE-5-Isoform kann die Therapie mit Sildenafil potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen. In den bisher publizierten Studien zur Therapie der pulmonalen Hypertonie und der erektilen Dysfunktion wurde jedoch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit von Sildenafil beschrieben.

In der erwähnten SUPER-Studie handelte es sich meist um leichte bis mäßige unerwünschte Wirkungen – am häufigsten waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Durchfall und Gliederschmerzen (Häufigkeit ≥ 10 %, zusammengefasst in Tabelle 4). Unerwünschte hämodynamische Wirkungen wurden nicht beobachtet, insbesondere kam es nicht zu einem symptomatischen Abfall des systemischen Blutdrucks.

Sildenafil alleine oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure verlängerte die Blutungszeit nicht. Zusammen mit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (die im Rahmen der allgemeinen pharmakologischen Maßnahmen bei pulmonaler Hypertonie praktisch immer angewendet wird) steigerte sich jedoch die Inzidenz von Epistaxis leicht.

## Interaktionen

Sildenafil wird vor allem über die Cytochrom-P450-Isomere CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert. Interaktionen mit Arzneimitteln, welche ebenfalls über diese Isoenzyme verstoffwechselt werden, sind deshalb möglich. In In-vivo-Studien wurde insbesondere eine Reduktion der Sildenafil-Clearance und eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Sildenafil bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Substraten gezeigt. Bei gleichzeitiger Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Ketoconazol und Itraconazol sollte der Sildenafil-Plasmaspiegel kontrolliert werden und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Umgekehrt bewirkt Sildenafil eine schwache Hemmung der CYP-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4, wodurch allerdings keine deutlichen Wechselwirkungen verursacht zu werden scheinen.

Im Rahmen von Kombinationstherapien der PAH ist auf die Interaktion von Sildenafil und Bosentan hinzuweisen. Dabei erhöht einerseits Sildenafil den Bosentan-Plasmaspiegel um etwa 50% und andererseits wird der Sildenafil-Plasmaspiegel durch Cytochrom-CYP3A4-Induktion um beinahe 60% reduziert [17]. Bis heute wurden allerdings keine erhöhte Inzidenz von Bosentan-Nebenwirkungen (v.a. Hepatotoxizität) beobachtet und es ist noch unklar, wie klinisch relevant der erniedrigte Sildenafil-Plasmaspiegel ist. Eine wichtige pharmakodynamische Wechselwirkung ist bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil mit Nitraten oder anderen NO-Donatoren zu berücksichtigen: Entsprechend der pharmakologischen Effekte auf den intrazellulären Stoffwechsel von eNOS, NO und cGMP potenziert Sildenafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten und kann so zu schweren, lebensbedrohlichen Hypotonien führen. Eine gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil und NO-Donatoren (z. B. Koronarvasodilatoren wie Molsidomin und Glyceroltrinitrat-Sprays) ist deshalb streng kontraindiziert [11]. Dasselbe gilt auch für illegal vertriebene Nitrate, so genannte Poppers (Iso-Butylnitrit und Amylnitrit), sowie für die Akutbehandlung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die Sildenafil eingenommen haben.

Kontraindiziert ist Sildenafil auch bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie (Blutdruck <90/50 mmHg) und bei Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt.

## Dosierung

Aufgrund der Resultate der SUPER-1-Studie wurde Sildenafil (unter dem Namen Revatio®) von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) wie auch von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) 2005 in einer Dosis von 20 mg 3-mal täglich zur Therapie bei Patienten mit PAH mit funktioneller NYHA-Klasse III zugelassen. Diese (relativ niedrige) Dosierung wurde aufgrund der fehlenden Signifikanz von höheren Dosen im 6-Minuten-Gehtest gewählt [14]. Kleinere Studien und Expertenmeinungen tendieren jedoch eher zu einer höheren Dosierung, insbesondere auch im Hinblick auf Kombinationstherapien mit Bosentan (siehe Interaktionen). Zu erwähnen ist, dass bislang keine

Langzeitdaten zu niedrig dosiertem Sildenafil vorliegen (1-Jahres-Resultate der SUPER-2-Studie mit 3-mal täglich 80 mg Sildenafil).

Die reinen Arzneimittelkosten für eine einmonatige Therapie mit Sildenafil in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3-mal täglich 20 mg belaufen sich auf 784,90 Euro (Rote Liste, Stand: Oktober 2007).

## Bewertung

Sildenafil wurde 1989 auf der Suche nach biochemischen Inhibitoren der PDE-Enzyme entdeckt und in klinischen Studien zur Therapie der koronaren Herzkrankheit getestet. Die Resultate dieser Studien waren jedoch enttäuschend – die eher zufällige Entdeckung einer verbesserten und verlängerten Erektion hat aber 1998 zur Zulassung von Sildenafil unter dem Handelsnamen Viagra® zur Behandlung der erektilen Dysfunktion geführt [5].

In verschiedenen unkontrollierten und kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien wurde die Sicherheit („safety“), die Verträglichkeit („tolerability“) und die klinische Wirksamkeit („efficacy“) von Sildenafil auch für die Therapie der PAH untersucht. In der bisher größten kontrollierten Studie in diesem Rahmen, der SUPER-Studie [14], wurde bei Gabe von Sildenafil eine signifikante Verbesserung verschiedener PAH-spezifischer Krankheitsparameter gezeigt. Insbesondere war die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, welche als unabhängige prognostische Größe in der PAH eine entscheidende Rolle spielt, unter Behandlung um bis zu 50 Meter verlängert. Ebenso senkte Sildenafil den mittleren pulmonal-arteriellen Druck und verbesserte den funktionellen Schweregrad. Diese Daten liegen damit im Bereich der Resultate anderer vasodilatativer Therapien, insbesondere von intravenösem Epoprostenol, inhaliertem Iloprost und oral verabreichtem Bosentan. Die klinische Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit konnte zudem in einer verlängerten, offenen Phase der Studie nach 12 Monaten bestätigt werden.

In einer kleineren Studie (SERAPH=Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension) wurde die vasodilatative Therapie mit Sildenafil und Bosentan verglichen – dabei erreichten beide Medikamente ähnlich gute Resultate [18]. In Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest, die Dilatation des rechten Ventrikels sowie die Plasmaspiegel von BNP (brain natriuretic peptide) zeigte Sildenafil sogar leicht bessere Ergebnisse [18, 19]. Da es sich hierbei aber um eine sehr kleine Studie mit wenigen Patienten handelte, sind diese Daten mit Vorsicht zu interpretieren.

Insgesamt zeigte sich auch in den meisten klinischen Versuchsneine ausgesprochen gute Verträglichkeit von Sildenafil – die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig schwer ausgeprägt und es traten keine signifikanten Änderungen von Laborwerten auf.

Aus heutiger Sicht stellt die Zulassung von Sildenafil zur Behandlung von Patienten mit PAH mit funktionellem Schweregrad III eine wichtige Erweiterung des Spektrums spezifischer Therapeutika für diese Patienten dar. Zudem sind auch die Kosten einer vasodilatativen Therapie mit Sildenafil im Vergleich geringer als bei den anderen ver-

wendeten Therapien. Momentan fehlen allerdings noch wichtige Daten zu Langzeiteffekten.

Vielversprechend ist der Einsatz von Sildenafil in Kombination mit anderen pulmonalen Vasodilatoren (insbesondere Bosentan), die Daten hierzu sind allerdings noch beschränkt. In einer erst kürzlich publizierten Arbeit wurde die Wirkung einer oralen Kombinationstherapie mit Sildenafil und Bosentan untersucht [20]. In der kleinen Patientengruppe zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die vasodilatative Doppeltherapie. Allerdings fehlen auch hier für definitive Schlussfolgerungen noch weiterführende, randomisierte Studien. Diese sind mit dem COMPASS-Programm (COMPASS-1, -2 und -3) zur Erforschung der Kombination von Sildenafil und Bosentan im Hinblick auf Sicherheit und potenzielle synergistische Wirkungen unterwegs.

Die Kombination von Sildenafil und inhalierbarem Iloprost wurde in einer kleinen Studie bezüglich Hämodynamik und klinischen Parametern untersucht [21]. Dabei konnte eine dauerhafte klinische Stabilisierung sowie eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit gezeigt werden [21, 22]. Prospektive, randomisierte Studien über Sicherheit und Wirksamkeit der entsprechenden Kombinationstherapien werden gegenwärtig durchgeführt.

Bei kombinierten Therapien sind zudem die erwähnten Interaktionen zu berücksichtigen. Die optimale Dosierung sowie die erforderlichen Plasmaspiegel von Sildenafil sind dabei noch unklar, generell dürfte aber die Ziel-Dosierung von Sildenafil eher über den empfohlenen 3-mal täglichen 20 mg liegen.

Zusammenfassend ist Sildenafil sowohl als Monotherapie sowie wahrscheinlich auch im Rahmen einer Kombinationstherapie wirksam, gut verträglich und kostengünstig.

#### Autorenerklärung

Es bestehen keinerlei Interessenskonflikte, der Artikel wurde unabhängig von der Herstellerfirma erstellt.

#### Sildenafil

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a devastating condition rapidly leading to right heart failure and death if left untreated. Extensive research however has supplemented our treatment armamentarium with novel therapeutic options that improved the overall prognosis including reduction of mortality and improvement of quality of life of patients suffering from PAH. One of these novel approaches includes sildenafil, a cGMP-specific phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor that was initially developed to treat male erectile dysfunction. Several clinical trials have shown that sildenafil is an effective treatment agent for PAH that results in an improvement of clinical symptoms and pulmonary hemodynamics. Important data related to the long-term safety profile of sildenafil are still unavailable. Taken together, however, sildenafil was proven as potent and safe therapeutic strategy in PAH both alone and in combination with other standard treatments.

Sildenafil was approved in Germany in 2005 for the therapy of PAH patients suffering from dyspnea class NYHA III.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, sildenafil

#### Literatur

1. Simonneau G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
2. Humbert M, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459–5.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111–7.
4. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655–65.
5. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Treatment of pulmonary arterial hypertension with sildenafil: from pathophysiology to clinical evidence. *Journal Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:722–35.
6. Kulkarni SK, Patil CS. Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:789–99.
7. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:930–8.
8. Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, Hill NS. Pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:245–50.
9. Sebkhi A, Strange JW, Phillips SC, Wharton J, Wilkins MR. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;107:3230–5.
10. Krenzelok EP. Sildenafil: clinical toxicology profile. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:645–51.
11. Pfizer\_Labs. Revatio. [http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_revatio.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_revatio.pdf) (revised July 2006).
12. Oliver JJ, Melville VP, Webb DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006;48:622–7.
13. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Sildenafil Study Group. Am J Hypertens* 2001;14:70–3.
14. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
15. Corris P, Burgess G, Parpia T, Barst R. Sildenafil effects on 1-year survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). *Eur Respir J* 2005;26:475(S).
16. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139–41.
17. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107–12.
18. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292–7.
19. Sastry BK. Pharmacologic treatment for pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:561–8.
20. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, Miera O, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006;36(Suppl 3):32–8.
21. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
22. Ghofrani HA, Hoepfer MM. [Drug combination treatment for pulmonary arterial hypertension.]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(Suppl 9):S330–3.
23. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.

# Inhalierbare Glucocorticoide zur Behandlung des Asthma bronchiale

## Grundbegriffe und Bedeutung für die klinische Anwendung

*Claus Kroegel, Martin Förster, Robert Walther, Margot Henzgen und Angelika Reißig, Jena*

Inhalierbare Glucocorticoide bilden die Grundlage der antiasthmatischen Therapie des persistierenden Asthma bronchiale und reduzieren Morbidität und Letalität der Erkrankung. Die einzelnen, heute zur Verfügung stehenden inhalierbaren Glucocorticoide zeigen zum Teil erhebliche Unterschiede ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften. Diese umfassen die orale oder systemische Bioverfügbarkeit, Proteinbindung, Halbwertszeit, Clearance, Lipidkonjugation, Lipophilie und pulmonale Verweildauer. Hinzu kommen verschiedene Inhalatoren und Inhalationssysteme. Hieraus ergeben sich nicht nur Unterschiede bei der inhalierten Glucocorticoid-Menge, sondern auch bei systemischen (Wachstumshemmung, Glucoseintoleranz, Kataraktentwicklung, Glaukom und Osteoporose) oder oropharyngealen Nebenwirkungen (z. B. Dysphonie, Soor). Letztgenannter Aspekt ist von besonderer Bedeutung, da er eine konsequente Anwendung inhalierbarer Glucocorticoide bereits unmittelbar nach Therapiebeginn behindern kann („Compliance“). Die Entwicklung neuer Applikatoren und innovativer Substanzen dieser Wirkstoffklasse hat in den letzten Jahren die Sicherheit der antientzündlichen Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden weiter verbessert und erlaubt gleichzeitig eine individuelle, auf den jeweiligen Patienten ausgerichtete antientzündliche Therapie. Die potenziellen Unterschiede in der Wirksamkeit und der Sicherheit inhalierbarer Glucocorticoide sowie die sich hieraus ergebenden Konsequenzen für eine individualisierte Asthmatherapie werden diskutiert.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:414–23.*

Asthma bronchiale ist eine primär entzündliche Erkrankung der Atemwege, die selbst noch bei leichtesten Formen der Erkrankung oder bei asymptomatischen Patienten nachzuweisen ist [18, 19, 24, 45, 46]. Das Ausmaß der bronchialen Entzündung bestimmt nicht nur die Schwere der jeweiligen Erkrankung, sondern definiert gleichzeitig auch den Verlauf sowie die Häufigkeit von Exazerbationen [5, 6, 16, 18]. Aufgrund der zentralen Bedeutung der Atemwegs-entzündung gilt die antientzündliche Behandlung mit inhalierbaren Glucocorticoiden heute als der Sockel der Therapie des persistierenden Asthma bronchiale [19, 26]. Sie besitzen einen günstigen Einfluss auf alle Asthma-relevanten Parameter, wie Morbidität, Letalität und Prognose [18, 21, 25, 38]. Schätzungen gehen davon aus, dass sich bei konsequenter Umsetzung der antientzündlichen Basistherapie weltweit mehrere Tausend Todesfälle pro Jahr verhindern ließen [2, 3, 49]. Aus diesen Gründen muss es das vordringliche Ziel aller Anstrengungen sein, die antientzündliche Therapie jedem Patienten mit einem persistierenden Asthma bronchiale zukommen zu lassen.

Auch wenn die Wirkung der einzelnen inhalierbaren Glucocorticoide letztlich von der Bindung an den einen gleichen intrazellulären Glucocorticoid-Rezeptor vermittelt wird und sich pharmakodynamische Unterschiede durch eine entsprechende Dosierung ausgleichen lassen, ergeben sich

doch Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften. Diese äußern sich in der Wirksamkeit und in den Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen. Die Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Substanzen macht die Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden deshalb unübersichtlich. Zudem zeigen die heute verfügbaren Substanzen durchaus klinisch relevante Unterschiede, die sich nicht nur auf die Dosis, sondern auch auf Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen beziehen. Um eine differenzierte Auswahl zur antientzündlichen Behandlung des Asthma bronchiale zu ermöglichen, sollen im Folgenden die wesentlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Parameter inhalierbarer Glucocorticoide dargestellt werden, um die Grundlage für eine patienten- und krankheitsgerechte Auswahl zu schaffen.

### Die asthmatische Atemwegs-entzündung

Unter Asthma bronchiale versteht man eine anfallsweise auftretende, deutlich reversible Bronchialobstruktion mit

*Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Dr. Martin Förster, Dr. Robert Walther, Priv.-Doz. Dr. med. Margot Henzgen, Priv.-Doz. Dr. med. Angelika Reißig, Pneumologie und Allergologie, Medizinische Klinik I, Friedrich-Schiller-Universität, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, E-Mail: claus.kroegel@med.uni-jena.de*

Tab. 1. Pathophysiologische Veränderungen und die daraus resultierenden klinischen Beschwerden

Pathophysiologische Veränderung	Korrespondierende Symptome
Epithelschädigung, -zerstörung, Hemmung des Zilienapparats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mukusretention</li> <li>• Neigung zu Infekten</li> <li>• Hustenreiz</li> </ul>
Bronchiale Hyperreagibilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome (Husten, Obstruktion) nach Inhalation von Irritantien unserer unmittelbaren Umgebung (Rauch, Nebel, Kälte, Lösungsmittel usw. ) oder</li> <li>• Symptome bei körperlicher Anstrengung (Sport, Hyperventilation)</li> </ul>
Atemwegsobstruktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe in Ruhe oder</li> <li>• Symptome bei körperlicher Belastung</li> </ul>
Atemwegsremodelling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschleunigte Abnahme der Lungenfunktion,</li> <li>• Fixierung der Atemwegsobstruktion im Verlauf</li> </ul>

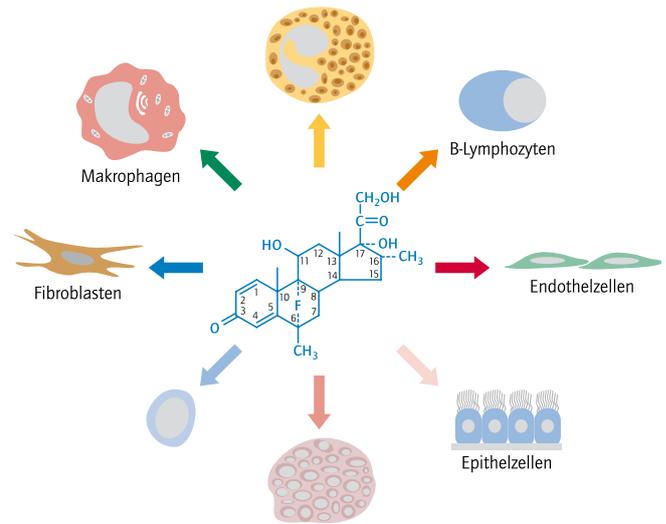


Abb. 1. Angriffsorte der Glucocorticoide

Tab. 2. Derzeit verfügbare inhalierbare Glucocorticoide und empfohlene Dosierung zur Behandlung des Asthma bronchiale

Genera- tion	Glucocorticoid	Niedrige Dosierung [mg/d]	Mittlere Dosierung [mg/d]	Hohe Dosierung [mg/d]
I.	Beclometason (BMP, BDP)	≤ 500	≤ 1 000	≤ 2 000
II.	Flunisolid*	≤ 500	≤ 1 000	≤ 2 000
	Triamcinolonacetamid*	≤ 400	≤ 800	≤ 1 600
	Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1 600
	Fluticasonpropionat	≤ 250	≤ 500	≤ 1 000
	Mometasonfuroat	200	400	800
III.	Ciclesonid/Des-Ciclesonid	80	160	> 160

\* In Deutschland nicht zur Asthmatherapie zugelassen [Daten aus 2, 3, 13, 17] BMP=Beclometasonmonopropionat; BDP=Beclometasondipropionat

Dyspnoe und/oder nichtproduktivem Husten, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität sowie durch einen fibrotischen Umbau der Atemwege („Remodelling“) charakterisiert ist [5, 6, 21–23]. Diese Veränderungen beruhen auf einer chronischen Entzündung der Atemwege, die in der Mehrzahl der Fälle mit einer allergischen Diathese assoziiert ist [20]. Dabei induziert der Kontakt mit einem oder mehreren relevanten Allergen(en) bei sensibilisierten Personen einerseits ein humorales, B-Zell-vermitteltes (IgE) und andererseits ein zelluläres, durch CD4+ T-Lymphozyten vom Th2-Phänotyp organisiertes (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25) Immunmuster in den Atemwegen. Während über die humorale Reaktion Mastzellen und Basophile sensibilisiert werden, organisieren Th2-Zell-assoziierte Zytokine die entzündliche Atemwegsinfiltation durch eosinophile Granulozyten, B-Lymphozyten und andere Zellen in die Bronchien [18–20]. Die wiederholte Allergen-Exposition führt zur Freisetzung verschiedener Mediatoren aus den die Bronchialwand infiltrierenden Effektorzellen der asthmatischen Entzündung. Hierzu gehören unter anderem Histamin, Tryptase, Cysteinyl-Leukotriene, Interleukine (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25) sowie bestimmte Proteasen, die schließlich die charakteristischen akuten und chronischen histopatho-

logischen, pathophysiologischen und klinischen Veränderungen vermitteln (Tab. 1). Hierzu gehört im Einzelnen

- die Atemwegsobstruktion unterschiedlicher Ausprägung,
- die Entwicklung einer bronchialen Hyperreagibilität,
- die Muskelhypertrophie und
- der unmittelbar auf das peribronchiale Gewebe begrenzte Gewebeumbau der Atemwege („Remodelling“) sowie
- die im Verlauf beschleunigte Abnahme der Lungenfunktion [4, 18, 21, 25].

## Inhalierbare Glucocorticoide

### Antientzündliche Wirkung

Inhalierbare Glucocorticoide sind die effektivsten, derzeit verfügbaren antientzündlichen Medikamente (Tab. 2). Ihre Wirksamkeit für die Behandlung des Asthma bronchiale wird durch zahlreiche Untersuchungen belegt [Übersicht bei 18, 19, 25]. Sie hemmen mit Asthma bronchiale einhergehende chronische Veränderungen, zu denen unter anderem die entzündliche Gewebeeinfiltration durch Entzündungszellen, wie den eosinophilen Granulozyten, sowie die Synthese und die Freisetzung pro-entzündlicher Mediatoren gehören (Abb. 1). Sie vermitteln ferner eine Verschiebung der zellulären Syntheseleistung von vorwiegend proentzündlichen Proteinen zugunsten der Bildung vorwiegend antientzündlicher Produkte [18]. Hierdurch wird nicht nur das entzündliche Mikromilieu im betroffenen Gewebe beeinflusst, sondern es werden auch die spezifischen Funktionen und die Viabilität der Entzündungszellen moduliert. Die mittelbare Folge ist eine Reduktion der Gefäßpermeabilität und eine Regeneration des teilweise zerstörten Atemwegsepithels sowie der peribronchialen Fibrosierung asthmatischer Atemwege („Remodelling“) (Tab. 1). Diese antientzündlichen Effekte korrespondieren mit den günstigen klinischen Wirkungen inhalierbarer Glucocorticoide (Abb. 2).

### Nebenwirkungen

Die unerwünschten Effekte inhalierbarer Glucocorticoide lassen sich nach den anatomischen Gegebenheiten der Atemwege in oropharyngeale und systemische Nebenwir-

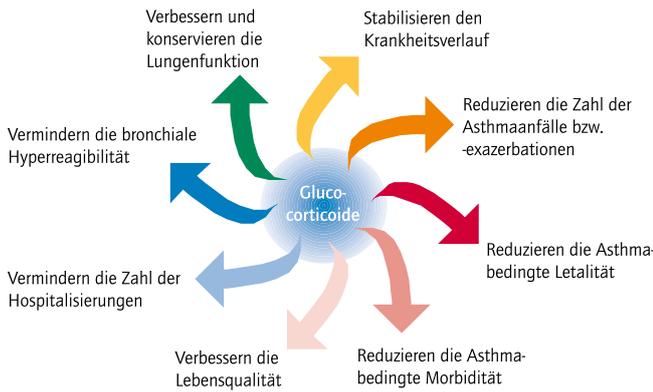


Abb. 2. Günstige Folgen der Glucocorticoid-Wirkungen

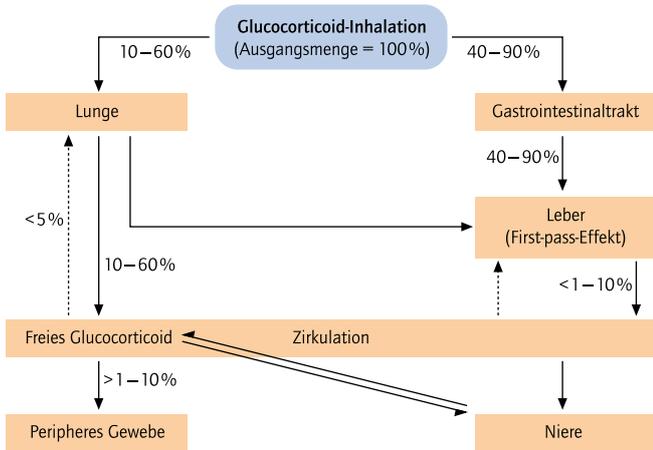


Abb. 3. Verteilung eines inhalierten Glucocorticoids im Organismus

kungen unterteilen. Inzidenz, Schwere und Persistenz der Nebenwirkungen inhalierbarer Glucocorticoide werden grundsätzlich vom Ort der Deposition bestimmt:

1. dem im Oropharyngealbereich verbleibenden Anteil und
2. dem pulmonal deponierten Anteil.

Bereits durch die oropharyngeale Ablagerung wird ein kleiner Teil des inhalierten Glucocorticoids resorbiert. Der weitaus größere Teil ergibt sich jedoch aus dem zunächst oropharyngeal deponierten und dann verschluckten Anteil. Während das resorbierte Glucocorticoid aus dem Oropharynx und der Lunge direkt in die Zirkulation gelangt, passiert der verschluckte und gastrointestinal aufgenommene Teil des inhalierten Glucocorticoids die Leber, bevor er systemisch zur Verfügung steht (Abb. 3). Die in den Körper gelangte Menge des inhalierten Glucocorticoids (= systemische Bioverfügbarkeit) resultiert aus beiden Wegen und ist für dessen systemische Nebenwirkungen verantwortlich [28, 49].

### Oropharyngeale Nebenwirkungen

Die Bedeutung der oropharyngealen Nebenwirkungen liegt vor allem in der Beeinflussung der Compliance des Patienten gegenüber der antientzündlichen Behandlung mit inhalierbaren Glucocorticoiden (Dysphonie, Soor). Der größte Teil (etwa 50–90 %) der heute verfügbaren inhalierbaren Glucocorticoide verbleibt im Mund-Rachen-Raum (Tab. 3). Sofern nicht der Mund nach jeder Applikation ausgespült wird, kann der Anteil einen gewissen Zeitraum im Oropharynx

Tab. 3. Pulmonale bzw. oropharyngeale Deposition bei verschiedenen Inhalationsgeräten [nach 15]

Glucocorticoid-Apparatoren	Pulmonale Deposition [% der inhalierten Dosis]	Oropharyngeale Deposition [% der inhalierten Dosis]
Dosieraerosol	10–15	85–90
Diskhaler®	10–15	85–90
Diskus (Trockenpulver-Inhalator)	14–20	80–86
Dosieraerosol mit Spacer	15–25	75–85
Turbohaler®	30	70
Respimat®	40	60
Spiros®	45	55
Qvar®	53	47

verbleiben, bevor er durch den Schluckakt in den Magen gespült wird. Dieser Reinigungsprozess ist in einzelnen Bereichen des Mund-Rachen-Raums weniger wirksam, wie beispielsweise den Stimmbändern, so dass hier Glucocorticoid-Partikel längere Zeit haften bleiben und Nebenwirkungen (z. B. Dysphonie) hervorrufen können.

Auftreten, Schwere und Verlauf oropharyngealer Nebenwirkungen hängen von

- der inhalierten Dosis des jeweiligen Glucocorticoids,
- der Häufigkeit der Inhalation,
- dem Inhalationssystem (Trockeninhaler, Dosieraerosol),
- der oropharyngealen Steroidaktivität und
- der Inhalationstechnik

ab [42, 43]. Einzelne Studien weisen eine Häufigkeit von lokalen Nebenwirkungen bis zu 58 % aus [42]. Dabei sind 10 bis 30 % der behandelten erwachsenen Patienten von einer Dysphonie betroffen (Tab. 4). Sie beruht auf einer Myopathie der Larynxmuskulatur und insbesondere des *Musculus vocalis* [48, 49]. Eine Candida-Besiedlung im Oropharynxbereich wird in 4 bis 14 % der Fälle beobachtet. Andere Nebenwirkungen beziehen sich auf eine Irritation der Rachenschleimhaut, vermehrtes Räuspern, Husten oder einen Lautstärkeverlust der Stimme. Alle mit der Anwendung inhalierbarer Glucocorticoide assoziierten lokalen Nebenwirkungen sind reversibel und bilden sich nach Beendigung der Therapie wieder vollständig zurück.

Eine Ausnahme bilden hier die Glucocorticoide *Beclometason* und vor allem *Ciclesonid*, die als inaktive Vorstufe inhaliert und erst in den Atemwegen zur aktiven Substanz umgewandelt werden. Das inaktive Beclometasondipropionat (BDP) wird zunächst zum aktiven Beclometason-17-monopropionat (BMP) umgewandelt, das die gewünschte Wirkung in den Atemwegen vermittelt. Die Substanz unterliegt dann jedoch der Metabolisierung in ein weiteres aktives Produkt, das systemische Nebenwirkungen auslösen kann. Im Gegensatz dazu wird das inaktive Ciclesonid durch Esterasen ausschließlich in der Lunge in den aktiven Metaboliten Ciclesonid-AP (AP = activated principle oder Des-CIC) umgewandelt [44]. Die Applikation von Ciclesonid in Verbindung mit Hydrofluoroalkan (HFA) als Treibgas und einer modifizierten Aerosolaustrittsdüse (geringere Austrittsgeschwindigkeit, verlängerte Austrittsdauer) reduziert den oropharyngeal deponierten Anteil auf etwa 35 %. Zudem besteht

Tab. 4. Lokale und systemische Nebenwirkungen von inhalierbaren Glucocorticoiden und ihre Bedeutung

Betroffenes Organ/ Gewebe	Latenz bis zur Manifestation	Nebenwirkung	Konsequenzen
Oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unmittelbar nach Therapiebeginn (1–4 Wochen)</li> <li>• Selten auch später</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten, Räuspern bzw. Rachenirritation (etwa 50 %)</li> <li>• Myopathie der Larynxmuskulatur, Verlust von Stimmvolumen, Dysphonie (10–30 %)</li> <li>• Oropharyngealer Soor (4–14 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnahme der Compliance</li> <li>• Verstärkung einer latenten Glucocorticoid-Phobie</li> </ul>
Verschiedene Organe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jahre</li> <li>• (Jahrzehnte)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myopathie</li> <li>• Wachstumshemmung (Kinder)</li> <li>• Beeinflussung des Knochenmetabolismus mit Abnahme der Knochendichte (Osteopenie, Osteoporose)</li> <li>• Beeinflussung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</li> <li>• Metabolische Veränderungen (Glucose, Insulin, Triglyceride)</li> <li>• Begünstigung der Kataraktentstehung</li> <li>• Intraokuläre Druckerhöhung (Glaukom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerstände gegen die Asthmatherapie (Glucocorticoid-Phobie)</li> <li>• Beeinträchtigung der Compliance</li> <li>• Ggf. Verlust der Kontrolle anderer Krankheiten (z. B. Glaukom, Diabetes mellitus)</li> </ul>

Tab. 5. Definition der pharmakokinetischen Grundbegriffe zur Beschreibung der Eigenschaften inhalierbarer Glucocorticoide

Begriff	Definition
Orale Bioverfügbarkeit	Anteil der inhalierten Cortison-Dosis, der unverändert die Zirkulation erreicht
Pulmonale Bioverfügbarkeit	Präparat- und Inhalationssystem-abhängiger Anteil, der nach Inhalation direkt in die Atemwege gelangt
Systemische Bioverfügbarkeit	Menge des inhalierten Glucocorticoids, die in den Kreislauf gelangt (orale + pulmonale Bioverfügbarkeit)
Pulmonale Verweildauer	Zeitraum, über den inhaliertes Glucocorticoid in der Lunge verbleibt
Plasmaproteinbindung	Anteil des systemisch bioverfügbaren Glucocorticoids, der reversibel an Plasmaproteine adsorbiert ist
Lipidkonjugation	Intrazelluläre Veresterung des Glucocorticoids (Hydroxylgruppe an C21 des Glucocorticoid-Moleküls mit einer Fettsäure)
Lipophilie	Ausmaß der Fettlöslichkeit einer Substanz
Halbwertszeit	Zeit, die erforderlich ist, bis die Konzentration des inhalierten Glucocorticoids um 50 % z. B. im Körper oder Blut abgenommen hat. Medikamente mit einer hohen Clearance haben kurze und solche mit großen Verteilungsvolumina haben lange Halbwertszeiten.
Clearance	Beschreibt die Eliminationsgeschwindigkeit inhaliertes Glucocorticoide aus dem Organismus (Volumen/Zeit)

der im Mund-Rachen-Raum abgelagerte Anteil zu über 90 % aus der inaktiven Vorstufe, wodurch die Gesamtmenge des aktiven Glucocorticoids im Oropharynx weiter abnimmt. Sein Anteil beträgt nur 4 bis 8 % der bei Budesonid deponierten Menge. Diese Eigenschaften erklären das Ausbleiben lokaler Nebenwirkungen bei Therapie mit Ciclesonid.

### Systemische Nebenwirkungen

In Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Präparat (Budesonid, Fluticason, Beclometason, Mometason) und dem Inhalationsgerät (Diskus, Turbohaler, Autohaler) werden

zwischen 15 und 30 % (Tab. 3) und bei Verwendung von Norfluran (HFA 134a) als Treibgas sowie entsprechend verbesserten Applikatoren bis zu 60 % der Wirksubstanz in der Lunge deponiert (Abb. 3). Dort löst sich die Substanz im wässrigen Oberflächenfilm der Mukosa und diffundiert je nach Lipophilie und der Bildung von Lipidkonjugaten (s. u.) unterschiedlich schnell von den oberflächlichen in tiefere Gewebeschichten der Atemwege. Der nicht gebundene Anteil gelangt direkt, der zellulär aufgenommene oder gebundene Teil verzögert über die pulmonalen Kapillaren in den Kreislauf.

## Pharmakologische Charakterisierung

Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments hängen sowohl von seiner Pharmakokinetik als auch seiner Pharmakodynamik ab (Tab. 5). Dabei erfasst die Pharmakokinetik die Beziehung zwischen Zeit und Konzentration eines Medikaments am Zielorgan. Demgegenüber bestimmt die Pharmakodynamik die Beziehung zwischen der Konzentration und der klinischen Wirkung eines Medikaments.

### Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik inhalierbarer Glucocorticoide hängt ausschließlich von der Rezeptoraffinität ab. Zum Vergleich der einzelnen Substanzen für die jeweiligen Glucocorticoide wird die Bindungsaffinität auf einen Standard bezogen (relative Bindungsaffinität, rBA). Als Standard gilt Dexamethason, für das eine rBA von 100 festgesetzt ist [10, 11]. Mometasonfluorat und Fluticasonpropionat besitzen die höchste relative Rezeptoraffinität und binden 23- bzw. 18-mal fester an den Rezeptor als Dexamethason (Abb. 4). Das bedeutet, dass Dexamethason in einer 23- bzw. 18fach höheren Konzentration der Zielzelle angeboten werden muss, um eine dem Mometason oder Fluticason vergleichbare Rezeptorokkupation und damit Wirkung zu erzielen. Die relative Bindungsaffinität von Beclometason-17-monopropionat (BMP) beträgt das ~13,5fache, die von Des-CIC das ~12fache und die von Budesonid etwa das ~9,3fache der von

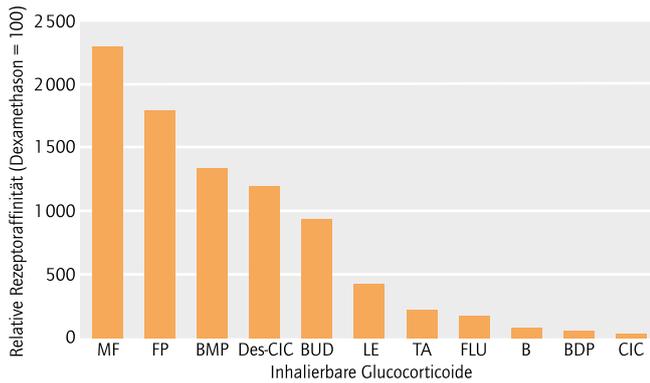


Abb. 4. Relative Rezeptoraffinität inhalierbarer Glucocorticoide (MF = Mometasonfuroat, FP = Fluticasonpropionat, BMP = Beclometasonmonopropionat, Des-CIC = aktiver Metabolit Ciclesonid-AP (activated principle), LE = Loteprednolätabonat, TA = Triamcinolonacetonid, FLU = Flunisolid, B = Budesonid, BDP = Beclometasondipropionat, CIC = Ciclesonid)

Tab. 6. Pharmakokinetische Charakteristika verschiedener inhalierbarer Glucocorticoide [2, 3, 12, 13, 15]

Glucocorticoide	Orale Bioverfügbarkeit [% der inhalierten Dosis]	Plasmaproteinbindung [% der systemischen Dosis]	Clearance [l/h]	Plasmahalbwertszeit [h]
Flunisolid	20	80	57	1,6
Triamcinolonacetonid	23	71	37	1,5
Budesonid	12	88	84	2,5
Ciclesonid	<1	99	152	-
Des-CIC	<1	99	228	6,5
Beclometasonmonopropionat	26	-	120	6,5
Beclometasondipropionat	40	-	150	0,1
Fluticasonpropionat	<1	90-99	66-90	7,8
Mometasonfuroat	<1	98-99	54	5,8

Dexamethason. Bei äquipotenter Konzentration (die jeweilige Dosis eines inhalierbaren Glucocorticoide, die erforderlich ist, eine gleiche Zahl von Glucocorticoide-Rezeptoren zu besetzen) sind die antientzündlichen Effekte der einzelnen Substanzen der Klasse identisch (Tab. 6).

**Pharmakokinetik**

Da die Unterschiede in der Rezeptoraffinität durch Anpassung der verabreichten Dosis ausgeglichen werden, unterscheiden sich die einzelnen Glucocorticoide in erster Linie in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Pharmakokinetik bestimmt jedoch nicht nur die antientzündliche Wirksamkeit, sondern gleichzeitig auch die Verteilung des inhalierbaren Glucocorticoide zwischen der gewünschten Deposition in den asthmatischen Atemwegen und dem unerwünschten, systemisch zur Verfügung stehenden Anteil. Zu den pharmakokinetischen Parametern eines inhalierbaren Glucocorticoide gehören die Bioverfügbarkeit, die Clearance, das Verteilungsvolumen, die Halbwertszeit, die pulmonale Verweildauer, die Lipidkonjugation, die Proteinbindung im Blut und die Steroidaktivität bei Inhalation.

**Orale Bioverfügbarkeit**

Wie dargestellt, wird ein großer Teil der inhalierten Dosis (50–85 %) im Oropharynx deponiert und in geringem Umfang von der Mukosa aufgenommen sowie zum größeren Teil verschluckt (Abb. 3). Dieser Anteil wird dann im Gastrointestinaltrakt resorbiert und gelangt über den Pfortaderkreislauf in die Leber, wo das Glucocorticoide je nach Substanz mehr oder weniger vollständig metabolisiert wird, bevor es in die Zirkulation übertritt (Tab. 6). Die orale Bioverfügbarkeit variiert deshalb bei vielen inhalierbaren Glucocorticoide vor allem in Abhängigkeit vom Ausmaß der Deaktivierung bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) und schwankt zwischen < 1 % und 26 % [9, 10, 31]. Beclometasonmonopropionat hat die höchste orale Bioverfügbarkeit (~ 25 %), Flunisolid etwa 20 % und Budesonid etwa 11 %, während Fluticason und Des-CIC oral nicht bioverfügbar sind (< 1 %).

**Pulmonale Bioverfügbarkeit**

Je nach verwendetem Gerätetyp, Treibgas und Partikelgröße schwankt der pulmonal deponierte Anteil des inhalierbaren Glucocorticoide zwischen 10 und 60 % der freigesetzten Medikamentenmenge (Abb. 3). Dieser Anteil des inhalierten Glucocorticoide vermittelt die erwünschte antientzündliche Wirkung in den Atemwegen. Gleichzeitig bestimmt die pulmonale Bioverfügbarkeit auch den Anteil des inhalierbaren Glucocorticoide, der unter Umgehung des hepatischen Kreislaufs direkt in die Zirkulation gelangt.

**Systemische Bioverfügbarkeit**

Die systemische Bioverfügbarkeit wird grundsätzlich von drei Wegen bestimmt, über die Glucocorticoide in die Zirkulation gelangen kann (Abb. 3):

1. Dem oropharyngeal resorbierten Anteil. Dieser ist vergleichsweise gering, da der Schluckakt den oropharyngeal deponierten Teil allmählich in den Magendarmtrakt spült.
2. Dem gastrointestinal resorbierten Anteil. Der aus dem Oropharynx deponierte und verschluckte Anteil wird im Magen resorbiert. In Abhängigkeit von der Substanz unterliegt der resorbierte Teil einem mehr oder weniger stark ausgeprägten First-Pass-Effekt.
3. Dem pulmonal resorbierten Anteil. Der bis in die Peripherie der Lunge gelangte Anteil des Glucocorticoide wird dort vom Gewebe aufgenommen. Die physikochemischen (Lipophilie) und chemischen Eigenschaften (Lipidkonjugatbildung) der Substanz bestimmen die Verteilung sowie die Retention im Bronchialgewebe und damit auch deren Halbwertszeit (s. u.). Der ungebundene oder wieder freigegebene Teil diffundiert durch die Bronchialwand und wird in die Bronchialkapillaren resorbiert. Dieser Teil, der unter Umgehung der hepatischen Deaktivierung über die Lunge in die Zirkulation gelangt, bildet die wichtigste Quelle für das systemisch verfügbare Glucocorticoide, da nahezu die gesamte Menge des pulmonal deponierten Glucocorticoide die Zirkulation erreicht [3]. Ob das pulmonal resorbierte Glucocorticoide auch zu systemischen Nebenwirkungen führt, hängt dann vom Umfang der Bindung an Plasmaproteine ab (Abb. 5).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

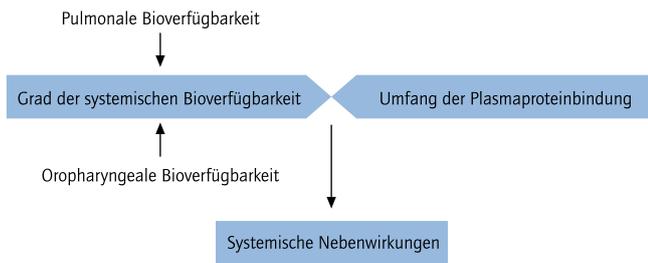


Abb. 5. Zusammenhang zwischen Plasmaproteinbindung und systemischen Nebenwirkungen inhalierter Glucocorticoide

### Pulmonale Verweildauer

Sie wird von der Häufigkeit der Applikation, den physikochemischen (Lipophilie) und chemischen Eigenschaften (Bildung von Lipidkonjugaten), der Clearance sowie der Lipidkonjugatbildung im Bronchialgewebe bestimmt. Der ungebundene Teil diffundiert durch die Bronchialwand und gelangt über Bronchialkapillaren in die Zirkulation. Fluticason, Mometason und Ciclesonid verbleiben vergleichsweise lange in der Lunge.

### Plasmaproteinbindung

Im Unterschied zur Lipidkonjugation, beruht die Bindung inhalierbarer Glucocorticoide an Plasmaprotein (Albumin) nicht auf einer chemischen Reaktion, sondern auf einer physikochemischen Adsorption, bei der die Glucocorticoid-Moleküle auf der Oberfläche des Proteins anhaften. Die Bindung an Proteine ist insofern von Bedeutung, als das gebundene Glucocorticoid nicht für Interaktionen mit Zellen zur Verfügung steht. Pharmakodynamisch wirksam ist nur der freie, das heißt nicht proteingebundene Anteil des inhalierbaren Glucocorticoids, der damit die unerwünschten systemischen Effekte vermittelt [10]. Grundsätzlich kann der freie Anteil des Wirkstoffs ansteigen, wenn

1. das Glucocorticoid hoch dosiert angeboten wird oder
2. zu wenig Albumin vorhanden ist (Tab. 7).

Beclometasondipropionat, Budesonid und Fluticason binden zu etwa 90 % an Plasmaproteine (Abb. 6). Somit liegen etwa 10 % der systemisch verfügbaren Glucocorticoid-Menge als freies Glucocorticoid im Blut vor [2]. Dexamethason wird bis zu 75 % an Albumin adsorbiert. Im Gegensatz dazu hat Des-CIC eine Proteinbindung von mehr als 99 %, so dass im Blut praktisch kein freies Glucocorticoid nachzuweisen ist.

Tab. 7. Ursachen für eine Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit inhalierbarer Glucocorticoide

Ursache	Mechanismus
Vollständige Plasmaproteinbindung	Eigenschaft des inhalierbaren Glucocorticoids
Leberfunktionsstörung (Leberinsuffizienz)	Reduktion des First-Pass-Effektes Abnahme der Albuminkonzentration
Schwere Herzinsuffizienz (Rechtsherzinsuffizienz)	Leberfunktionsstörung (Albumin ↓)
Hypalbuminämie (Eiweißverlustsyndrom, Hepatopathie, Nephropathie)	Abnahme der Albuminkonzentration
Überdosierung	Überangebot an Glucocorticoid
Arzneimittelwechselwirkungen (Ketoconazol, Erythromycin u. a.)	Hemmung des hepatischen Abbaus (CYP3A4)

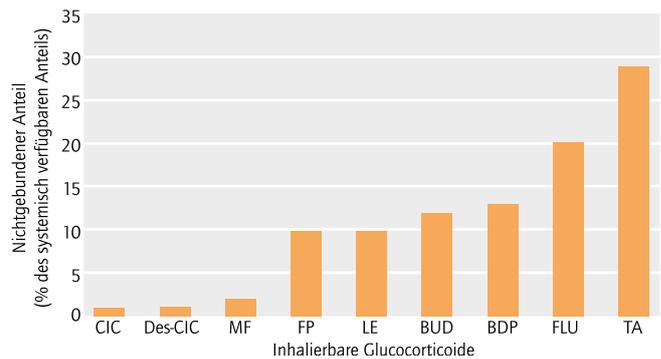


Abb. 6. Nicht an Plasmaproteine gebundener Anteil inhalierter Glucocorticoide (MF = Mometasonfuroat, FP = Fluticasonpropionat, BMP = Beclometasonmonopropionat, Des-CIC = aktiver Metabolit Ciclesonid-AP (activated principle), LE = Loteprednolätabonat, TA = Triamcinolonacetonid, FLU = Flunisolid, B = Budesonid, BDP = Beclometasondipropionat, CIC = Ciclesonid)

Die geringe Menge an freiem Glucocorticoid erklärt, warum Des-CIC, im Gegensatz zu anderen inhalierbaren Glucocorticoiden, selbst bei Überdosierung zu keiner Cortisol-Suppression führt [27, 29, 39].

### Halbwertszeit

Die Halbwertszeit gilt als sekundärer pharmakokinetischer Parameter, da sie sowohl auf der Clearance (s. u.) als auch dem Verteilungsvolumen der Substanz beruht. Medikamente mit einer hohen Clearance haben kurze und solche mit großen Verteilungsvolumina haben lange Halbwertszeiten (Tab. 6).

Aus der Differenz zwischen den Halbwertszeiten nach intravenöser Verabreichung und der nach Inhalation lässt sich die pulmonale Absorptionsrate von inhalierbaren Glucocorticoiden abschätzen. Große Unterschiede zwischen beiden Halbwertszeiten geben an, dass das Glucocorticoid nur langsam absorbiert und erst verzögert aus dem Lungengewebe freigesetzt wird. Beispielsweise besitzt Fluticason nach intravenöser Verabreichung eine Halbwertszeit von 8 Stunden [30] und von 14 Stunden nach Inhalation [11, 34, 42]. Das bedeutet, dass die Halbwertszeit von inhaliertem Fluticason nicht mehr durch die hepatische Elimination, sondern vielmehr durch die pulmonale Absorptionsrate der Substanz in der Lunge bestimmt wird.

### Clearance

Um systemische Nebenwirkungen zu minimieren, sollte ein inhalierbares Glucocorticoid so rasch wie möglich aus der Zirkulation entfernt werden. Für die durch die Leber eliminierten Substanzen ist die Clearance im Allgemeinen konstant und entspricht dem hepatischen Blutfluss von etwa 90 l/h. Alle inhalierbaren Glucocorticoide werden durch die Leber rasch entfernt (~ 90 l/h) [9, 10, 12, 13]. Experimentell nachzuweisende Unterschiede in der Clearance dieser Medikamente sind vermutlich klinisch irrelevant. Eine klinisch relevante Verminderung der hepatischen Clearance kann jedoch bei Leberinsuffizienz oder schwerer Herzinsuffizienz auftreten.

Bei der Resorption und der hepatischen Metabolisierung zeigen die verschiedenen inhalierbaren Glucocorticoide einige Unterschiede (Tab. 6). Flunisolid und Budesonid werden zu 80 % bei der ersten Leberpassage inaktiviert, so dass nur ein

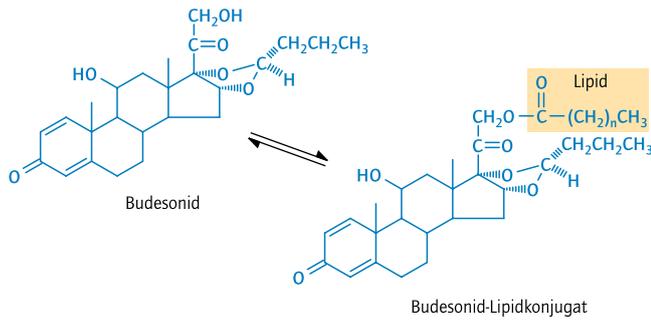


Abb. 7. Budesonid: Bildung eines Lipidkonjugats

geringer Anteil dieser Substanz die systemische Zirkulation erreicht [7]. Demgegenüber besitzt Fluticason durch eine schlechte enterale Resorption sowie eine vollständige hepatische Elimination nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit [16]. Dennoch werden bei hoher Dosis alleine aufgrund der Resorption in den Atemwegen und der längeren Halbwertszeit systemische Nebenwirkungen beobachtet, die den theoretischen Vorteil von Fluticason für die inhalierbare Glucocorticoid-Therapie relativieren können [3].

### Lipidkonjugation

Ein weiterer Parameter betrifft die Fähigkeit einiger inhalierbarer Glucocorticoide, mit Lipiden Konjugate zu bilden (Abb. 7). Hierdurch wird ein Teil des inhalierten Glucocorticoids in den Atemwegen zurückgehalten und gelangt zunächst nicht in die Zirkulation. Voraussetzung hierfür ist eine Hydroxylgruppe an C21 des Glucocorticoid-Moleküls, über die das Glucocorticoid in der Lunge mit Fettsäuren reversible Ester bilden kann [32, 44]. Lipidkonjugate aus Fettsäuren und Glucocorticoid-Molekülen sind nicht biologisch aktiv. Vielmehr bilden sie ein Depot in den Atemwegen, aus dem die aktive Substanz über eine Hydrolyse allmählich freigesetzt wird, was wiederum die pulmonale Verweildauer und Halbwertszeit und damit auch Wirkungsdauer des inhalierbaren Glucocorticoids verlängert. Allerdings bindet nur ein vergleichsweise kleiner Anteil von etwa 5 bis 10 % (für Budesonid) in Form von Lipidkonjugatdepots. Durch die Bindung an Fettsäuren erhöht sich zudem die Lipophilie (für Budesonid um 500–10 000fach), was wiederum die Verweildauer verlängert [50]. Der größte Teil des pulmonal deponierten Glucocorticoids (> 99 %) wird unmittelbar systemisch absorbiert.

Zu den Glucocorticoiden mit einer Hydroxylgruppe an C21 gehören sowohl Budesonid als auch Des-CIC [13, 32, 45]. Flunisolid könnte aufgrund seiner chemischen Struktur grundsätzlich ebenfalls Lipidkonjugate bilden. Jedoch konnte dies bisher nicht nachgewiesen werden.

Bei der Lipidkonjugation handelt es sich um einen lungenspezifischen Prozess, der in anderen Organen nicht in signifikantem Umfang erfolgt. Deshalb trägt diese Eigenschaft nicht zum Verteilungsvolumen des Glucocorticoids bei. Auch der Ort dieser Lipidkonjugate ist nicht bekannt (intrazellulär, extrazellulär). Ebenfalls noch ungeklärt ist, ob diese Konjugate in Entzündungszellen (wie z. B. T-Lymphozyten oder Eosinophilen) vorkommen, die für die Pathogenese des Asthma bronchiale relevant sind. Schließlich wird derzeit nicht verstanden, was oder welche Faktoren den Prozess der Dekonjugation (Hydrolyse) auslösen und ob

eine Entzündung oder ein anderer pathologischer Prozess die Bildung oder Auflösung der Lipiddepots beeinflusst.

### Lipophilie

Die Lipophilie beschreibt den Umfang der Ladung auf der Oberfläche des Moleküls. Der Grad der Lipophilie bestimmt die Aufnahme des Glucocorticoids durch die Zellmembran in die Bronchialzellen und damit auch die Retentionszeit oder Verweildauer in den Atemwegen. Je höher die Lipophilie, desto höher der zellulär aufgenommene Anteil, und umso länger verbleibt das Medikament in den Atemwegen. Medikamente mit einer hohen Lipophilie besitzen gleichzeitig auch einen hohen Grad an nichtspezifischer Bindung an Lipide und Proteine, was wiederum eine große Verbreitung im Körpergewebe (höheres Verteilungsvolumen) ermöglicht. Aufgrund dieser Eigenschaft haben lipophile inhalierbare Glucocorticoide wie Mometason, Fluticason oder Ciclesonid lange Halbwertszeiten (Tab. 6).

## Inhalation und Anwendung

Neben Pharmakodynamik und Pharmakokinetik inhalierbarer Glucocorticoide ist auch der Applikationsmechanismus und der jeweils zur Verfügung gestellte Applikator von Bedeutung für die Art und Aktivität der inhalierten Substanz. Nach Aufbau, Funktion und Handhabung unterscheidet man vier Kategorien von Inhalationsgeräten. Hierzu gehören:

- Treibgasgetriebene Dosieraerosole (pMDI, Dosieraerosolgeräte) mit und ohne Spacer
- Pulverinhalationssysteme (DPI)
- Düsenvernebler (NEB)
- Ultraschallvernebler (US-NEB)

Die treibgasgesteuerten Dosieraerosole stehen heute nur noch als FCKW-freie Inhalatoren zur Verfügung. Durch die Verwendung von Spacern wird die oropharyngeale Deposition um das Mehrfache reduziert und gleichzeitig die pulmonale Deposition vermehrt. Dies ist insbesondere bei der Inhalation topischer Steroide bedeutsam. Eine direkte Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration ist nicht erforderlich.

Pulverinhalatoren dienen dazu, pulverförmige Arzneistoffe ohne zusätzliche Treibmittel der Inhalation zugänglich zu machen. Das Trockenpulver kann hierbei in Einzelkapseldosen (z. B. Aerolizer<sup>®</sup>, Cyclohaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Spinhaler<sup>®</sup>), Multirevolverkapseln oder verblisterten Einzeldosen (z. B. Diskus<sup>®</sup> und Diskhaler<sup>®</sup>) oder als Gesamtreservoir (z. B. Turbohaler<sup>®</sup> und Novolizer<sup>®</sup>) vorliegen. Die Desagglomeration und damit die Generierung respirabler Partikel ist ebenso wie die Dosisabgabe vom initialen inspiratorischen Atemfluss abhängig. Die optimalen inspiratorischen Flüsse sind für die einzelnen Geräte unterschiedlich. Bei einem Inspirationsfluss von 60 l/min oder mehr findet sich eine gute Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem. Ob ein solcher Fluss aufgebracht werden kann, hängt vom Ausmaß der Atemwegsobstruktion und damit vom Widerstand ab. Die jeweils oropharyngeal oder pulmonal deponierte Menge variiert zwischen den einzelnen Inhalationssystemen (Tab. 3).

Tab. 8. Einsatz individueller inhalierbarer Glucocorticoide zur Behandlung des Asthma bronchiale im klinischen Kontext

Individuelle klinische Situation/Bedingungen	Sinnvolle, zu bevorzugende Therapie
Schweres Asthma bronchiale (Schweregrad III und IV)	Inhalierbares Glucocorticoid der II. Generation
Asthma bronchiale mit Rhinitis/Sinusitis allergica	Inhalierbares Glucocorticoid der II. Generation
Asthma bronchiale des Erwachsenen ohne Beteiligung der oberen Atemwege	Inhalierbares Glucocorticoid der II. oder III. Generation
Asthma bronchiale des Kindes (< 50 kg Körpergewicht)	Inhalierbares Glucocorticoid der III. Generation*
Asthma bronchiale bei Komorbidität (Leber- oder Herzinsuffizienz)	Inhalierbares Glucocorticoid der III. Generation
Inhalierbare Therapie mit oropharyngealen Nebenwirkungen	Umsetzen auf inhalierbares Glucocorticoid der III. Generation
Asthma während der Schwangerschaft	Inhalierbares Glucocorticoid der I. oder II. Generation

\* Derzeit in Deutschland noch nicht für Kinder zugelassen

## Indikationen für eine Glucocorticoid-Behandlung

Nach den derzeit gültigen Empfehlungen [17] sind inhalierbare Glucocorticoide beim Erwachsenen spätestens dann indiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Asthmatische Symptome tagsüber an den meisten Tagen der Woche (Schweregrad II)
- Nächtliche Beschwerden in einer Frequenz von mehr als 2-mal monatlich (Schweregrad II)
- Schwerere persistierende Verlaufsformen (Schweregrad III)
- Schwerste Glucocorticoid-abhängige Verlaufsformen (Schweregrad IV)
- Nach akuter Exazerbation zur Fortsetzung einer oralen Glucocorticoid-Therapie unabhängig vom Schweregrad [36]

Auch wenn auf den ersten Blick nicht unmittelbar ersichtlich, so ist die Gabe von inhalierbaren Glucocorticoiden parallel zu einer systemischen Therapie sinnvoll. Mit der Kombination lassen sich systemische Glucocorticoide einsparen [36] oder orale Glucocorticoide frühzeitiger ausschleichen [33]. Die Kombination von topischen und systemischen Glucocorticoiden hat sich auch bei Patienten als günstig erwiesen, die wegen einer akuten Exazerbation ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Die zusätzliche Gabe inhalierbarer Glucocorticoide über 21 Tage reduzierte bei dieser Population den Gebrauch von Beta<sub>2</sub>-Mimetika und die Häufigkeit von Rezidiven [36].

## Glucocorticoid-Therapie in der Schwangerschaft

Grundsätzlich gilt, dass die antiasthmatischen Medikamente zur Behandlung des Asthma bronchiale auch während der Schwangerschaft unverändert eingesetzt werden können [36]. Eine konsequente anti-entzündliche Behandlung redu-

ziert die Zahl der schweren Asthmaexazerbationen und Hospitalisierungen während der Schwangerschaft. Mehrere Studien zeigten keine Assoziation zwischen der Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden der ersten und zweiten Generation und der Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen oder perinataler Schädigung. Auch während der Stillzeit besteht keine Kontraindikation für inhalierbare Glucocorticoide, da sie nicht in die Muttermilch gelangen. Deshalb ist das Risiko einer fötalen oder perinatalen Schädigung durch den Verlust der Asthmakontrolle weitaus größer als das Risiko von Nebenwirkungen der Medikation. Mit Ciclesonid liegen allerdings noch keine Erfahrungen vor, so dass von einer Anwendung während der Schwangerschaft abgesehen werden sollte.

## Differenzielle Therapieindikation

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich aus der vergleichenden Darstellung der derzeit verfügbaren inhalierbaren Glucocorticoide? Um diese Frage zu beantworten, ist es sinnvoll, die individuelle klinische Ausgangssituation zu definieren (Tab. 8). Grundsätzlich ist eine anti-entzündliche Wirkung in den Atemwegen bei Asthma bronchiale erwünscht. Hierfür können alle inhalierbaren Glucocorticoide eingesetzt werden. Das gilt insbesondere für Patienten mit guter Compliance und ohne Komorbidität oder wenn eine bereits eingeleitete Therapie gut vertragen wird.

Bedingungen für ein spezielles inhalierbares Glucocorticoid ergeben sich aber, sofern diese Faktoren nicht zutreffen. So bietet bei eingeschränkter Compliance, unregelmäßiger oder unkontrollierter Einnahme und schwerer Organschädigung Ciclesonid aufgrund der nur einmal täglichen Applikation und der praktisch fehlenden systemischen Bioverfügbarkeit selbst bei mehrfacher Tagesdosis eine sichere Option [39, 40]. Gleiches gilt auch für ältere Patienten mit drohender oder manifester Katarakt, Glaukom, Diabetes mellitus (Glucoseintoleranz). Eine weitere Indikation für Ciclesonid besteht, wenn unter Behandlung mit Substanzen der zweiten Generation Nebenwirkungen auftreten (meist orale Nebenwirkungen). In dieser Situation besteht die Chance, die Nebenwirkungen mit Ciclesonid zu umgehen. Schließlich bietet sich Ciclesonid aufgrund der minimalen systemischen Bioverfügbarkeit auch für die Behandlung von Kindern (< 12 Lebensjahre; Tagesdosis von 80 µg) an. Allerdings wurde das inhalierbare Glucocorticoid für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren bisher nicht zugelassen. Die verfügbaren Daten [1] geben jedoch zur Hoffnung Anlass, dass Ciclesonid bei Kindern zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr in einer Dosierung von bis zu 160 µg pro Tag weder die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinflusst, noch das Knochenwachstum hemmt [29]. Sollten sich diese Befunde bestätigen, könnten nicht zuletzt auch die ärztlichen Bedenken gegen eine anti-entzündliche Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden im Kindesalter zurücktreten.

Möglicherweise könnte Ciclesonid helfen, die Glucocorticoid-Phobie bei Patienten (oder Ärzten) zu überwinden. Unter der so genannte Glucocorticoid-Phobie versteht man die mehr oder minder ausgeprägten Vorbehalte gegenüber jeglicher Glucocorticoid-Behandlung aufgrund der

begründeten oder unbegründeten Angst vor den möglichen Nebenwirkungen [8, 14, 26]. Sie bildet einen nicht zu unterschätzenden Faktor für die konsequente Umsetzung einer antientzündlichen Behandlung des Asthma bronchiale, da die Glucocorticoid-Phobie die Akzeptanz einer Glucocorticoid-Behandlung und damit auch die Compliance des Patienten beeinflusst. Es muss allerdings offen bleiben, ob sich der einzelne Patient von der guten Verträglichkeit des Drittgenerations-Glucocorticoids auch überzeugen lässt.

Nicht indiziert ist Ciclesonid bei Unverträglichkeiten gegenüber dem Glucocorticoid oder Zusatzstoffen und während der Schwangerschaft oder Stillzeit, da ausreichende Erfahrungen zur Sicherheit des Fötus nicht vorliegen. Zudem erscheint bei schwereren Asthmaformen [22, 23] die Kombination von Salmeterol/Fluticason und Formoterol/Budesonid sinnvoller [17], insbesondere bei fraglicher Compliance oder einer Multimedikation, als beide Medikamente getrennt zu inhalieren. Im Schweregrad III und IV ist möglicherweise eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit und Wirkung gewünscht, da hierdurch die orale Gabe von Glucocorticoiden reduziert werden kann [33, 35]. Aufgrund der fehlenden systemischen Verfügbarkeit von Des-CIC könnte diese erwünschte „systemische“ Wirkung inhalierbarer Glucocorticoide ausbleiben.

Auch bei neben Asthma bronchiale bestehender allergischer Pharyngitis und Rhinitis oder Sinusitis sind nach bisheriger Kenntnis inhalierbare Glucocorticoide der zweiten Generation möglicherweise sinnvoller als Ciclesonid. Hier ist die antientzündliche Wirkung der im Oropharyngealraum deponierten inhalierbaren Glucocorticoide zur Therapie der allergischen Manifestation erwünscht. Zur nasalen Applikation kann nach dem Inhalationsmanöver bei geschlossenem Mund die Expirationsluft mit den noch darin enthaltenen Wirkstoffpartikeln über die Nase geleitet und dort deponiert werden. Zur Anwendung von Ciclesonid bei Rhinitis allergica ist allerdings bislang nur wenig bekannt [37].

### Inhaled glucocorticoids for the treatment of bronchial asthma – basis and significance for clinical application

Inhaled corticosteroids are the mainstay of persistent asthma therapy today. Although the currently available drugs in this class have a reasonable therapeutic ratio, systemic side effects associated with long-term use, over-dosage as well as treatment of children are still a cause for concern (reduced bone growth in the young, osteoporosis, glucose intolerance, suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, disorders of lipid metabolism, skin bruising and thinning, cataract formation and glaucoma). In addition, local side effect (oropharyngeal candidiasis, dysphonia, and pharyngitis) may decrease patients drug compliance. Ciclesonide (CIC; C32H44O7, molecular weight: 540), a novel, inhaled corticosteroid of the third generation („intelligent corticosteroid“), shows a superior safety profile compared to other drugs of this class. The drug is administered via a metered-dose inhaler (MDI) in a solution of hydrofluoroalkane (HFA-134a) propellant. Moreover, the generation of small, highly respirable particles leads to a significant pulmonary deposition between 50 and 60% (mean: 52%) of the administered dose being equally distributed from central to small airways. CIC has been designed with several favourable pharmacokinetic characteristics such as low oral bioavailability, rapid clearance, and high serum protein binding (>99%) that almost completely prevent freely circulating, active unbound drug. CIC is inhaled as an inactive parent compound or prodrug, which is then hydrolysed (esterases) to its active form, desisobutyl-CIC (des-CIC) in the lower airways („on site“-activation) while being only minimally converted to des-CIC in the oropharynx. Des-CIC, with a receptor-binding affinity 12 times that of dexamethasone, has one of the highest receptor-binding affinities for an ICS (relative receptor affinity: 1,200). Furthermore, des-CIC possesses equivalent anti-inflammatory efficacy compared to established inhaled corticosteroids. The recommended dose for the treatment

of asthma is 80 µg (low), 160 µg (medium), or a multi-fold of 160 µg (high) administered as 1 or 2 puffs once daily. Due to the selective activation in the lower airways, adverse oropharyngeal effects are rare. Due to its selectivity for the lower airways and its pharmacological properties, CIC increases the therapeutic options in the treatment of asthma. Ciclesonide may be an important addition to the armamentarium of anti-inflammatory agents for the treatment of asthma, in particular in paediatric medicine where anti-inflammatory treatment is only introduced cautiously due to the fear of potential adverse effects.

**Keywords:** Inhaled corticosteroids, treatment of persistent asthma, anti-inflammatory properties, pharmacokinetics and pharmacodynamics, pulmonary deposition, adverse local systemic effects

### Literatur

- Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:940–5.
- Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:208–20.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, et al. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl 3):S1–40.
- Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:245–52.
- Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, et al., and the Canadian Asthma Consensus Group. The asthma consensus report 1999. *CMAJ* 1999;161(Suppl 11):S1–6.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720–45.
- Chaplin MD, Rooks WD, Swenson EW, Cooper WC, et al. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:402–13.
- Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931–6.
- Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:400–19.
- Derendorf H, Meibohm B. Modelling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res* 1999;16:176–85.
- Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 1997;91:22–8.
- Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S440–6.
- Dietzel K. BY9010: ciclesonide – investigator’s brochure. Byk Gulden, Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz, Germany 2000.
- Gillissen A, Lecheler J. Corticophobia in asthma. *Med Klin* 2003;98:417–22.
- Hochhaus G. New developments in corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:269–74.
- Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994;47:318–31.
- Kardos P, Berdel D, Buhl R, Criée CP, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale. Kurzfassung. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2005.
- Kroegel C, Mock B, Reißig A, Hengst U, et al. Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2001;95:699–706.
- Kroegel C. Asthma bronchiale. Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
- Kroegel C, Bartuschka B, Henzgen M. Allergie – Pathomechanismen und Krankheitsbilder. In: Matthys H, Seeger W (Hrsg.). *Klinische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg, London, New York: Springer-Verlag, 2001:115–57.
- Kroegel C, Foerster M, Workalemahu G, Mock B. Grundlagen der asthmatischen Entzündung. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2001;95:677–83.
- Kroegel C, Foerster M, Bergmann N, Mock B, et al. Behandlung des schweren persistierenden Kortison-abhängigen und -resistenten Asthma bronchiale mit Interferon-alfacon-1 (IFN-alfacon-1). Erste Ergebnisse einer Fall-kontrollierten Studie. *Med Klinik* 2003;98:148 (P-219).
- Kroegel C, Bergmann N, Foerster M, Workalemahu G, et al. Interferon-alfacon-1 treatment of three patients with severe glucocorticoid-dependent asthma. Effect on disease control and systemic glucocorticosteroid dose. *Respiration* 2005; in press.
- Kroegel C, Buhl R, Gillissen A, Petro W. Asthma bronchiale versus chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Von der Pathogenese

- zur Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie. Dtsch Med Wschr 2005;130:812–8.
25. Kroegel C. Asthmatherapie. Leitfaden einer pathogenetisch begründeten Behandlung. 2. vollständig überarbeitete und ergänzte Auflage. Steinen: Zett-Verlag, 2005.
  26. Kroegel C. Asthma. Eine Krankheit beherrschen lernen – und unbeschwert leben. Stuttgart: TRIAS Verlag in MVS, 2005.
  27. LaForce CF, Baker JW, Amin D, Rohatagi S, et al. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, has no effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function in mild-to-moderate asthmatics. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S218.
  28. Lipworth BJ. New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. Thorax 1995;50:105–10.
  29. Lipworth BJ. Designer inhaled corticosteroids: are they any safer? Chest 2005;128:1081–4.
  30. Mackie AE, Ventresca GP, Fuller RW, Bye A. Pharmacokinetics of intravenous fluticasone propionate in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1996;41:539–42.
  31. Mackie AE, McDowall JE, Ventresca P, Bye A, et al. Systemic exposure to fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler containing chlorofluorocarbon or hydrofluoroalkane propellant. Clin Pharmacol 2000;39:17–22.
  32. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlback M, et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. Drug Metab Dispos 1998;26:623–30.
  33. Reed CE. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma: adults. Am Rev Resp Dis 1990;140:S82.
  34. Rohatagi S, Bye A, Falcoz C, Mackie AE, et al. Dynamic modelling of cortisol reduction after inhaled administration of fluticasone propionate. J Clin Pharmacol 1996;36:938–41.
  35. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department. A randomized controlled study. JAMA 1999;281:2119–26.
  36. Schatz M. Asthma and pregnancy. Lancet 1999;353:1202–4.
  37. Schmidt BM, Timmer W, Georgens AC, Hilt M, et al. The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis. J Clin Pharmacol 1999;39:1062–9.
  38. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332–6.
  39. Szefer SJ, Herron J, Lloyd M, Rohatagi S, et al. High doses of the novel inhaled steroid ciclesonide have no effect on HPA-axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S216.
  40. Szefer S, Rohatagi S, Lloyd M, et al. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. Chest 2005;128:1104–14.
  41. Thorsson L, Dahlstrom K, Edsbacker S, Kallen A, et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1997;43:155–61.
  42. Toogood JH, Jennings B, Baskerville J, Anderson J, et al. Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications. Eur J Respir Dis 1984;65:35–44.
  43. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, et al. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the turbuhaler dry powder inhaler. J Allergy Clin Immunol 1997;99:186–93.
  44. Tunek A, Sjoedin K, Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. Drug Metab Dispos 1997;25:1311–7.
  45. Van den Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2107–13.
  46. van den Toorn LM. Clinical implications of airway inflammation in mild intermittent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:589–94.
  47. Weißbuch Lunge 2005. Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; Konietzko N, Fabel H (Hrsg.). Thieme Verlag, 2005.
  48. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, et al. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. Thorax 1983;38:813–9.
  49. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, et al. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur Respir J 1995;8:590–2.
  50. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. Proc Am Thorac Soc 2004;1:356–63.

## — Bücherforum —

### Fälle wie im Hammerexamen, 2 Bände

Zur Vorbereitung auf den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Fälle und Fragen; Antwortkommentar. 23 Fälle und 313 Fragen wie im Hammerexamen, ausführlich und präzise kommentiert. Online-Zugang und interaktive Extras. Mediscript Neue AO 120. Elsevier GmbH, München 2007. 177 Seiten, 66 Abbildungen. Kartoniert 19,95 Euro.

Nach der Studienreform im Jahre 2002 änderten sich nicht nur Inhalte und Ablauf des Medizinstudiums, sondern auch die Staatsexamina wurden reformiert. So gibt es nunmehr nur noch eines anstelle von drei Staatsexamina. Aber nicht nur die Anzahl der Examina, auch die Art des Examens hat sich verändert. So bestehen nun 50 % des schriftlichen Examens aus Fallbeispielen. Im Gegensatz zu einzelnen Multiple-Choice-Fragen werden hier zu einem

ausführlichen Text etwa 15 bis 20 Fragen gestellt. Zwar sind auch diese als Multiple-Choice-Fragen gestellt, jedoch sind die Fragen im Anschluss an den Text meist fächerübergreifend und bauen aufeinander auf. Bisher gab es zumeist Einzelfragen. Bislang fehlte eine geeignete Vorbereitungsmöglichkeit auf diese Fallbeispiele. Mit dem Buch „Fälle wie im Hammerexamen“ ist nun jedoch eine gezielte Vorbereitung auf diese Art der Prüfung möglich. Zwar enthält das Buch keine Originalfälle aus den bisherigen Prüfungen, da diese nicht mehr veröffentlicht werden, jedoch sind die Fälle nach den Vorlagen des IMPP gestaltet worden. Das Buch enthält 23 Fallstudien verschiedener Fachgebiete sowie die dazugehörigen, fächerübergreifenden Fragen. Mit dabei sind Bildbeilagen, ein ausführliches Antwortenverzeichnis sowie ein StudentConsult-Zugang. Das Internetportal des StudentCon-



sult-Zugangs bietet zwei weitere Fallstudien sowie kommentierte Antworten. Auch wenn es sich nicht um Originalfälle handelt, ist dieses Buch ein gutes Mittel zur Vorbereitung auf die Prüfung, da die neue Prüfungsform durchaus der Übung bedarf. Somit ist es jedem, der mehr als die durchschnittliche Note 3 oder 4 erreichen will, zu empfehlen.

Christina Breitbach,  
Friedrichshafen

# Akute Pankreatitis durch Codein?

Gerd Luippold und Klaus Mörike, Tübingen

Ein 67-jähriger Patient hatte wegen Reizhustens eine Tablette Codeinum phosphoricum forte eingenommen. Nach zwei Stunden wurde er mit der Verdachtsdiagnose „akute Pankreatitis“ in die Innere Abteilung eines Krankenhauses eingewiesen. Der Patient gab an, gelegentlich Alkohol zu trinken, am Abend vor der Aufnahme hatte er jedoch weder Alkohol getrunken noch eine fettreiche Mahlzeit zu sich genommen. Bei der klinischen Untersuchung war das Epigastrium druckschmerzhaft, die Schmerzen strahlten gürtelförmig aus. Laborchemisch waren die Pankreasenzyme deutlich erhöht. Die Sonographie des Abdomens zeigte einen Normalbefund des Pankreas.

- Könnte Codein für die Symptomatik einer akuten Pankreatitis verantwortlich sein?
- Welches sind die Hauptursachen für eine akute Pankreatitis?
- Welche Bedingungen sollten für die Diagnose einer medikamentös induzierten Pankreatitis erfüllt sein?
- Welche Wirkstoffe können eine akute Pankreatitis hervorrufen?

## Codein-induzierte Pankreatitis

Nach Ausschluss anderer Ursachen konnte bei dem Patienten die Diagnose einer Codein-induzierten Pankreatitis gestellt werden. Auf Nachfrage erinnerte sich der Patient, dass er vor Jahren nach der Einnahme von Codeinhaltigen Hustentropfen wegen einer ähnlichen Symptomatik stationär behandelt worden war. Der Patient erhielt eine Flüssigkeitssubstitution per infusionem und eine 24-stündige Nahrungskarenz verordnet. Zur Schmerztherapie wurde Butylscopolamin verabreicht. Darunter war die Symptomatik schnell rückläufig. Ein zügiger Kostaufbau konnte vorgenommen werden. Die Erhöhung der Pankreasenzyme ging rasch zurück [1]. Für Codein wird ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer akuten Pankreatitis angenommen [2]. Pathophysiologisch könnte der Spasmus des Sphincter Oddi verantwortlich sein. Dosen von über 60 mg Codein können zu einem Spasmus der glatten Muskulatur führen. Codein als verursachendes Arzneimittel einer akuten Pankreatitis wurde in der Literatur bei cholezystektomierten Patienten mehrfach beschrieben [3].

## Diagnose der akuten Pankreatitis

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wird bei akuten abdominalen Beschwerden in Zusammenhang mit einer Erhöhung der Amylase- bzw. der Lipase-Aktivität gestellt. Die Inzidenz für eine akute Pankreatitis beträgt 1 bis 5/100 000 Einwohner pro Jahr. Pathogenetisch wird eine Sensibilisierung des exokrinen Pankreas für exogene Stimuli mit vorzeitiger intrapankreatischer Aktivierung von Verdauungsproteasen diskutiert. Vermutlich könnte auch eine Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmungskette im exokrinen Pankreas verantwortlich sein. Häufige Ursachen für das Krankheitsbild sind Gallensteine (40–50 %) und Alkoholabusus (30–40 %), seltener sind infektiöse, traumatische oder metabolische Erkrankungen ursächlich beteiligt.

## Ursachen der Pankreatitis

Bei etwa 15 % der Fälle bleibt die Ätiologie unklar. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten ist bei 0,1 bis 3 % der Patienten mit akuter Pankreatitis gegeben [4]. Voraussetzung für die Diagnose einer medikamentös induzierten Pankreatitis ist ein plausibler zeitlicher Zusammenhang,

### ? Akute Pankreatitis durch Codein?

! Ja, Codein kann die Symptome einer akuten Pankreatitis auslösen

der Ausschluss anderer Pankreatitis-auslösender Faktoren, eine Besserung nach Absetzen des im Verdacht stehenden Medikaments (de-challenge) und das Wiederauftreten der Symptome bei erneuter Exposition mit dem betreffenden Medikament (re-challenge). Die Re-Exposition wird aus ethischen Gründen nur selten durchgeführt. Je nach Ausprägung des Zusammenhangs spricht man von einer gesicherten, wahrscheinlichen oder möglichen medikamentösen Ursache für die Induktion einer Pankreatitis.

## Welche Arzneimittel lösen eine akute Pankreatitis aus?

Beim BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) liegen Berichte über mehr als 300 Arzneimittel vor, die im Verdacht stehen, eine

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abt. Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, E-Mail klaus.moerike@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Auswahl an Arzneimitteln, die mit der Induktion einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang stehen [mod. nach 2]

Arzneimittel	Kausaler Zusammenhang		
	Gesichert	Wahrscheinlich	Möglich
Analgetika			Codein Paracetamol
Antibiotika	Metronidazol Sulfonamide Tetracycline	Ampicillin	Erythromycin
Chemotherapeutika	L-Asparaginase		Cisplatin
Gastrointestinale Medikamente	5-ASA-Präparate	H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten	
Immunsuppressiva	Interferon alfa Azathioprin 6-Mercaptopurin		Ciclosporin Glucocorticoide
Kardiovaskuläre Medikamente	Furosemid Simvastatin	Chlorthalidon Methyldopa	Amiodaron ACE-Hemmer
Neuropsychiatrische Medikamente	Valproinsäure		Trizyklische Antidepressiva Neuroleptika Lithiumsalze
Rheumatologika	Sulindac	Salicylate	Colchicin Goldsalze Ketoprofen Piroxicam
Virustatika	Didanosin	Foscarnet	
Sonstige	Calcium Estrogene		Isotretinoin Tryptophan

akute Pankreatitis auszulösen. Die wichtigsten Arzneimittel sind nach dem Grad des Zusammenhangs mit einer Pankreatitis in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Als häufige und damit wissenswerte Nebenwirkung wird eine Pankreatitis für das Zytostatikum Asparaginase und die Virustatika Didanosin und Foscarnet angegeben. Eine letal verlaufende Pankreatitis wurde für Asparaginase, Didanosin, Furosemid, Hydrochlorothiazid und Valproinsäure in Einzelfällen dokumentiert [2]. Die Latenzzeit bis zum Auftreten erster Symptome variiert stark und hängt von dem eingenommenen Arzneimittel ab. Beispielsweise tritt eine Pankreatitis bei Therapie mit Azathioprin meist innerhalb

des ersten Monats auf, für Valproinsäure wird dagegen eine Latenzzeit von 1,5 bis 17 Jahren beschrieben.

Auch kann eine akute Pankreatitis auftreten, nachdem das auslösende Medikament bereits längere Zeit nicht mehr verabreicht wurde (z. B. Asparaginase). Für einzelne Wirkstoffe werden spezifische Mechanismen als wahrscheinlich angesehen. So wird bei ACE-Hemmern ein lokales Angioödem mit Obstruktion des Ductus pancreaticus, bei Diuretika vermutlich eine Veränderung der Zusammensetzung des Pankreassekrets und für Estrogene eine Hyperlipidämie angenommen.

Die Bewertung des Kausalzusammenhangs kann durch die Grunderkrankung, die selbst mit einer Pankreatitis

assoziiert ist, erschwert werden. Dies gilt insbesondere für die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) und deren Therapie mit Azathioprin oder 5-Aminosalicylsäure-Präparaten. Oftmals bleibt unklar, ob die Therapie der CED oder die häufigere Inzidenz von Pankreatitiden bei CED für eine akute Pankreatitis verantwortlich ist. Dies gilt in gleichem Maße auch für HIV-Therapeutika und die HIV-Erkrankung, die selbst mit einer erhöhten Prävalenz akuter Pankreatitiden assoziiert ist [5].

Trotz des eher seltenen Vorkommens und des meist leichten Verlaufs sollte auch an eine medikamentöse Ursache für eine akute Pankreatitis gedacht werden. In diesem Zusammenhang soll daran erinnert werden, dass Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechend der ärztlichen Berufsordnung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden müssen. Das Formblatt für die AkdÄ befindet sich auf der letzten Seite des Deutschen Ärzteblatts. Eine Meldung kann auch an das BfArM ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)) oder den Hersteller des Arzneimittels gerichtet werden.

#### Literatur

1. Kohlen K, Haase G, Fritzsche C, Drewelow B. Codein-induzierte Pankreatitis. Dtsch Med Wochenschr 2005;130:878–9.
2. Eigler A, Eigenbrod S, Endres S. Medikamentös induzierte Pankreatitis. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:366–9.
3. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. Am J Gastroenterol 2000;95:3295–8.
4. Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. Columbus, OH: McGraw-Hill Companies, 2001.
5. Anonymus. Durch Medikamente induzierte Pankreatitis. Mechanismen und genetische Prädisposition. Arzneimittelbrief 2002;36:49–51.

# Klinische Studien

## Koronare Herzerkrankung

### Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei depressiven Patienten wirksam?

Depressive Episoden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) können mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram nebenwirkungsarm behandelt werden, so das Ergebnis der CREATE-Studie, einer randomisierten, kontrollierten Studie aus Kanada.

Bis zu 27% der wegen einer koronaren Herzerkrankung im Krankenhaus behandelten Patienten leiden an einer Depression, die zu einer etwa 3fach erhöhten kardialen Letalität beiträgt. Bislang existieren einige Studien zur Sicherheit und Effektivität von SSRI bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Tab. 1. Primärer Endpunkt: Reduktion auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, 24 Items) nach 12 Wochen Therapie gegenüber der Ausgangssituation (angegeben sind Mittelwert±Standardabweichung, adjustierte Werte); die Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Depression erhielten zusätzlich zu einer Basisbetreuung (Clinical management [CM]=wöchentliches Gespräch u. a. zur Erfassung von aktuellen Beschwerden) randomisiert Citalopram oder Plazebo sowie ebenfalls randomisiert zusätzlich eine interpersonelle Kurzzeitpsychotherapie (IPT)

	IPT vs. CM			Citalopram vs. Plazebo		
	IPT (n=142)	CM (n=142)	p-Wert	Citalopram (n=142)	Plazebo (n=142)	p-Wert
HAM-D, Ausgangswert	29,5±6,42	30,0±7,01		29,3±6,40	30,2±7,00	
Primärer Endpunkt: HAM-D-Reduktion nach 12 Wochen	12,1±9,97	14,4±9,97	0,06	14,9±9,99	11,6±9,99	0,005
Unterschied zwischen den Gruppen (96,7%-KI)	-2,26 (-4,78 bis 0,27)			3,33 (0,80 bis 5,85)		

96,7%-KI=96,7%-Konfidenzintervall

Tab. 2. Remissions- und Ansprechraten nach 12 Wochen: Die Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Depression erhielten zusätzlich zu einer Basisbetreuung (Clinical management [CM]=wöchentliches Gespräch u. a. zur Erfassung von aktuellen Beschwerden) randomisiert Citalopram oder Plazebo sowie ebenfalls randomisiert zusätzlich eine interpersonelle Kurzzeitpsychotherapie (IPT) Remission: Reduktion auf einen Wert von maximal 8 auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, 24 Items) nach 12 Wochen; Ansprechen: Reduktion des HAM-D-Werts um mindestens 50% nach 12 Wochen gegenüber der Ausgangssituation (angegeben sind Mittelwert±Standardabweichung, adjustierte Werte)

	IPT vs. CM			Citalopram vs. Plazebo		
	IPT (n=142)	CM (n=142)	p-Wert	Citalopram (n=142)	Plazebo (n=142)	p-Wert
Remission [%]	40±28,2	43±30,3	0,70	51±35,9	32±22,5	0,01
Odds-Ratio für die Differenz zwischen den Gruppen (95%-KI)	0,90 (0,54-1,51)			1,93 (1,14-3,25)		
Ansprechen [%]	61±43,0	71±50,0	0,24	75±52,8	57±40,1	0,03
Odds-Ratio für die Differenz zwischen den Gruppen (95%-KI)	0,75 (0,47-1,20)			1,67 (1,04-2,67)		

95%-KI=95%-Konfidenzintervall

So konnte in der SADHART-Untersuchung (SADHART=Sertralin antidepressant heart attack randomized trial) gezeigt werden, dass Sertralin (z. B. Gladem®) keine unerwünschten kardiovaskulären Effekte hat und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wirksam ist.

Im Rahmen einer anderen Studie (CREATE=The Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy trial) wurde nun die Effektivität sowohl einer pharmakologischen als auch einer psychotherapeutischen Behandlung der Depression bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersucht. Eingeschlossen wurden 284 Patienten mit Herzinfarkt oder kardialer Revaskularisierung in der Vorgeschichte oder mehr als 50%igem Verschluss mindestens eines größeren Herzkranzgefäßes, die seit mindestens vier Wochen an einer mittelgradigen bis schweren Depression litten. Diese Patienten erhielten im Rahmen eines randomisierten doppelblinden Studiendesigns entweder den SSRI Citalopram (z. B. Cipramil®, bis zu 40 mg/d) oder Plazebo. Außerdem nahm – ebenfalls randomisiert – die Hälfte der Patienten an einer interpersonellen Kurzzeitpsychotherapie (IPT) teil. Wöchentlich wurde zusätzlich mit allen Studienteilnehmern ein 20- bis 25-minütiges Gespräch zu aktuellen Beschwerden, Gebrauch und Nebenwirkungen der Medikation geführt. Zu Beginn der Studie sowie nach sechs und zwölf Wochen fragten in Bezug auf die Therapieform verblindete Psychologen die Schwere der depressiven Symptome ab. Nach Auswertung der Daten zeigte sich, dass die IPT nicht wirksamer als die regulären klinischen Verlaufsgespräche war. Citalopram hingegen war Plazebo in der Reduktion der depressiven Symptome deutlich überlegen (Tab. 1 und 2). Von der Citalopram-Einnahme profitierten allerdings vor allem Patienten, die bereits eine depressive Episode in der Vorgeschichte hatten, bei Patienten in der ersten Depression zeigte es kaum Wirkung – dies deckte sich mit den Ergebnissen der Sertralin-Studie.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Auch Citalopram verursachte keine Blutdruck- und EKG-Veränderungen, allerdings traten Schwindel, Somnolenz, Durchfall, Schweißausbrüche, Herzklopfen und verminderte Libido häufiger als bei Placebo-Einnahme auf. Die aufgrund der antithrombozytären Eigenschaften der SSRI zu erwartende gesteigerte Blutungsneigung trat bei keinem der mit einem der beiden Medikamente behandelten Patienten auf. Im Gegenteil scheint die Therapie einer Depression mit SSRI die kardiale

Letalität zu verringern. Leider war bislang keine Studie so konzipiert, dass hierzu verlässliche Aussagen gemacht werden konnten.

**Fazit**

Die Autoren empfehlen, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung stets an eine mögliche Depression zu denken und diese aufgrund der guten Verträglichkeit und der geringen Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Medika-

tionen frühzeitig mit den SSRI Citalopram oder Sertralinen zu therapieren.

**Quellen**

Lespérance F, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease. JAMA 2007;297:367–79.  
Glassman A, et al. Antidepressants in coronary heart disease. JAMA 2007;297:411–2.

Dr. med. Anneke Vonend,  
Bochum

**Analyse von Studienergebnissen**

**Aussagekräftige Risikowerte fehlen häufig**

In sechs führenden medizinischen Zeitschriften werden absolute Risikoangaben zur Beschreibung von Behandlungseffekten häufig nicht oder nicht sofort zugänglich angegeben. Werden Behandlungseffekte jedoch nur in relativen statt in absoluten Risikowerten beschrieben, wird eine Überschätzung dieser Effekte begünstigt, da die Grundanfälligkeit einer Patientengruppe für die untersuchten unerwünschten Ereignisse nicht erfasst wird.

Relative Risikoangaben beschreiben einen Behandlungseffekt in Relation zur Kontrollgruppe. Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens sind sie allerdings wenig aussagekräftig, da anhand relativer Werte die Grundanfälligkeit einer Patientengruppe für ein unerwünschtes Ereignis nicht erfasst wird und dadurch der Nutzen einer Behandlung leicht überschätzt werden kann. So kann ein relatives Risiko von 0,5 eine Änderung des Letalitätsrisikos von 20% auf 10%, von 1% auf 0,5% oder auch von 0,0004% auf 0,0002% bedeuten.

Verschiedene Initiativen wie beispielsweise CONSORT (Consolidated standards of reporting trials) bemühen sich daher, die Angabe von Absolutwerten (absoluten Risiken) bei der Publikation klinischer Studien als Standard zu etablieren. Vor diesem Hintergrund wurden Publikationen in sechs führenden medizinischen Zeitschriften (Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Journal of the National Cancer Institute, Lancet, New England Journal of Medicine) auf ihre Darstel-

lung absoluter Messwerte hin untersucht.

**Studiendesign**

Zwischen Juni 2003 und April 2004 wurden in diesen Zeitschriften 320 Artikel, die in ihren Abstracts mindestens einen relativen Messwert angaben, veröffentlicht. 98 dieser Artikel (52 Fall-Kontroll-Studien und 46 Metaanalysen) wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da aufgrund des Studiendesigns absolute Messwerte nicht direkt berechnet werden konnten. Eingeschlossen wurden 222 Artikel, 61 randomisierte Studien und 161 Kohortenstudien. Untersucht wurde, ob der absolute Wert der ersten erwähnten relativen Messgröße angegeben wurde.

**Ergebnisse**

68% der analysierten Artikel (150/222) erwähnten die zugrunde liegenden absoluten Risikowerte nicht im Abstract. Bei rund der Hälfte dieser Artikel (32%, n=72) wurde das absolute Risiko an anderer Stelle erwähnt, bei der anderen Hälfte waren jedoch weder im Text noch in Tabellen oder Abbildungen Angaben dazu zu finden. Von den Artikeln, die keine absoluten Risikowerte angaben, konnte bei 49 Artikeln (22%) das absolute Risiko anhand der dargestellten Daten berechnet werden, bei den restlichen 29 Artikeln (13%) fehlte aber auch diese Möglichkeit (Abb. 1). Auch Studiendesign und vorgenommene Korrekturen (basierend auf Modellen, die Kovariate mit einbezogen) beeinflussten die Bereitschaft zur Angabe der absoluten Risikowerte: Bei randomisierten Studien wurden häufiger als bei Kohortenstudien Absolutwerte im Abstract angegeben (62% vs. 21%;

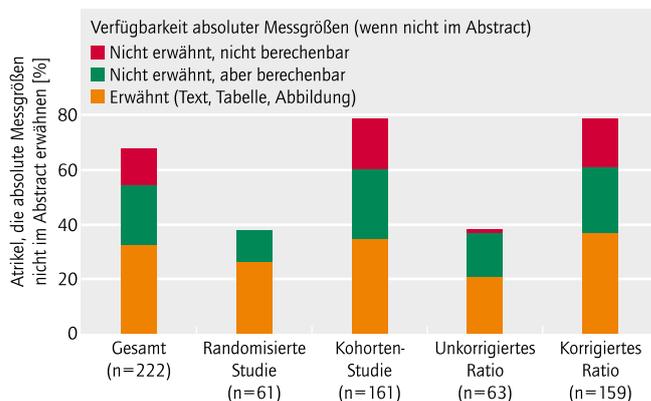


Abb. 1. Aufschlüsselung der Artikel, bei denen im Abstract der absolute Wert der ersten erwähnten relativen Messgröße nicht angegeben war

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

relatives Risiko 3,0; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 2,1–4,2). Die Angabe absoluter Messwerte erfolgte außerdem häufiger bei Studien, die keine korrigierten Ratios angaben (62% vs. 21%; relatives Risiko 3,0; 95%-KI: 2,1–4,3).

**Zusammenfassung**

**In den sechs untersuchten Zeitschriften waren die absoluten Risiken häufig nicht sofort zugänglich oder überhaupt nicht angegeben. Die Autoren dieses Reviews sind daher der Ansicht, dass die Angabe absoluter Messwerte verpflichtend vorgeschrieben werden sollte, um zu verhindern, dass neue Behandlungen vorschnell übertriebene Hoffnungen wecken.**

**Quelle**

Schwartz LM, et al. Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ* 2006;333:1248–50.

Dr. Birgit Schindler  
Freiburg

**Relativ und absolut – von Prozenten und Prozentpunkten**

Die relative Risikoreduktion errechnet sich aus der Risikodifferenz zwischen Verum- und Vergleichsgruppe, die dann ins Verhältnis zum Risiko bei Gabe des Vergleichs gesetzt wird. Die Angabe erfolgt in der Regel in Prozent. Ein Prozent ist der hundertste Teil eines Ganzen, also 1% = 0,01. Prozentangaben erfüllen eine ähnliche Funktion wie die Formulierungen „ein Drittel“ oder „ein Viertel“, man kann damit jedoch sehr viel differenziertere Mengenverhältnisse ausdrücken, z. B. 44,5 von 100 = 44,5%. Prozentangaben müssen sich *immer* auf eine *Bezugsgröße* beziehen. Es muss also angegeben sein, was 100% sind.

Die Wirkung einer Behandlung kann durch die Angabe der relativen Risikoreduktion zwar quantifiziert werden, der Wert ist jedoch häufig irreführend, da er nichts über das Ausgangsrisiko in der Vergleichsgruppe aussagt. Deshalb wird heute verstärkt auf die Angabe der absoluten Risikoreduktion geachtet. Allerdings wird diese fast immer ebenfalls in Prozent angegeben.

Bei genauer Betrachtung handelt es sich jedoch um *Prozentpunkte*, also die Differenz der beiden Prozentzahlen der Verum- und der Vergleichsgruppe.

Beispiel: Der Mehrwertsteuersatz ist nicht um 3% gestiegen, sondern um 3 Prozentpunkte. Tatsächlich wurde der Mehrwertsteuersatz, bezogen auf den früheren Satz von 16%, um 18,75% auf den neuen Satz von 19% erhöht.

Bei der relativen und der absoluten Risikoreduktion resultiert die „relative“ Verwirrung des Lesers aus der *ungenauen Verwendung* des Begriffs Prozent im Zusammenhang mit der absoluten Risikoreduktion – denn unbewusst erwartet man eine Bezugsgröße, die es aber in diesem Fall nicht gibt.

Und noch verwirrender wird es, wenn beispielsweise angegeben ist, dass der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1%, nämlich von 7% auf 6% gesunken ist. Hier handelt es sich jedoch um Prozentpunkte.

Eindeutiger ist dann wieder die NNT, die Number needed to treat, der reziproke Wert der absoluten Risikoreduktion. Sie gibt den spezifischen Effekt einer Behandlung wieder. Hier sind aber auf jeden Fall die Dauer der Behandlung und der Wirksamkeitsparameter, auf den sich die NNT bezieht, bei der Beurteilung zu berücksichtigen.

Susanne Heinzl

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**— Bücherforum —**

**Arzneimittel**

*Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker. Bearbeitet von Hans-Hartwig Otto und Karen Nieber, unter Mitarbeit von Mechthilde Otto. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. 10. Aufl. einschl. 6. akt. Lfg. 2007. 1 470 Seiten plus 78 Seiten Gesamtregister. Loseblattsammlung 270,- Euro.*

Der zweibändige Helwig/Otto „Arzneimittel“, ein Handbuch für Ärzte und Apotheker, liegt nunmehr in der 10. Auflage mit 6. Aktualisierungsauslieferung vor. Die 10. Auflage war zuvor von den Autoren Otto und Nieber von Grund auf bearbeitet und neu gegliedert worden. 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. Praktisch ist das vorn eingehaftete Gesamtregister. Neue Substanzen und auch Röntgen/MRT/Ultraschallkontrastmittel wurden aufgenommen.

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 Angaben gesucht wurden. Dies erspart dem Leser weiteres Nachsuchen, 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. Insgesamt ist Helwig/Otto „Arzneimittel“ ein Handbuch, das nicht nur für Apotheker obligat ist, sondern auch jedem klinisch tätigen Arzt sehr empfohlen werden kann.

Dr. med. Oliver Kastrup,  
Essen

# Aus Forschung & Entwicklung

## Catumaxomab

### Trifunktionaler Antikörper in der Krebstherapie

Die intraperitoneale Gabe des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab aktiviert die Ausbildung verschiedener Immunzellen und führt zur Elimination von Tumorzellen in Aszites von Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen. Die Therapie könnte damit einer Punktion überlegen sein.

Trifunktionale Antikörper besitzen Eigenschaften von klassischen monoklonalen Antikörpern und von bispezifischen Molekülen. Das Prinzip der Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist die spezifische Bindung an ein Antigen, das von Tumorzellen exprimiert wird. Bispezifische Moleküle besitzen zwei verschiedene Spezifitäten, zum einen für ein tumorspezifisches oder gewebeassoziiertes Antigen auf Tumorzellen und zum anderen für ein Antigen auf immunologischen Effektorzellen.

Trifunktionale Antikörper werden entwickelt, um eine verstärkte Immunantwort gegen Tumoren zu erreichen. Ähnlich wie bispezifische Moleküle besitzen die trifunktionalen Antikörper zwei Antigen-Bindungsstellen mit un-

terschiedlichen Spezifitäten. Ein Bindungsarm kann Tumorzellen binden, während der zweite Bindungsarm T-Zellen erkennt. Darüber hinaus haben trifunktionale Antikörper einen Fc-Teil, der die Bindung und Aktivierung von akzessorischen Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen oder natürlichen Killerzellen ermöglicht. Trifunktionale Antikörper können also an drei unterschiedliche Zellarten binden, hierdurch wird ein so genannter *Trizellkomplex* gebildet, der aus Tumorzelle, T-Zelle und akzessorischer Zelle besteht (Abb. 1). Nach präklinischen Daten sollen verschiedene immunologische Ereignisse zur Entstehung des Trizellkomplexes führen:

- Eine Antigen-Bindungsstelle des trifunktionalen Antikörpers erkennt

ein spezifisches Antigen, das von der Tumorzelle gebildet wird, beispielsweise HER-2.

- Eine zweite Antigen-Bindungsstelle des trifunktionalen Antikörpers bindet an einen Bestandteil des T-Zell-Rezeptorkomplexes (CD3) und induziert so ein Aktivierungssignal in der T-Zelle.
- Die Bindung der Fc-Region des trifunktionalen Antikörpers an Fc-Gamma-Rezeptoren auf akzessorischen Zellen kann diese aktivieren.

Folge der simultanen Bindung von akzessorischen Zellen und T-Zellen ist die wechselseitige Stimulation, beispielsweise durch Zytokine. Diese Interaktion wiederum verstärkt die Aktivierung der Zellen und führt dazu, dass das für eine physiologische Aktivierung notwendige Signal in der T-Zelle induziert wird. Damit ist die T-Zelle vollständig aktiviert, sie kann proliferieren und ihre Aktivität gegen den Tumor richten.

Trifunktionale Antikörper eröffnen nach bisherigen Daten eine weitere Perspektive in der Krebsbehandlung. In einem Tumor-Maus-Modell konnte gezeigt werden, dass durch Behandlung mit trifunktionalen Antikörpern der Primärtumor zerstört wurde, darüber hinaus konnte auch eine Immunität gegen den Tumor erzeugt werden. Derzeit befinden sich verschiedene trifunktionale Antikörper, zum Beispiel Catumaxomab, Ertumaxomab und FBT-A05 in der klinischen Entwicklung. Ertumaxomab ist ein trifunktionaler Antikörper, der spezifisch für HER-2 und für humanes CD3-Antigen ist. Seine Wirksamkeit wird derzeit bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom untersucht. FBT-A05 ist spezifisch für CD20 und für humanes CD3-Antigen, es wird derzeit in einer Phase-I/II-Studie bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie untersucht.

Catumaxomab bindet mit seinen zwei Armen spezifisch an humanes epitheliales Zelladhäsionsmolekül (EpCAM), das von Karzinomzellen überexpri-

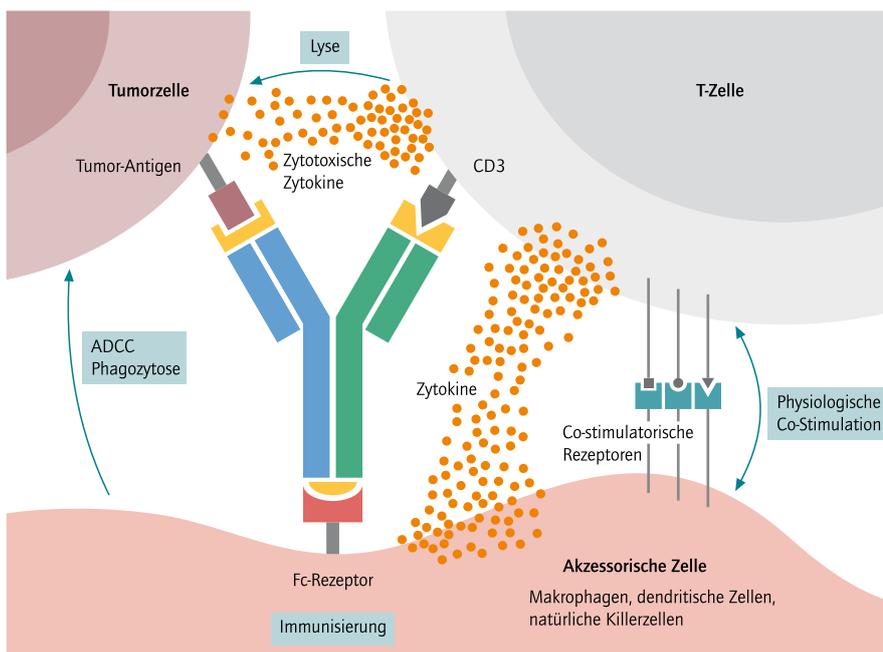


Abb. 1. Der postulierte Trizellkomplex mit trifunktionalen Antikörpern

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

miert wird, sowie an das humane CD3-Antigen, das auf allen T-Lymphozyten vorkommt. Die Antitumor-Wirkung von Catumaxomab wird derzeit bei Platin-refraktärem Ovarialkarzinom, bei malignem Aszites aufgrund verschiedener Primärtumoren und beim Magenkarzinom untersucht.

Zu Catumaxomab wurden auf der ASCO im Juni 2007 die Ergebnisse einer Phase-II/III-Studie vorgestellt, in der der trifunktionale Antikörper zur Behandlung von malignem Aszites bei verschiedenen Tumorarten eingesetzt wurde. In die Studie wurden unter anderem 129 Patientinnen mit Ovarialkarzinom aufgenommen, die randomisiert entweder vier intraperitoneale Gaben von Catumaxomab zu einer Punktion erhielten (n = 85) im Vergleich zu 44 Patienten, die nur punktiert wurden. Primärer Endpunkt war die punktionsfreie Überlebenszeit,

also die Zeit bis zur nächsten Punktion oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der primäre Endpunkt wurde in der Catumaxomab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert, und zwar dauerte die mediane punktionsfreie Überlebenszeit in der Kontrollgruppe 11 Tage, in der Catumaxomab-Gruppe 52 Tage ( $p < 0,0001$ ). Die Zeit bis zur nächsten Punktion war in der Catumaxomab-Gruppe ebenfalls signifikant verlängert, und zwar von 11 auf 71 Tage. Mehr Patienten der Verum-Gruppe zeigten keine Symptome eines Aszites.

Der trifunktionale Antikörper wurde im Allgemeinen gut vertragen. Relativ häufig kam es zu Nebenreaktionen, die auf einer Zytokin-Freisetzung beruhten, wie Fieber, Übelkeit oder Erbrechen. Bei 15 Patienten kam es zu Lymphopenie, bei neun zu Leukozyto-

se und bei fünf zu einer Anämie. Bei 13 Patienten kam es zu einem Anstieg der Konzentration des C-reaktiven Proteins, was vermutlich mit der Wirkung von Catumaxomab zusammenhängt. Untersuchungen an Aszites-Zellen dieser Patienten zeigten, dass der trifunktionale Antikörper die Aktivierung und Proliferation verschiedener Immunzellen fördert und zur Beseitigung von Tumorzellen führt.

#### Quellen

Parsons SL. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: Results of a phase II/III study. ASCO 2007, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.

Jäger M. Immunomonitoring results of a pivotal phase II/III study with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) in ovarian cancer patients with malignant ascites. ASCO 2007, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.

sh

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Multiple Sklerose

#### Wirksamkeit von Glatirameracetat in der Langzeittherapie ist belegt

Die multiple Sklerose ist eine entzündliche und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, wobei eine Fehlfunktion des Immunsystems pathogenetisch die zentrale Rolle spielt. Für die Therapie sollten daher neben einer antiinflammatorischen Strategie auch regenerative und neuroprotektive Mechanismen genutzt werden. Mit Glatirameracetat (Copaxone®) steht ein Immunmodulator mit neuroprotektiver Wirkung zur Verfügung, dessen Langzeitwirksamkeit belegt ist, so das Fazit eines von den Firmen Sanofi-Aventis und TEVA veranstalteten Fachpressegesprächs am 7. Juli 2007.

Die multiple Sklerose gehört mit einer Prävalenz von 150/100 000 Einwohner zu den selteneren neurologischen Erkrankungen. Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 15 und 40 Jahren, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer.

#### Duale Erkrankung

Bei der Pathogenese der Erkrankung spielen sowohl entzündliche als auch degenerative Mechanismen eine Rolle. Das klinische Bild ist charakterisiert durch akute Schübe und einen schlei-

chenden Axonverlust. Die daraus resultierenden Funktionsstörungen sind vielfältig. Dazu gehören:

- Ermüdbarkeit
- Sensibilitätsstörungen
- Sehstörungen (Doppelbilder, Verschwommensehen, einseitiger Sehverlust)
- Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen (Schwindel, Tremor, Ataxie)
- Beweglichkeitsstörungen mit nachlassender Muskelkraft und Mus-

kelverspannung, Spastizität, Lähmungen

- Sprachstörungen
- Störungen der Blasen- oder Darmfunktion
- Sexuelle Funktionsstörungen (Impotenz, verminderte Libido)
- Psychische Veränderungen (Depressionen, Konzentrationsmangel)
- Schmerzen

#### Fehlfunktion des Immunsystems

Die Ursachen der multiplen Sklerose sind bisher nicht eindeutig geklärt. Nach neueren Erkenntnissen muss man davon ausgehen, dass es sich um eine T-Lymphozyten-vermittelte Autoimmunerkrankung des Gehirns und Rückenmarks handelt, die zu einer Zerstörung von Myelin, Oligodendrozyten und Axonen führt. Ausgangspunkt dürfte eine frühe periphere Immunisierung im Kindesalter gegen eine hochspezifische DNS-Sequenz sein, die mit einem Abschnitt eines oder mehrerer Proteine des Myelins oder dendritischer Zellen übereinstimmt. Die spezifischen Antigene, die den inflammatorischen Prozess induzieren, sind bis heute jedoch nicht identifiziert.

Nach einer späteren Aktivierung dieser spezifischen T-Lymphozyten überwinden diese die Blut-Hirn-Schranke und initiieren beim Zusammentreffen mit der Antigen-präsentierenden Struktur im Gehirn und Rückenmark eine spezifische inflammatorische Reaktion, wobei weitere proinflammatorische Komponenten wie Mast- und Plasmazellen beteiligt sind. Dies führt zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von Zytokinen, exzitatorischen Aminosäuren wie Glutamat, NO, freien Radikalen und anderen gewebsschädigenden Substanzen.

### Neuroprotektive Mechanismen

Neben diesen inflammatorischen Mechanismen kommt es jedoch auch zur Stimulation regenerativer und remyelinisierender Vorgänge, die dem neurodegenerativen Krankheitsprozess entgegenwirken. Hierbei spielen antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 4 oder Interleukin 10 ebenso eine Rolle wie Wachstumsfaktoren und die Aktivierung von T-Zell-regulativen Zellen. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer Änderung des immunologischen Geschehens, indem die zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund stehenden inflammatorischen Prozesse an Bedeutung verlieren und stattdessen neurodegenerative Prozesse, die T-Zell-unabhängig sind, stärker werden.

### Protektion durch Immunmodulator

Aus diesen neueren pathogenetischen Erkenntnissen ergeben sich Konse-

quenzen für die Therapie. Unbestritten ist bei der Behandlung des akuten Schubs eine hoch dosierte intravenöse Gabe von Glucocorticoiden über drei bis fünf Tage unverzichtbar. Ansonsten empfiehlt sich bei *schubförmig remittierenden* Verlaufsformen eine immunmodulatorische Stufentherapie. Als Mittel der ersten Wahl gelten Glatirameracetat (Copaxone®) und die drei in Deutschland zugelassenen Interferon-beta-Präparate (Avonex®, Betaferon®, Rebif®). Bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Komorbidität mit anderen Autoimmunerkrankungen kommen auch Azathioprin (z. B. Imurek®) oder intravenöse Immunglobuline („off-label“ in Deutschland) zum Einsatz. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf diese Basistherapien sollte der Einsatz von Mitoxantron (Ralenova®) oder Natalizumab (Tysabri®) diskutiert werden.

Für den *primär progredienten* Verlauf steht bisher keine gesicherte immunmodulatorische Therapie zur Verfügung.

*Glatirameracetat* ist seit den 90er Jahren für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose zugelassen. Im Rahmen von Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit über eine Zeitspanne von zwei bis drei Jahren erfasst. Diese Zulassungsstudien wurden zwischenzeitlich als prospektive Beobachtungsstudien über weitere zehn Jahre fortgeführt. Dabei zeigte sich, dass durch eine solche Langzeittherapie bei einer mittleren Behandlungsdauer von acht Jahren ein deutlicher

Rückgang der Entzündungsaktivität von 1,2 Schüben pro Jahr vor Therapiebeginn auf weniger als 0,2 Schübe im zwölften Therapiejahr erreicht werden kann, und dies bei guter Verträglichkeit.

### Fazit

**Bei der multiplen Sklerose handelt es sich um eine Erkrankung, die sowohl durch entzündliche als auch durch degenerative Mechanismen charakterisiert ist. Bei der Therapie kommen antientzündliche und neuroprotektive Strategien zum Einsatz. Mit Glatirameracetat steht eine wirksame Basistherapie zur Verfügung, die sich auch in der Langzeittherapie als wirksam und gut verträglich erwiesen hat.**

### Quellen

- Priv.-Doz. Dr. Volker Limmroth, Köln „Multiple Sklerose verstehen: Neurodegeneration – Neuroregeneration“, Priv.-Doz. Dr. Michael Haupts, Bielefeld „Multiple Sklerose behandeln: Glatirameracetat: Starke Langzeitwirkung von Anfang an“, Fachpressegespräch „Aktiver leben mit multipler Sklerose“, Bülh, 7. Juli 2007, veranstaltet von Sanofi-Aventis und TEVA Pharma.
- Ford CC, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in MS patients. *Multiple Sclerosis* 2006;12:309–20.
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (Stand 2006). *Nervenarzt* 2006;77:1506–18.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Akutes Koronarsyndrom

### Therapie in Gegenwart und Zukunft

Vor 20 Jahren wurde der Begriff des akuten Koronarsyndroms geprägt. Aus diesem Anlass fand im Juni 2007 ein hochkarätig besetztes Symposium in Hamburg statt, das von der Firma MSD Sharp & Dohme unterstützt wurde.

Der Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) wurde vor rund 20 Jahren geprägt für Patienten, die ischämische Symptome im Herz-Kreislauf-Bereich aufweisen. Nach dem EKG-Befund wird es weiter differenziert in ACS mit ST-Streckenerhöhung und ACS ohne ST-Streckenerhöhung. Hieraus

kann man dann als endgültige Diagnose die instabile Angina pectoris sowie den Herzinfarkt ohne ST-Streckenerhöhung und den Herzinfarkt mit ST-Streckenerhöhung definieren (Abb. 1). Für die pharmakotherapeutische Behandlung der Ischämie bei der instabilen Angina pectoris und des

Herzinfarkts ohne ST-Streckenerhöhung stehen Nitrate, Betablocker und Calciumkanalblocker zur Verfügung. Zur Prophylaxe weiterer Ereignisse – die Sekundärprävention ist sehr wichtig – werden Plättchenfunktionshemmer und Antikoagulanzen eingesetzt.

Am Blutgerinnungssystem greifen verschiedene, therapeutisch einsetzbare Substanzgruppen an:

- Unfraktioniertes Heparin
- Niedermolekulares Heparin
- Fondaparinux

Zu den Plättchenfunktionshemmern gehören:

- Acetylsalicylsäure

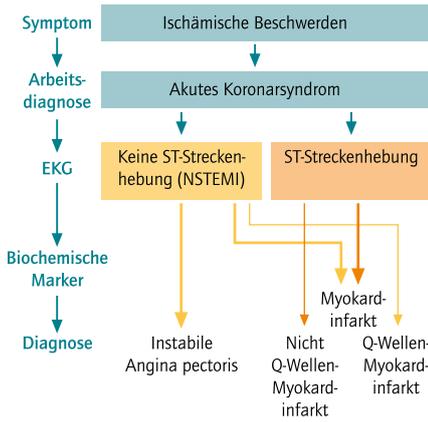


Abb. 1. Definition des akuten Koronarsyndroms

- Clopidogrel
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Ferner sollten Betablocker und ACE-Hemmer angewendet werden. Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen sind ebenfalls adäquat zu therapieren, beispielsweise mit CSE-Hemmern. Darüber hinaus müssen die Patienten selbstverständlich auf Zigaretten verzichten und sich ausreichend körperlich bewegen. Vorsicht ist bei ACS-Patienten mit der gleichzeitigen Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika geboten. Hier bietet sich ein schrittweises Vorgehen an, wie es in **Abbildung 2** vorgestellt wird. Die TIMI-Studiengruppe (Thrombolysis in myocardial infarction) führt derzeit eine Reihe von Studien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch, ein Teil wird nachfolgend auszugsweise kurz vorgestellt.

**IMPROVE IT**

Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial: Multizentrische doppelblinde, randomisierte Studie mit etwa 12.500 Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom, in der klinischer Nutzen und Verträglichkeit von Ezetimib plus Simvastatin vs. Simvastatin allein verglichen wird. Alle Patienten erhalten Acetylsalicylsäure und eine Standardtherapie. Die Studie soll mindestens zweieinhalb Jahre dauern, bis mindestens 2.955 Ereignisse eingetreten sind. Primärer Endpunkt ist kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Krankenhausaufnahme wegen instabiler

Angina pectoris, Revaskularisationsmaßnahme oder Schlaganfall.

**AVANT GARDE - TIMI 43**

Aliskiren and Valsartan to Reduce NT-proBNP via Renin-angiotensin-aldosterone-system Blockade: Bei Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom, die erhöhte Konzentrationen des natriuretischen Peptids haben und nicht an Herzinsuffizienz leiden, soll untersucht werden, ob Aliskiren oder Valsartan die NT-proBNP-Werte stärker reduzieren als Plazebo. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob die Kombination aus Aliskiren und Valsartan eine stärkere Senkung der natriuretischen Peptide auslöst als eine Monotherapie.

**SEPIA-ACS1 - TIMI 42**

Randomisierte doppelblinde Dosisfindungsstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Otamixaban (**Abb. 3**) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter früher invasiver Revaskularisation. Otamixaban ist ein spezifischer, intravenös applizierbarer Faktor-Xa-Hemmer. Es handelt sich um ein kleines Molekül, das direkt an den Faktor Xa bindet. Es hat eine kurze Halbwertszeit von 20 bis 30 Minuten, was eine gute Steuerbarkeit erlaubt. Otamixaban reduzierte Prothrombinfragmente signifikant mehr als unfraktioniertes Heparin in der höchsten Dosis, in der Wirkung auf die Blutungen konnten zwischen Otamixaban und unfraktioniertem Heparin keine Unterschiede gesehen werden. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Substanz in weiterführenden Studien geprüft werden sollte [Circulation 2007;115:2642-51].

**ATLAS ACS - TIMI 46**

Rivaroxaban in Combination with Aspirin Alone or with Aspirin and a Thienopyridine in Subjects with Acute Coronary Syndromes: In dieser Studie wird der orale Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht. Rivaroxaban ist ein selektiver, reversibler Faktor-Xa-Hemmer, der sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Koagulation hemmt. Er vermindert die Thrombusbildung sowohl in venösen als auch in arteriellen Thrombosemodellen. Das Blutungsrisiko ist mit dem von Enoxaparin vergleichbar. Es ist ge-

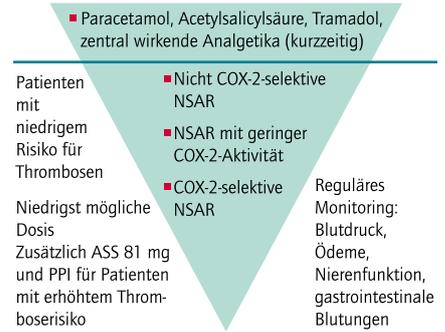


Abb. 2. Stufentherapie für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die gleichzeitig unter rheumatischen Beschwerden leiden; PPI = Protonenpumpenhemmer

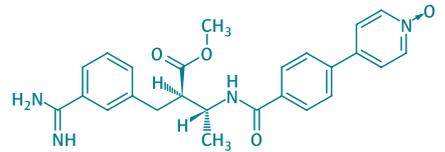


Abb. 3. Otamixaban

ringer als das von Thrombinhemmern und Warfarin. In der randomisierten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie wird eine Hochrisikogruppe mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris in zwei Stufen untersucht. Stufe 1 hat einen Verträglichkeitsendpunkt, Stufe 2 umfasst den Wirksamkeitsendpunkt.

**TRITON - TIMI 38**

Doppelblinde Studie mit etwa 13.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, in der Prasugrel und Clopidogrel verglichen werden. Primärer Endpunkt ist kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall.

**TRA-2P - TIMI 50**

Thrombin receptor antagonist in secondary prevention: An rund 20.000 Patienten wird doppelblind und randomisiert der Thrombin-Rezeptorantagonist SCH530348 mit Plazebo verglichen. Primärer Endpunkt ist kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Notfall-Revaskularisationsmaßnahmen. Die Studie ist ereignisgesteuert.

**Quelle**

Prof. Dr. E. Antman, Prof. Dr. E. Braunwald, Boston, internationales Symposium „20 Years Acute Coronary Syndrome - Unstable Angina“, Hamburg, 8. Juni 2007, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Aromatasehemmer Letrozol**

**Neue Daten aus der BIG-1-98-Studie**

Neue Daten aus der BIG-1-98-Studie zeigen, dass die Wirkung des Aromatasehemmers Letrozol und des Estrogen-Antagonisten Tamoxifen unabhängig vom Progesteron-Rezeptor- und vom HER-2neu-Rezeptorstatus ist. Eine weitere Analyse ergab, dass die beiden Substanzen auch unabhängig vom Alter wirksam sind, dass jedoch bei älteren Patienten eher mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. In einer dritten Analyse konnte gezeigt werden, dass thromboembolische Ereignisse in der Tamoxifen-Gruppe häufiger waren, in der Letrozol-Gruppe kam es zu einem leichten Anstieg kardialer Ereignisse vom Grad 3 bis 5. Der Nutzen der Letrozol-Wirkung rechtfertigt es jedoch, dieses Risiko in Kauf zu nehmen.

Die BIG-1-98-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, hatte gezeigt, dass der Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) bei postmenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zum Estrogenrezeptor-Antagonisten Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) signifikant verbessert (siehe Arzneimitteltherapie 2005;23:165-6). Proben der Primärtumoren von 3650 (74 %) der 4922 Patientinnen, die in die zwei Monotherapie-Arme der Studie randomisiert worden waren, wurden nun zentral in einem Labor nochmals auf ihren Rezeptorstatus untersucht. Die Analyse der Daten zeigte, dass postmenopausale Patientinnen mit Estrogen-Rezeptor-positiven Tumoren ein schlechteres krankheitsfreies Überleben aufwiesen, wenn

der Tumor *Progesteron-Rezeptor-negativ* und/oder *HER-2-Rezeptor-positiv* war. Der günstigere Effekt von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen wurde jedoch bei allen Patientinnen unabhängig von ihrem Progesteron- oder HER-2-Rezeptorstatus beobachtet (Tab. 1). Der Progesteron- und HER-2-Rezeptorstatus ist nach diesen Ergebnissen *kein Kriterium* für eine Therapieentscheidung zwischen Letrozol oder Tamoxifen. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob sich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung in Abhängigkeit vom Alter verändern. Die Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen über 75 Jahre weniger compliant waren, 39,7 % in der Letrozol- und 37,2 % in der Tamoxifen-Gruppe beendeten die Studientherapie nicht. Bei einer medianen



Nachbeobachtungszeit von 40,4 Monaten ließ sich der Nutzen von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen in allen Altersgruppen nachweisen. Auch die Inzidenz von Frakturen war in allen Altersgruppen vergleichbar häufig. Bei älteren Frauen schienen einige Nebenwirkungen (Grad 3 bis 5) in der Letrozol-Gruppe häufiger zu sein. In einer weiteren Subanalyse konnte gezeigt werden, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen insgesamt selten waren. Thromboembolische Erkrankungen wurden vor allem in der Tamoxifen-Gruppe beobachtet, während es in der Letrozol-Gruppe zu mehr kardialen Nebenwirkungen Grad 3 bis 5 kam, und zwar bei 96 von 3 975 Frauen (2,4 %) im Vergleich zu 57 von 3 988 Frauen (1,4 %) in der Tamoxifen-Gruppe. Allerdings muss diese Nebenwirkung durch Letrozol gegen den überlegenen Nutzen der Kontrolle lokoregionaler und metastatischer Rückfälle der Krebserkrankung aufgewogen werden.

**Quellen**

Crivellari D, et al. Aromatase inhibitors for elderly patients: efficacy, compliance and safety according to patient age in the BIG 1-98 trial. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.  
 Rasmussen BB. Central assessment of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs. tamoxifen as initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.  
 Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: updated safety analysis of trial BIG 1-98. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 1. bis 5. Juni 2007.

sh

Tab. 1. Rezeptorstatus und Ereignisrate bei 3 650 Patientinnen aus der BIG-1-98-Studie (95%-KI = 95%-Konfidenzintervall)

Rezeptorstatus	Ereignisse/ Patienten [n]	Hazard-Ratio (95%-KI) Letrozol vs. Tamoxifen
Estrogen-Rezeptor-positiv	477/3 533	0,72 (0,60-0,86)
Estrogen-Rezeptor-positiv/ Progesteron-Rezeptor-negativ	78/376	0,84 (0,54-1,31)
Progesteron-Rezeptor-positiv	394/3 132	0,70 (0,58-0,86)
Estrogen-Rezeptor-positiv/ HER-2neu-negativ	418/3 294	0,72 (0,59-0,87)
HER-2neu-positiv	59/239	0,61 (0,37-1,02)

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Metastasierter gastrointestinaler Stromatumor

# Imatinib wirkt unabhängig von der TumorgroÙe

Auch Patienten mit großen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sprechen auf eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) an. Die Ansprechrate unterscheidet sich nicht von der von Patienten mit kleineren GIST.

Die TumorgroÙe ist bei primär resezierbarem GIST einer der wichtigsten prognostischen Marker für ein Rezidiv oder für das Überleben. Allerdings gibt es kaum Daten dazu, ob die Wirkung von Imatinib bei Patienten mit großen und kleinen Tumoren unterschiedlich ist. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden zwei Imatinib-Dosen, 400 und 600 mg täglich, bei Patienten mit nicht resezierbarem erneuten und/oder metastasiertem fortgeschrittenen GIST untersucht. 147 Patienten wurden in vier Gruppen in Abhängigkeit von ihrer TumorgroÙe unterteilt. Nun wurden die Daten des 64-Monate-Follow-ups vorgelegt. Die Gesamtan-

sprechrate (komplette und partielle Ansprechrate) für alle Patienten lag bei 68,1%. Die mediane Zeit bis zur

Tab. 1. Ansprechraten (komplettes Ansprechen - CR, partielles Ansprechen - PR, stabile Erkrankung - SD) auf Imatinib in Abhängigkeit von der TumorgroÙe; TTP = time to progression

TumorgroÙe [n]	CR + PR [%]	CR + PR + SD [%]	TTP [Monate]
< 39,1	36	64	57
39,1 bis < 102,16	37	70	25
102,16 bis < 262,6	36	75	18
≥ 262,6	37	65	17

Progression betrug 24 Monate und das Gesamtüberleben 57 Monate. Die Gesamtansprechraten in den vier Gruppen unterschieden sich nicht (Tab. 1). Die mediane Zeit bis zur Progression war aber umso kürzer, je größer der Tumor war. Nach 64 Monaten waren in der Gruppe mit den kleinsten Tumoren noch die meisten Patienten am Leben. Die Daten zeigen, dass Patienten mit großen GIST zwar früher progredient werden und sterben als Patienten mit kleineren Tumorumfängen. Jedoch sprechen die Patienten prinzipiell genauso gut auf eine Imatinib-Behandlung an. Ansprechende Patienten, die eine stabile Erkrankung erreichen, sind im Median etwa 1,5 Jahre ohne Progression. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten liegt bei etwa drei Jahren.

### Quelle

Byrd D, et al. Evaluation of imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of large tumor volumes. 2007 ASCO Annual Meeting, Chicago, 3. Juni 2007.

sh

**Beilagenhinweis:** Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei. Wir bitten um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

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

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

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

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

### Anzeigen

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

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt  
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1.10.2007

### Abonnenten-Service

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

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 52,80. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 34,20. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 13,80, Ausland € 29,88). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

### Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

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

### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen 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.



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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