

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 1
Januar 2004

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, Alexandra
Hennemann, Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Neu im Herausgeber-Gremium

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg, und
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

1

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Esther Voigt und Jürgen K. Rockstroh, Bonn

Fusionsinhibitoren in der Behandlung der HIV-Infektion

3

Übersichten

Ludwin Ley und Thomas Herdegen, Kiel

Neuroprotektion als „Nebenwirkung“

Therapeutische Arzneimittelwirkungen am Nervensystem

6

Johann D. Ringe, Leverkusen, Dieter Felsenberg, Berlin,
und Gerd Möller, Weiterstadt

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Eine therapierbare Erkrankung mit hohem Frakturrisiko

20

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

ACE-Hemmer: Perindopril verhindert kardiovaskuläre Ereignisse bei KHK-Patienten
Caspofungin: Empirische Therapie bei neutropenischen Patienten
Multiresistente HIV-Infektion: Kein Vorteil durch strukturierte Therapieunterbrechung

26

Aus Forschung und Entwicklung

Orale Thrombin-Hemmer: Ximelagatran zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt

30

Therapiehinweise

Selektive Estrogen-Rezeptormodulatoren: Raloxifen statt Estrogene

31

Impressum

32

Neu im Herausgeber-Gremium:

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg,
und Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Mit Beginn des 22. Jahrgangs der Arzneimitteltherapie sind Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg, und Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg, in das Herausgeber-Gremium der Zeitschrift eingetreten. Wir freuen uns sehr, dass wir zwei namhafte Kliniker für diese Aufgabe gewinnen konnten.

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universität Regensburg, studierte Medizin in Heidelberg und Freiburg. In Freiburg war er später auch als Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Universitätsklinik tätig. Zwischen 1982 und 1985 führten ihn Forschungsaufenthalte zweimal an die University of California, San Diego, dort war er 1995/96 nochmals als Gastprofessor. 1984 wurde er für das Fach Innere Medizin an der Universität Freiburg habilitiert. Bis 1991 war Jürgen Schölmerich als Universitätsprofessor und Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg tätig, dann ging er als Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I an die Universität Regensburg.



Von 1992 bis 1994 war er stellvertretender ärztlicher Direktor und von 1996 bis 1999 ärztlicher Direktor des Klinikums der Universität Regensburg.

Die klinischen Schwerpunkte liegen auf entzündlichen Darmerkrankungen und Lebererkrankungen. Sein wissenschaftliches Engagement gilt vor allem chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Leberzirrhosen und ihren Komplikationen und dem Gallensäurestoffwechsel.

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich ist Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Gesellschaften und Gremien, so ist er zum Beispiel Mitglied des Senatsausschusses „Graduiertenkollegs“ der DFG,

Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie Deputy Chairman der IOBD (International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease).

Professor Schölmerich ist im Editorial Board von mehr als 20 wissenschaftlichen Fachzeitschriften tätig. Die Arzneimitteltherapie begleitet er seit 1995 im Herausgeber-Beirat.

Er ist Autor und Koautor von zahlreichen Übersichten, Editorials und Referaten sowie von über 400 Originalarbeiten und Kasuistiken. An zahlreichen Büchern hat er als Herausgeber, Mitherausgeber und/oder Autor mitgewirkt. Erst kürzlich ist das von ihm herausgegebene umfassende Lehrbuch „Medizinische Therapie in Klinik und Praxis“ erschienen. In der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft erschien 2003 das von Jürgen Schölmerich und Karl-Friedrich Sewing herausgegebene Werk „Arzneimitteltherapie in der Gastroenterologie“.

Prof. Dr. med. Clemens Unger ist Direktor der Klinik für Internistische Onkologie an der Klinik für Tumorbologie, Freiburg.



In seiner Heimatstadt Göttingen studierte er Medizin, seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin erfolgte in der Abteilung Hämatologie-Onkologie in Göttingen.

1988 wurde er für das Fach Innere Medizin habilitiert. Er war als Oberarzt am Zentrum für Innere Medizin an der Universität Göttingen und als Gastarzt am St. Bartholomews Hospital in London tätig. 1990 erhielt Clemens Unger den Deutschen Krebspreis für seine Forschungsarbeiten zum Thema Alkylphosphocholine, einer neuen Substanzklasse, 1992 wurde er zum außerplanmäßigen Professor ernannt.

Seit 1993 ist Professor Unger in Freiburg Direktor der Klinik für internistische Onkologie an der Klinik für Tumorbiologie.

1998 wurde er Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Im Jahr 1999 wurde er stellvertretender Vorsitzender der Kommission A, 2002 übernahm er den Vorsitz.

Auch bei der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) in London ist er als ernannter Experte vertreten.

Professor Unger ist Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Fachgesellschaften und Gremien, so in der Arbeitsgemeinschaft für internistische Onkologie (AIO), der Arbeitsgemeinschaft für Wirkstoffentwicklung in der Onkologie (AWO), der American Society for Clinical Oncology (ASCO), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Medizinischen Gesellschaft.

Sein besonderes wissenschaftliches Interesse gilt der Wirkstoffentwicklung aus Phospholipiden, der Verwendung von Liposomen als Träger von Pharmaka, der frühen klinischen Prüfung in der Onkologie, dem Drug-Targeting, der Angiogenese-Hemmung sowie der Zell- und Immuntherapie. Herausragend war die Entwicklung des Wirkstoffs Miltefosin zusammen mit Professor Hans Jörg Eibel vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen.

Miltefosin wurde durch Struktur-Wirkungs-Untersuchungen antitumoral wirksamer (Alkyl-)Lysophospholipide als oral wirksames Prinzip entdeckt. Es ist als Miltefosin zur Behandlung bösartiger Hautveränderungen bei Brustkrebs im Handel.

Bei Leishmaniose, auch bekannt als „kala-azar“ (Schwarze Krankheit) wurden in 98 % der Fälle Heilungserfolge erzielt – bei der häufig tödlichen oder zu Verstümmelungen führenden Infektionskrankheit ein großer Fortschritt.

Professor Ungers Forschungsaktivitäten spiegeln sich in zahlreichen Publikationen wider. Die Arzneimitteltherapie begleitet er seit 1997 im Herausgeber-Beirat.

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich und Prof. Dr. Clemens Unger werden künftig zusammen mit Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen, Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg, und Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt, das Herausgeber-Gremium der Arzneimitteltherapie bilden. Mit ihrer Kompetenz und Erfahrung werden wir auch künftig unseren Lesern jeden Monat hilfreiche und wichtige Informationen rund um die Therapie mit Arzneimitteln zur Verfügung stellen.

*Susanne Heinzl und die
Redaktion der Arzneimitteltherapie*

Fusionsinhibitoren in der Behandlung der HIV-Infektion

Esther Voigt und Jürgen K. Rockstroh, Bonn

Die Anzahl stark vorbehandelter Patienten mit multiplen Resistenzen gegen die diversen verfügbaren antiretroviralen Substanzklassen wächst. Therapieoptionen für diese Gruppe von Patienten sind häufig limitiert. Der Fusionsinhibitor Enfuvirtid stellt eine neuartige, effektive Therapieoption für dieses Kollektiv dar. Ein suffizientes Hintergrund-Regime erscheint wesentlich, um eine Resistenzbildung gegenüber Enfuvirtid zu vermeiden.

Arzneimitteltherapie 2004;22:3-5.

Die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) hat seit Mitte der 90er Jahre zu einem dramatischen Rückgang der Morbidität und Letalität der HIV-Infektion geführt. Der Langzeiterfolg der HAART wird jedoch durch Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme und die Entwicklung von Resistenzen eingeschränkt. In bis zu 50 % der derzeit antiretroviral Behandelten lassen sich Resistenzmutationen in mindestens einer der verfügbaren Substanzklassen nachweisen.

Die Behandlung multipel antiretroviral vorbehandelter Patienten mit zum Teil klassenübergreifend resistenten HI-Virusstämmen stellt nunmehr eine der größten Herausforderungen in der HAART-Ära dar. Die Einführung neuer Substanzen, die bestehende Resistenzen

überwinden, ist daher von großer Bedeutung. Neben der Weiterentwicklung von Substanzen in den bekannten Medikamentenklassen richtet sich das Interesse deshalb auch auf die Erschließung neuer viraler Zielstrukturen. Eine solche erst unlängst zugelassene Substanz ist Enfuvirtid (Fuzeon®), das die Klasse der Fusionsinhibitoren repräsentiert.

Wirkungsmechanismus von Enfuvirtid

Die Fusion steht am Anfang des viralen Vermehrungszyklus und folgt unmittelbar der Anlagerung des viralen gp120-Moleküls an die Rezeptorstrukturen der Zielzellen. Durch den Anlagerungsprozess wird das trimere virale gp41-Mo-

lekül freigelegt und dringt mit seinem lipophilen N-Terminus in die Zellmembran ein. Eine konformationelle Umlagerung zwischen den helikal konfigurierten HR1- und HR2-Regionen des gp41 führt dann zur Annäherung von Virushülle und Zellmembran und ermöglicht so deren Verschmelzung. Zielstruktur von Enfuvirtid ist die HR1-Region des gp41. Enfuvirtid weist Sequenzanalogie mit der HR2-Region auf, lagert sich so an die HR1-Region an und blockiert damit die zur Fusion notwendige Interaktion von HR1- und HR2-Region des gp41 (Abb. 1a und b).

Pharmakokinetik

Enfuvirtid ist ein großes, 4,4 kD schweres, 36 Aminosäuren umfassendes synthetisches Peptid. Es ist nicht oral bioverfügbar und muss deshalb *parenteral*, hier subkutan appliziert werden. Die relativ kurze Halbwertszeit macht eine zweimal tägliche subkutane Applikation von je 90 mg Enfuvirtid erforderlich. Als großes Polypeptid wird Enfuvirtid wahrscheinlich in die einzelnen Amino-

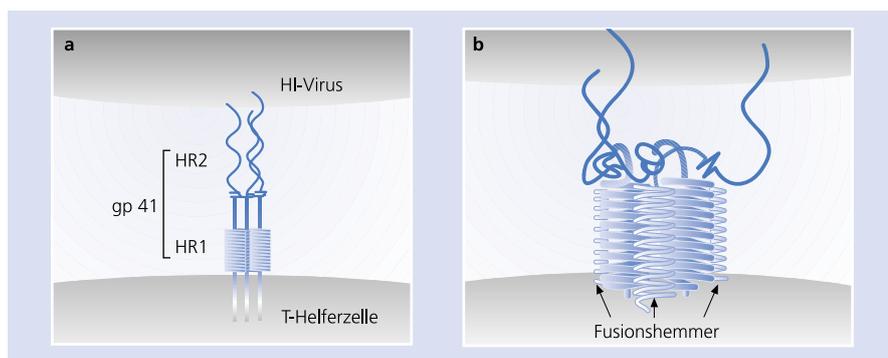


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Enfuvirtid: a) Verschmelzung von Virushülle und Zellmembran via Konformationsänderung von HR1/HR2-Region des gp41, b) Blockade der HR1-Region durch Bindung des Fusionshemmers

Für die Verfasser:

Esther Voigt, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Immunologie und Tropen-Ambulanz, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

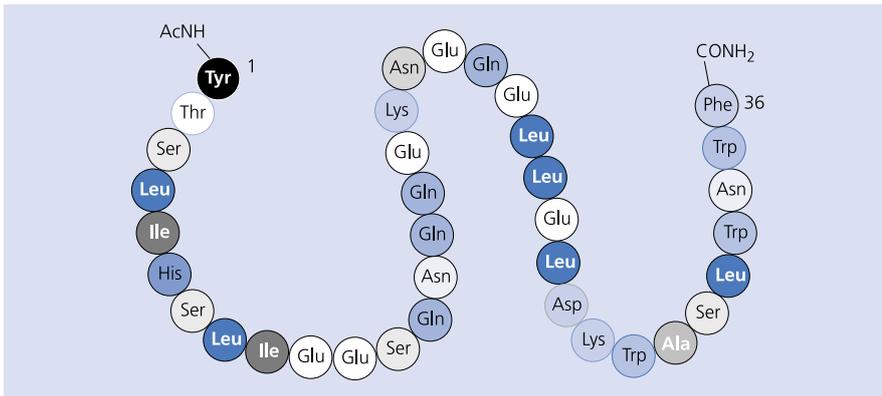


Abb. 2. Peptidstruktur von Enfuvirtid

säuren zerlegt, die in den Aminosäurestoffwechsel eingehen (Abb. 2).

Resistenzentwicklung

In vitro sowie in vivo konnte die Selektion Enfuvirtid-resistenter Stämme gezeigt werden. Mutationen, die in Änderungen der Aminosäuresequenz der HR1-Region des gp41 zwischen Position 36 bis 45 resultieren, führen zu einer reduzierten Affinität und Effektivität von Enfuvirtid [6, 7].

Eine funktionelle Monotherapie mit Enfuvirtid, wie sie zum Beispiel zu erwarten ist, wenn die antiretrovirale Begleitmedikation aufgrund von Resistenzbildung nur sehr eingeschränkt wirksam ist, resultiert in einer raschen Selektion Enfuvirtid-resistenter Stämme. Entscheidend für einen guten und dauerhaften virologischen Erfolg ist deshalb die Einbeziehung von Enfuvirtid in ein antiviral aktives Hintergrundregime [5].

Erfahrungen aus den klinischen Studien

Enfuvirtid hat sich als wirksam erwiesen in extensiv antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten mit multipel resistenten HI-Virusstämmen. In die zur Zulassung führenden TORO(T-20 vs. Optimized Regimen Only)-Studien wurden weltweit etwa 1000 Patienten eingeschlossen, die mit allen verfügbaren antiretroviralen Substanzklassen vorbehandelt waren oder Resistenzmutationen in allen Klassen aufwiesen. Die Patienten erhielten entweder ein auf der Basis einer Resistenztestung optimiertes Behandlungsregime (OB) oder OB plus Enfuvirtid randomisiert im Verhältnis 1 : 2. Allen Patienten im OB-Arm wurde nach 48 Wochen oder im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens ab der 8. Woche die Umstellung auf Enfuvirtid zu einem möglichst optimierten Hintergrundregime angeboten (Abb. 3).

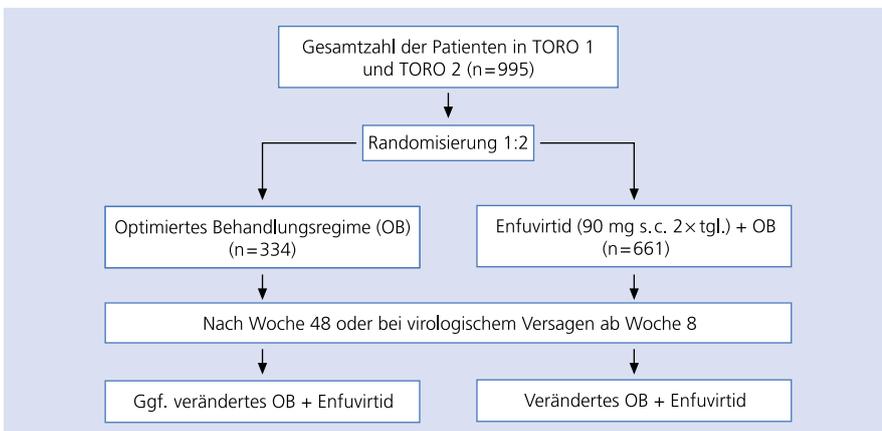


Abb. 3. Studiendesign in TORO (T-20 vs. Optimized Regimen Only) 1 und 2 (TORO 1: Nord- und Südamerika, TORO 2: Europa, Australien)

Patienten im Enfuvirtid-Arm zeigten ein signifikant besseres virologisches Ansprechen als Patienten im Kontrollarm nach 24 Wochen [4] und nach 48 Wochen [3]. Nach 48 Wochen zeigte sich eine mittlere Virusmengens-Reduktion um 1,48 log Kopien/ml unter der Therapie mit Enfuvirtid plus OB gegenüber 0,63 log Kopien/ml unter OB allein (Abb. 4). Unter Enfuvirtid-Gabe erreichten 30,4 % der Patienten < 400 Kopien/ml gegenüber 12 % im OB-Arm. Die Zeit bis zum erneuten virologischen Therapieversagen war unter der Enfuvirtid-Behandlung signifikant länger als unter OB allein (Abb. 5). Der virologischen Kontrolle entsprechend fand sich bei Patienten im Enfuvirtid-Arm ein signifikant besseres immunologisches Ansprechen mit einem mittleren CD4-Zellanstieg um 91 CD4/µl gegenüber 45 CD4/µl nach 48 Wochen.

Die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens unter Enfuvirtid-Therapie war umso höher, je mehr aktive Substanzen das OB-Regime enthielt (> 2 vs. < 2 aktive Substanzen), mit je weniger antiretroviralen Substanzen die Patienten vorbehandelt waren (< 10 vs. > 10) und je weniger weit fortgeschritten der Immundefekt war (CD4-Zellzahl > 100/µl vs. < 100/µl) [5].

Sicherheitsprofil

98 % der Behandelten entwickeln meist bereits innerhalb der ersten Tage Lokalreaktionen im Bereich der Injektionsstellen in Form von Rötungen, Verhärtungen und Druckschmerzhaftigkeit. Diese Lokalreaktionen können für die Patienten beeinträchtigende Ausmaße annehmen, führen jedoch nur bei etwa 3 % der Behandelten zu einem Abbruch der Therapie. Die Lokalreaktion ist auf eine granulomatös-entzündliche Reaktion auf die applizierte Substanz zurückzuführen [1].

Einzelne systemische Hypersensitivitätsreaktionen auf Enfuvirtid-Gabe sind dokumentiert, die das immunogene Potential der Substanz belegen. In Tierversuchen ließ sich die Induktion von anti-gp41 nachweisen. Im Rahmen diverser klinischer Studien fanden sich zwar

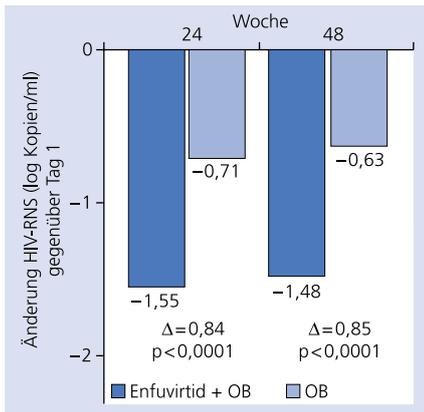


Abb. 4. Veränderung der Plasma-HIV-RNS in Woche 24 und 48 gegenüber Tag 1 (Intent-to-treat-Analyse TORO 1 + 2 [T-20 vs. Optimized Regimen Only], OB = optimierter Behandlung)

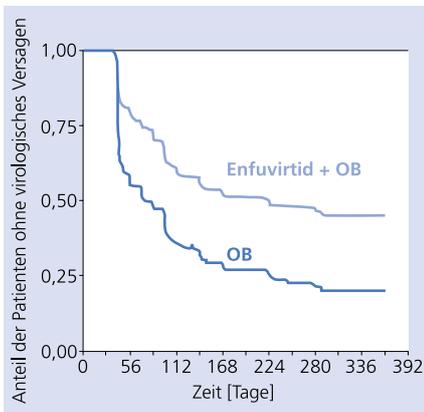


Abb. 5. Zeit bis zum virologischen Versagen unter Enfuvirtid plus optimierter Behandlung (OB) vs. OB allein

gp41-Antikörper, die unter Enfuvirtid-Behandlung jedoch eher rückläufig erschienen und sich weder auf die Sicherheit noch auf das Therapieansprechen auszuwirken schienen [2].

Unerwünschte Wirkung	Enfuvirtid + OB (n = 663) [%]	OB allein (n = 334) [%]
Übelkeit	26,8	33,5
Diarrhö	20,1	23,7
Müdigkeit	16,1	17,4
Erbrechen	9,7	12,9
Kopfschmerzen	11,8	11,1
Bakterielle Pneumonie	6,6	0,6

Unter Enfuvirtid-Therapie wurden signifikant häufiger bakterielle Pneumonien beobachtet als im Vergleichsarm, 6,6 % vs. 0,6 % [3]. Ob dies im direkten Zusammenhang zur Anwendung von Enfuvirtid steht, bleibt zunächst unklar. Denkbar wäre eine Granulozytenfunktionsstörung infolge einer Interaktion des Peptids mit Chemotaxis- oder Phagozytosefaktoren von Granulozyten. Tabelle 1 zeigt das Nebenwirkungsprofil von Enfuvirtid.

Anwendungshinweise

Verschiedene Hinweise zur korrekten Handhabung und subkutanen Applikation von Enfuvirtid erleichtern die Anwendung und können vor allem Lokalreaktionen an den Injektionsstellen vermeiden helfen. Das Enfuvirtid-Lyophilisat muss vor der subkutanen Gabe vollständig rekonstituiert sein und sollte Zimmertemperatur haben. Es wird deshalb empfohlen, die Rekonstitution nach Zugabe des Lösungswassers langsam bei Raumtemperatur erfolgen zu lassen. Durch korrekte, subkutane Injektion im 45°-Winkel zur Hautoberfläche in regelmäßig wechselnder Lokalisation und anschließend vorsichtige Massage der Injektionsstelle können ausgeprägte Lokalreaktionen gemindert werden.

Diskussion

Die Anzahl stark vorbehandelter Patienten mit multiplen Resistenzmutationen in den verfügbaren antiretroviralen Substanzklassen wächst. Die Anzahl der Therapieoptionen für diese Gruppe von Patienten ist aufgrund häufiger Kreuzresistenzen limitiert. Mit Enfuvirtid ist eine neuartige Substanzklasse – die Fusionsinhibitoren – verfügbar geworden, die aufgrund des neuen spezifischen antiretroviralen Wirkungsmechanismus das Problem der Kreuzresistenz mit bisher verfügbaren Substanzen umgeht. Für therapieerfahrene Patienten erschließt sich damit eine neue Therapieoption. Nicht zuletzt aufgrund der nicht unkomplizierten Anwendung in Form der zweimal täglichen subkutanen Applikation erscheint Enfu-

virtid zunächst der Salvage-Behandlung vorbehalten.

Die bisherigen Erfahrungen weisen jedoch darauf hin, dass der antivirale und immunologische Nutzen umso größer ist, je mehr andere aktive Substanzen in Kombination mit Enfuvirtid eingesetzt werden können. Eine Monotherapie mit Enfuvirtid resultiert in einer raschen Resistenzbildung gegen den Fusionsinhibitor.

Demnach scheint der Einsatz von Enfuvirtid dann am sinnvollsten, wenn noch nicht alle herkömmlichen antiretroviralen Substanzen durch Therapieversagen und Resistenzentwicklung „verbraucht“ sind.

Die Entwicklung neuer Substanzklassen mit antiviraler Wirksamkeit bei multi-resistenten HI-Virusstämmen bleibt ein vordringliches Ziel. Der in Entwicklung befindliche Fusionsinhibitor T1249, der eine Enfuvirtid-Resistenz offenbar zu durchbrechen vermag, ist ein weiterer Hoffnungsträger.

Literatur

1. Ball RA, Kinchelov T. Pathology of injection site reactions with enfuvirtide. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, February 10–14, 2003: Abstr. 714.
2. Enfuvirtide Product Monograph, Roche, 2002.
3. Katlama C, Arasteh K, Clotet B, et al. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 13–16, 2003: Abstr. LB2.
4. Lalezari JP, Henry K, O’Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003;348:2175–85.
5. Montaner J, DeMasi R, Delehanty J, et al. Analysis of virological response of enfuvirtide in TORO: Implications of patient management. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 13–16, 2003: Abstr. 116.
6. Rimsky LT, Shugars DC, Matthews TJ. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. J Virol 1998;72:986–93.
7. Sista P, Melby T, Greenberg S, et al. Characterization of baseline and treatment-emergent resistance to T-20 (enfuvirtide) observed in phase II clinical trials: Substitution in gp41 amino acids 36–45 and enfuvirtide susceptibility of virus isolates. XI Intern Drug Resist Workshop, Seville, Spain, July 2–5, 2002: Abstr. 21f.

Neuroprotektion als „Nebenwirkung“

Therapeutische Arzneimittelwirkungen am Nervensystem

Ludwin Ley und Thomas Herdegen, Kiel

In den letzten Jahren häufen sich Hinweise über neuroprotektive Eigenschaften von Substanzen und Substanzklassen, die primär nicht zur Behandlung neurodegenerativer und/oder neurovaskulärer Erkrankungen entwickelt und zugelassen wurden. Die klassischen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und verschiedene Formen der Demenz, insbesondere Morbus Alzheimer, entziehen sich sowohl einer erfolgreichen Prophylaxe als auch einer kausalen sowie dauerhaft wirksamen Therapie. Der ischämische und hämorrhagische Schlaganfall nimmt eine Sonderstellung unter den zentralnervösen Erkrankungen ein, da die Ursache in der Regel extrazerebral liegt. Die Ischämie kann jedoch die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen begünstigen und entzieht sich ebenfalls weitgehend einer Prophylaxe und kausalen Therapie. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die präventive und neuroprotektive Potenz der ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorantagonisten, Calciumantagonisten, CSE-Hemmer (Statine), Cyclooxygenase-Hemmstoffe, der Lithiumsalze und des Immunophilin-Hemmstoffs Tacrolimus und diskutiert ihre therapeutische Relevanz.

Arzneimitteltherapie 2004;22:6-19.

Die Primär- und Sekundärprävention, die kurative Therapie sowie die Protektion neurovaskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen, wie ischämischer und hämorrhagischer Hirninfarkt, Morbus Parkinson und Alzheimer Demenz, sind wesentliche Ziele der neuropharmakologischen Grundlagenforschung und großer klinischer Studien. Diese Erkrankungen sind von besonderem Interesse, da es gegenwärtig weder prophylaktische noch kausale Behandlungsmöglichkeiten gibt und sie aufgrund der Altersentwicklung der Bevölkerung zunehmend an ökonomischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung gewinnen. Für Deutschland wurden in einer Modellrechnung aus dem Jahr 1993 die mit der Pflege von 1,1 bis 1,5 Mio. dementen Patienten (in Alten[pflege]heimen, psychiatrischen Fachkrankenhäusern, bei Pflege zu Hause) verbundenen Gesamtkosten auf 27 bis 37 Mrd. € jährlich geschätzt, was Einzelfallkosten pro Patient und Jahr von rund 24 000 € ent-

spricht. Dabei entfielen etwa 72 % der Kosten auf die Pflege durch die Angehörigen, und etwa 22 % auf die stationäre Versorgung [1]. 1998 wurden in den USA die Gesamtbehandlungskosten eines Demenzpatienten auf durchschnittlich 200 000 US-\$ geschätzt.

Modellrechnungen zufolge soll sich die Anzahl der Patienten mit Morbus Alzheimer in den nächsten 50 Jahren verdreifachen [2]. 4 % bis 8 % aller über 65-jährigen Patienten leiden an einer Demenz, davon 50 bis 70 % an Morbus Alzheimer. Bis zum 80. Lebensjahr beträgt die kumulierte Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, etwa 12 %. Für 90-Jährige steigt sie dann dramatisch auf etwa 55 %. Aufgrund der verhältnismäßig niedrigen primären Ereignisraten neurodegenerativer Erkrankungen ist die Primärprävention jedoch vor dem Hintergrund der Kosten-Nutzen-Relation häufig nicht effizient. Einen hilfreichen Parameter zur Abschätzung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses

stellt die *NNT* (number needed to treat) dar. In der Sekundärprävention ist eine Effizienz leichter zu erreichen, da es sich um ein vorselektioniertes Risikokollektiv mit erhöhter Inzidenz kardiovaskulärer oder zerebraler Ereignisse handelt.

Eine kausale, dauerhaft wirksame Therapie ist trotz kostenintensiver Forschungsanstrengungen in den letzten Jahren (Ausrufung des „decade of the brain“) bisher für keine dieser Erkrankungen etabliert. Als eine Konsequenz erfahren zunehmend Substanzklassen die Aufmerksamkeit der pharmakologischen Forschung, die nicht primär zur Behandlung neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen entwi-

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Thomas Herdegen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Pharmakologie, Hospitalstraße 4, 24105 Kiel, E-Mail: t.herdegen@pharmakologie.uni-kiel.de

ckelt wurden. Die Ergebnisse großer multizentrischer Studien sowie Zwischenauswertungen von laufenden Studien deuten darauf hin, dass einige dieser Substanzen die Entstehung und den Verlauf neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen abschwächen oder verzögern können [3] (Tab. 1 und 2).

Dabei handelt es sich im Wesentlichen um die Substanzklasse der Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer), der selektiven Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten (AT₁-Blocker), der Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (DHP), der CSE-Inhibitoren („Statine“) sowie der nicht-selektiven und selektiven Cyclooxygenase-Hemmstoffe (COX-1- und COX-2-Hemmer). Einbezogen werden hier auch Lithiumsalze und der Immophilin-Hemmstoff Tacrolimus, obwohl die Diskussionsgrundlage eher experimenteller denn klinischer Natur ist [4]. Der Stellenwert dieser Substanzgruppen sowohl in der Primär- und Sekundärprävention sowie in der Therapie neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen als auch die neuroprotektive Potenz werden anhand der Evidenz aus klinischen Studien erörtert. Unter *Prävention* (primär oder sekundär) ist die Verminderung der Inzidenz eines Ereignisses, zum Beispiel des Schlaganfalls, zu verstehen. Unter *Neuroprotektion* versteht man am Beispiel des Schlaganfalls die Verminderung des Schadensereignisses oder bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer die verzögerte Progression der Erkrankung oder die Verbesserung der Symptomatik.

ACE-Hemmer

PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study)

Seit der PROGRESS-Studie, der ersten großen Placebo-kontrollierten Multicenterstudie zur Untersuchung der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), wird der Stellenwert der ACE-Hemmer für diese Indikationen wieder diskutiert. Mehr als 6000

Patienten wurden über fast vier Jahre entweder mit 4 mg *Perindopril* als Monotherapie oder in Kombination mit 2 bis 2,5 mg des Thiazid-Diuretikums *Indapamid* behandelt. Normotensive Patienten profitierten in gleichem Maß wie hypertensive Patienten von der Therapie. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass gemäß Studienprotokoll nur Blutdruck-Werte >160/90 mmHg als hypertensiv galten und eine klinisch signifikante Risikoreduktion für einen Schlaganfall im Vergleich zu Placebo nur in *Kombination mit dem Diuretikum* Indapamid erreicht wurde. Diese Definition entspricht jedoch nicht den WHO-Kriterien, die bereits bei Blutdruck-Werten >140/90 mmHg von erhöhtem Blutdruck sprechen. Warum nur die Kombinationstherapie zu einer signifikanten Reduktion führt und ob es sich überhaupt um einen spezifisch neuroprotektiven Effekt handelt, ist unklar. Subgruppenanalysen ergaben allerdings, dass die Monotherapie mit Perindopril den Blutdruck durchschnittlich um 5/3 mmHg, die Kombinationstherapie mit Indapamid um 12/5 mmHg senkte. Während es unter Monotherapie zu keiner Reduktion kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse im Vergleich zu Placebo kam, zeigte sich bei Kombinationstherapie eine Verminderung zerebraler Ereignisse von 14,4 % auf 8,5 %, was einer RRR (relativen Risikoreduktion) von 41 % und einer NNT_{4 Jahre} von 17 entspricht. Dies deutet darauf hin, dass die Blutdrucksenkung als therapeutisch wirksames Prinzip bei der Prävention zerebraler Ereignisse durch ACE-Hemmstoffe im Vordergrund steht [5, 6].

CAPP (Captopril prevention project)

In der CAPP-Studie mit knapp 11 000 Patienten wurde die Wirkung des ACE-Hemmers *Captopril* (50 bis 200 mg/Tag) im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Diuretika und Betablockern auf den kombinierten primären Endpunkt aus tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten, Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Todesfällen bei Patienten mit isolierter diastolischer Hypertonie > 100 mmHg

untersucht. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 6,1 Jahre. Die Blutdruck-Werte in der Captopril-Gruppe lagen um durchschnittlich 2 mmHg höher, und es waren mehr Diabetiker (309 vs. 263) eingeschlossen als in die Vergleichsgruppe. Die Subgruppenanalyse ergab, dass tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle in der Captopril-Gruppe sogar etwas häufiger (3,5 % vs. 2,7 %), aber nicht signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe auftraten. Unter Captopril kam es seltener zu einem Typ-2-Diabetes (6,1 % vs. 6,9 %; NNT_{1 Jahr} = 750). Es bleibt offen, inwieweit es sich um eine anti-diabetogene Wirkung des ACE-Hemmers oder um eine pro-diabetogene Wirkung des Thiazid-Diuretikums und/oder des Beta-blockers handelt. Lediglich in einer zusätzlich zum Protokoll durchgeführten Subgruppenanalyse der Patienten mit Diabetes mellitus profitierten diese vom ACE-Hemmer mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität sowie isoliert kardiovaskulärer Ereignisse [7].

HOPE (Heart outcomes prevention evaluation)

Die HOPE-Studie, eine Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der primärpräventiven Wirkung des ACE-Hemmers *Ramipril* bei hypertensiven Patienten, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor hatten, umfasste insgesamt knapp 9 300 Patienten, die 55 Jahre oder älter waren. Sie wurden durchschnittlich 4,5 Jahre mit 10 mg Ramipril oder Placebo behandelt. Bei Therapie mit Ramipril kam es zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos (RRR) für den primären kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod um 22 % (NNT = 26). Das relative Risiko eines Schlaganfalls sank um 32 % (4,9 % vs. 3,4 %; NNT = 67). Jedoch wurde nur gegen Placebo und nicht gegen eine alternative, antihypertensive Therapie als Kontrollgruppe getestet.

Zur Untersuchung der *Sekundärprävention* wurde eine Subgruppenanalyse an etwa 1 000 Patienten mit vorhergegangenem Schlaganfall durchgeführt. Die-

Tab. 1. Studien zur Schlaganfallprävention mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten und Calciumantagonisten

Studie, Dauer	Substanzen/Dosis	Population	Design	Endpunkte	Ergebnis
ACE-Hemmer					
PROGRESS (Ø knapp 4 Jahre) (Sekundärprävention)	4 mg Perindopril, 2–2,5 mg Indapamid, Plazebo	Etwa 6 100, hyper- und normotensiv; Zustand nach Schlaganfall oder TIA	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erneutes kardiovaskuläres oder zerebrales Ereignis nach Schlaganfall	Perindopril + Indapamid signifikant überlegen gegenüber Plazebo, Perindopril alleine nicht
CAPP (Ø 6,1 Jahre) (Primärprävention)	50–200 mg Captopril vs. konventionelle Therapie	Etwa 10 985, diastolische Hypertonie > 100 mm Hg, 25–66 Jahre	Randomisiert, parallel	Tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläres Ereignis	Diabetiker profitieren signifikant vom ACE-Hemmer
HOPE (Ø 4,5 Jahre) (Primär- und Sekundärprävention)	10 mg Ramipril vs. Plazebo vs. Vitamine	Etwa 1 000 (insgesamt 9 297), hypertensiv; > 55 Jahre (Subgruppenanalyse bei Patienten mit Schlaganfall)	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erneutes kardiovaskuläres Ereignis nach Schlaganfall	Ramipril verringert Zweitereignisse nach Schlaganfall signifikant im Vergleich zu Plazebo
ALLHAT (Ø 4,9 Jahre) (Primärprävention)	12,5–25 mg Chlortalidon vs. 2,5–10 mg Amlodipin vs. 10–40 mg Lisinopril	33 357, hypertensiv; > 55 Jahre	Randomisiert, doppelblind, parallel	Kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall (sekundärer Endpunkt)	Chlortalidon und Amlodipin gleichwertig, Lisinopril schlechter
Angiotensin-Rezeptorantagonisten					
LIFE (Ø 4,8 Jahre) (Primärprävention)	50–100 mg Losartan vs. 50–100 mg Atenolol ggf. plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid	Subgruppenanalyse mit 1 195 (insgesamt 9 193) mit essentieller Hypertonie; 55–80 Jahre	Randomisiert, doppelblind, parallel	Schlaganfall oder Herzinfarkt bei Diabetikern	Losartan signifikant überlegen gegenüber Atenolol
SCOPE (Primärprävention)	8–16 mg Candesartan-cilexetil vs. Plazebo bzw. Standardtherapie	Etwa 4 900 mit diastolischer Hypertonie	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, parallel	Primärprävention kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse	Mit Candesartan signifikant weniger zerebrale Ereignisse
ACCESS (7 Tage) (Sekundärprävention)	4–16 mg Candesartan-cilexetil	342 mit akutem Schlaganfall	Randomisiert, parallel	Erneutes kardiovaskuläres oder zerebrales Ereignis nach Schlaganfall	Candesartan signifikant überlegen gegenüber Plazebo
MOSES (Sekundärprävention)	Eprosartan vs. Nitrendipin	Etwa 4 000 mit Zustand nach Schlaganfall	Randomisiert, doppelblind, parallel	Erneutes zerebrales Ereignis nach Schlaganfall	Studie noch nicht abgeschlossen
Calciumantagonisten					
SYST-EUR (Ø 1 Jahr) (Primärprävention)	10–40 mg Nitrendipin ggf. in Kombination mit 2–20 mg Enalapril und 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid vs. Plazebo	4 695 mit systolischer Hypertonie; > 60 Jahre	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Tödliches und nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall, Demenz	Signifikante Reduktion aller Ereignisse bei Therapie gegenüber Plazebo
SYST-China (Primärprävention)	Nitrendipin ggf. in Kombination mit Enalapril und Hydrochlorothiazid vs. Plazebo	2 394 mit systolischer Hypertonie; > 60 Jahre	Randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall	Diabetiker profitieren signifikant von der Therapie gegenüber Plazebo
ALLHAT (Ø 4,9 Jahre) (Primärprävention)	12,5–25 mg Chlortalidon vs. 2,5–10 mg Amlodipin vs. 10–40 mg Lisinopril	33 357, hypertensiv; > 55 Jahre	Randomisiert, doppelblind, parallel	Kardiovaskuläres Ereignis, Schlaganfall (sekundärer Endpunkt)	Chlortalidon und Amlodipin gleichwertig, Lisinopril schlechter

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Studien zur Schlaganfall-Prävention mit CSE-Hemmern und Cyclooxygenase-Hemmern

Studie, Dauer	Substanzen/Dosis	Population	Design	Endpunkte	Ergebnis
CSE-Hemmer					
HPS (Ø 5 Jahre) (Primär- und Sekundärprävention)	40 mg Simvastatin vs. Vitamine vs. Placebo	> 20 000, LDL > 135 mg (Subgruppenanalyse an Patienten mit Schlaganfall)	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erneutes kardiovaskuläres oder zerebrales Ereignis nach Schlaganfall	Mit Simvastatin signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse
PROSPER (Ø 3,2 Jahre) (Primärprävention)	40 mg Pravastatin vs. Placebo	5 804, 70–82 Jahre, manifeste Gefäßerkrankung oder mindestens ein Risikofaktor	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Kardiovaskuläres oder zerebrales Ereignis	Signifikante Reduktion kardialer Ereignisse, nicht aber zerebraler Ereignisse und Funktionsverluste
LIPID (Ø 6,1 Jahre) (Primärprävention)	40 mg Pravastatin vs. Placebo	9 014 mit Hyperlipidämie; Durchschnittsalter 62 Jahre	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Gesamtmortalität, kardiovaskuläres Ereignis	Pravastatin signifikant überlegen gegenüber Placebo
CARE (Ø 5 Jahre) (Primärprävention)	40 mg Pravastatin vs. Placebo	837 mit Hyperlipidämie; Durchschnittsalter 59 Jahre	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Kardiales Ereignis, Schlaganfall (sekundärer Endpunkt)	Pravastatin signifikant überlegen gegenüber Placebo
4S (Ø 5,4 Jahre) (Primärprävention)	20–40 mg Simvastatin vs. Placebo	4 444 mit Hyperlipidämie; Durchschnittsalter 59 Jahre	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Kardiovaskuläres Ereignis bei symptomatischer koronarer Herzkrankung	Simvastatin signifikant überlegen gegenüber Placebo
ALLHAT-LLT (Ø 6 Jahre) (Primärprävention)	40 mg Pravastatin vs. Standard-Diät	10 355 mit Hyperlipidämie	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Gesamtmortalität und kardiovaskuläres Ereignis	Kein signifikanter Unterschied
ASCOT (für 5 Jahre geplant) (Primärprävention)	Antihypertensive Therapie plus 10 mg Atorvastatin vs. Placebo	10 297 (insgesamt 19 342) hypertensive Patienten im Alter von 40–79 Jahren	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall (sekundärer Endpunkt)	Ergebnisse voraussichtlich 2004
COX-1/2-Hemmer					
CAST (4 Wochen) (Sekundärprävention)	160 mg Acetylsalicylsäure vs. Placebo	21 106 mit akutem Schlaganfall oder TIA	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erneutes zerebrales Ereignis innerhalb von 4 Wochen nach akutem Schlaganfall oder TIA	Acetylsalicylsäure signifikant überlegen gegenüber Placebo
IST (6 Monate) (Sekundärprävention)	300 mg Acetylsalicylsäure vs. 10 000 bzw. 25 000 I.E. Heparin	Etwa 20 000 mit Schlaganfall	Randomisiert, offen, parallel	Erneutes Ereignis nach Schlaganfall	Acetylsalicylsäure besser, aber nicht signifikant gegenüber unbehandelter Gruppe
BLAS (Ø 15 Jahre) (Primärprävention)	Nichtsteroidale Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen und Naproxen)	1 686 weitgehend gesunde Probanden	Randomisiert, parallel	Entwicklung eines Morbus Alzheimer	Acetylsalicylsäure und Paracetamol hatten keinen Einfluss Mit Ibuprofen und Naproxen seltener M. Alzheimer
ADAPT (geplante Dauer 5–7 Jahre) (Primärprävention)	COX-2-Hemmer Celecoxib vs. Naproxen vs. Placebo	> 70 Jahre mit Demenz in der Familienanamnese	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Entwicklung einer Demenz/ Alzheimer Demenz	Studie noch nicht abgeschlossen (Beginn: Januar 2001)
VIGOR	50 mg Rofecoxib vs. 1 000 mg Naproxen	8 076	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Gastrointestinale Verträglichkeit	Unter Rofecoxib häufiger Schlaganfälle

se ergab ebenfalls eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt. Die deutliche Blutdrucksenkung um durchschnittlich 10/4 mmHg (nachts sogar 17/8 mmHg) in der Ramipril-Gruppe im Vergleich zu Placebo (5/2 mmHg) deutet auch hier auf die Blutdrucksenkung als primäre Ursache der Risikoreduktion hin [8].

ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)

In der ALLHAT-Studie war die Primärprävention des Schlaganfalls als sekundärer Endpunkt definiert. In die randomisierte, doppelblinde Studie wurden zum einen 10355 Patienten mit Hypercholesterolemie (auf diesen Teil der Studie wird später näher eingegangen) und zum anderen 33357 Patienten mit arterieller Hypertonie eingeschlossen, die mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen und 55 Jahre oder älter waren. Die Patienten wurden durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet.

Bei Therapie mit 12,5 bis 25 mg *Chlortalidon* oder 2,5 bis 10 mg *Amlodipin* kam es zu vergleichbaren zerebralen Ereignisraten (auch auf diesen Teil der Studie wird später näher eingegangen), während die Therapie mit 10 bis 40 mg *Lisinopril* die zerebrale Ereignisrate erhöhte. *Lisinopril* zeigte im Vergleich zu *Chlortalidon* ein nicht signifikant höheres absolutes Risiko für einen Schlaganfall (ARR = 0,63 %; NNH_{5 Jahre} = 159), aber ein signifikant höheres absolutes Risiko für kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (ARR = 1,94 %; NNH_{5 Jahre} = 52) sowie für eine Herzinsuffizienz (ARR = 1,06 %; NNH_{5 Jahre} = 94). Diese Ergebnisse unterstützen Erfahrungen aus anderen Studien zum günstigen Nutzen-Risiko-Profil einiger Thiazid-Diuretika zur Therapie und Prophylaxe kardiovaskulärer und zerebraler Erkrankungen. Zu erwähnen ist, dass etwa 20 % der Studienteilnehmer Afro-Amerikaner waren, die bekanntermaßen schlechter auf die Therapie mit ACE-Hemmern ansprechen [9, 10].

Fazit

Die PROGRESS-Studie zeigt, dass es bei der Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer und Diuretikum im Vergleich zur Monotherapie zu einer signifikanten Senkung zerebraler Sekundäreignisse kommt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die meisten Patienten der HOPE-Studie ebenfalls zusätzlich mit einem Diuretikum behandelt wurden. Die Kombinationstherapie reduziert das Risiko eines primären oder sekundären zerebralen Ereignisses (Schlaganfall) bei Hochrisikopatienten, sodass eine Therapie zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall heute auch unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie empfohlen wird.

Angiotensin-Rezeptor-antagonisten

LIFE (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study)

Die LIFE-Studie, die 9222 Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren mit essentieller Hypertonie (> 160/95 mmHg) und linksventrikulärer Hypertrophie einschloss, verglich den Angiotensin-Rezeptorantagonisten *Losartan* (50 mg/Tag) mit dem Betablocker *Atenolol* (50 mg/Tag) in der Primärprävention des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt. Falls der Blutdruck unter Therapie nicht unter 140/90 mmHg sank, wurde zunächst mit dem Thiazid-Diuretikum *Hydrochlorothiazid* (12,5 mg/Tag) kombiniert und, falls dies nicht ausreichend war, die Dosis der Studienmedikation verdoppelt. Insgesamt bekamen 50 % der Patienten in der *Losartan*-Gruppe und 43 % in der *Atenolol*-Gruppe die doppelte Dosis von *Losartan* oder *Atenolol*. Die Behandlung dauerte im Durchschnitt 4,8 Jahre. Obwohl in beiden Gruppen der Blutdruck vergleichbar sank, war die Risikoreduktion für den Endpunkt Schlaganfall in der *Losartan*-Gruppe signifikant größer als in der *Atenolol*-Gruppe. Mit einer *Losartan*-Therapie erlitten 11 % der Patienten einen Herzinfarkt oder einen

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
ACCESS	Acute Candesartancilexetil evaluation in stroke survivors
ADAPT	Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial
ALLHAT	Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCOT	Anglo-scandinavian cardiac outcome trial
BLSA	Baltimore longitudinal study of aging
CAPPP	Captopril prevention project
CARE	Cholesterol and recurrent events trial
CAST	Chinese acute stroke trial
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DHP	Dihydropyridin
FKBP	FK506-bindendes Protein
GSK	Glycogen-Synthase-Kinase
HOPE	Heart outcomes prevention evaluation
HPS	Heart protection study
IST	International stroke trial
JNK	c-Jun-N-terminale Kinasen
NNT(H)	Number needed to treat (harm)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
LIFE	Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study
LIPID	Long-term intervention with Pravastatin in ischaemic disease
MOSES	Morbidity and mortality after stroke – Eprosartan versus Nitrendipin
PROGRESS	Perindopril protection against recurrent stroke study
PROSPER	Prospective study of Pravastatin in the elderly at risk
RAS	Renin-Angiotensin-System
RRR	Relative Risikoreduktion
RR	Relatives Risiko
4S	Scandinavian Simvastatin survival study
SCOPE	Study on cognition and prognosis in the elderly
SYST-EUR	Systolic hypertension in Europe
VIGOR	Vioxx gastrointestinal outcomes research study

Schlaganfall oder verstarben an einem kardiovaskulären Ereignis im Vergleich zu 13 % in der *Atenolol*-Gruppe. Dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 15 % (NNT_{1 Jahr} = 240), die hauptsächlich durch die deutliche Verringerung der Schlaganfälle zustande kam (5 % vs. 7 %; RRR = 29 %; NNT_{1 Jahr} = 270). Die Inzidenz von Herzinfarkten und kardialer Letali-

tät war mit beiden Therapieformen nicht signifikant verschieden. In der Losartan-Gruppe kam es signifikant seltener zum Auftreten eines Diabetes mellitus (6 % vs. 8 %; RRR = 25 %; NNT_{1 Jahr} = 227) und es zeigte sich eine bessere Compliance im Vergleich zu Atenolol. Bezogen auf den primären Endpunkt profitierten Diabetiker signifikant von der Therapie mit Losartan (23 % vs. 18 %; NNT_{1 Jahr} = 69), die Gesamtsterblichkeit verringerte sich ebenfalls signifikant (11 % vs. 17 %; RRR = 35 %; NNT_{1 Jahr} = 68) [11].

SCOPE (Study on cognition and prognosis in the elderly)

In die SCOPE-Studie wurden 4937 ältere Patienten (Durchschnittsalter 76 Jahre) mit leichter diastolischer Hypertonie (90 bis 99 mm Hg) eingeschlossen, und der Angiotensin-Rezeptorantagonist *Candesartancilexetil* (8 bis 16 mg) wurde zunächst mit Placebo, im weiteren Studienverlauf aus ethischen Gründen mit einer antihypertensiven Standardtherapie verglichen. Die Behandlung dauerte durchschnittlich etwa zwei Jahre. Endpunkte waren die Primärprävention von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen sowie der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit. Trotz geringer systolischer Blutdrucksenkung um 3,2 mm Hg kam es bei Behandlung mit Candesartan zu einer signifikanten RRR von 11 % für kardiovaskuläre Ereignisse und von 28 % für nicht-tödliche Hirninfarkte. Alle Patienten mit einer antihypertensiven Therapie wurden zu Studienbeginn auf eine Basistherapie mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid eingestellt [12, 13].

ACCESS (Acute Candesartancilexetil evaluation in stroke survivors)

In der ACCESS-Studie mit 342 Patienten kam es zu einer signifikanten Risikoreduktion für zerebrale und kardiovaskuläre Ereignisse, wenn hypertensive Patienten innerhalb von 72 Stunden nach einem Schlaganfall für sieben Tage mit *Candesartan* (4 bis 16 mg) behandelt wurden. Einschränkend muss gesagt werden, dass das Studiendesign nicht zur Untersuchung ei-

nes möglichen Vorteils der Behandlung ausgelegt war, sondern dass geprüft wurde, ob die akute Blutdrucksenkung mit Angiotensin-Rezeptorblockade keine negativen Effekte auf den klinischen Verlauf nach Schlaganfall hat [14].

MOSES (Morbidity and mortality after stroke – Eprosartan versus Nifedipin for secondary prophylaxis)

In der zur Zeit laufenden MOSES-Studie mit etwa 4000 Patienten wird der sekundärpräventive Effekt des Angiotensin-Rezeptorantagonisten *Eprosartan* mit dem des Calciumantagonisten *Nifedipin* nach Schlaganfall verglichen. Von dieser Studie erhofft man sich weitere richtungsweisende Erkenntnisse für die Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall [15].

Fazit

In der SCOPE- und der LIFE-Studie kam es zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen, die deutlich stärker war als die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dies könnte ein Hinweis auf eine spezifische, zerebrale Wirkung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems unabhängig von ihrer antihypertensiven Wirkung sein.

Neuroprotektion durch

Antagonisierung von Angiotensin II

Neben kardiovaskulären Wirkungen kann Angiotensin II direkt über AT₁- oder AT₂-Rezeptoren auf Nervenzellen wirken. So beschleunigt Angiotensin II über den AT₂-Rezeptor die Regeneration von peripheren Nervenfasern [16]. Es ist noch völlig unklar, ob dieser an der Ratte erhobene Befund eine therapeutische Relevanz für den Menschen besitzt oder ob die ACE-Hemmung eine periphere Nervenregeneration beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu wirkt Angiotensin II über den AT₁-Rezeptor degenerativ auf Nervenzellen. Eine zentrale Rolle spielt dabei die über Beta-Arrestin stimulierte Aktivität der c-Jun-N-terminalen Kinasen [17]. Unser Institut und andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorantagonisten unabhängig von der zerebralen Auto-

regulation und vom zerebralen Blutdruck sowohl das Infarktareal verkleinern als auch das neurologische Defizit nach zerebraler Ischämie im Tierversuch vermindern [18, 19]. Neben der Aktivierung von prodegenerativen und proapoptotischen Signalwegen wird auch die Generierung von freien Radikalen durch Angiotensin II als degenerativer Wirkungsmechanismus diskutiert [20].

Calciumantagonisten

SYST-EUR (Systolic hypertension in Europe)

In der SYST-EUR-Studie verminderte eine blutdrucksenkende Therapie die Inzidenz der vaskulären Demenz und des Morbus Alzheimer. Damit wurde die Theorie vom Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Erkrankung und dem Auftreten einer Demenz unterstützt.

In diese Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Primärpräventionsstudie wurden 4695 Patienten eingeschlossen, die ≥ 60 Jahre alt waren und eine isolierte systolische, arterielle Hypertonie (systolischer RR > 160 und < 219 mm Hg, diastolischer RR < 95 mm Hg) hatten. Der primäre Endpunkt war definiert als tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug jedoch nur 24 Monate.

Durch die Therapie mit dem Calciumantagonisten *Nitrendipin* (10 bis 40 mg/Tag) allein oder in Kombination mit dem ACE-Hemmer *Enalapril* (5 bis 20 mg/Tag) und dem Thiazid-Diuretikum *Hydrochlorothiazid* (12,5 bis 25 mg/Tag), falls dies zur Senkung des systolischen Blutdrucks unter 150 mm Hg erforderlich war, wurde nicht nur die Inzidenz von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt, sondern auch die Inzidenz der vaskulären Demenz und des Morbus Alzheimer. Das relative Risiko für tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfall sank bei Therapie signifikant um 42 %. Der Blutdruck wurde durchschnittlich um 23/7 mm Hg gesenkt, unter Placebo um 13/2 mm Hg [21, 22].

SYST-China Trial (Systolic hypertension in China)

In diese Primärpräventionsstudie wurden 2394 chinesische Patienten, 60 Jahre oder älter, mit isolierter systolischer Hypertonie zwischen 160 und 219 mmHg eingeschlossen. Sie erhielten entweder eine antihypertensive Therapie beginnend mit dem Calciumantagonisten *Nitrendipin* und, falls erforderlich, zusätzlich einen ACE-Hemmer und/oder ein Thiazid-Diuretikum, oder Plazebo. Insbesondere Hochrisikopatienten wie Diabetiker profitierten von der Blutdruck senkenden Therapie bezüglich der Häufigkeit des Auftretens tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle.

ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)

In der ALLHAT-Studie, die in Bezug auf die ACE-Hemmer-Therapie bereits dargestellt wurde, war die Primärprävention des Schlaganfalls als sekundärer Endpunkt definiert. In die randomisierte, doppelblinde Studie wurden 33 357 Patienten mit arterieller Hypertonie eingeschlossen, die mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen und 55 Jahre oder älter waren. Die Patienten wurden durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Bei Therapie mit 12,5 bis 25 mg *Chlortalidon* oder 2,5 bis 10 mg *Amlodipin* kam es zu vergleichbaren zerebralen Ereignisraten, während die Therapie mit 10 bis 40 mg *Lisinopril* die zerebrale Ereignisrate erhöhte. Der Vergleich von Amlodipin mit Chlortalidon ergab jedoch ein etwas höheres absolutes Risiko (ARR = 2,1 %) für eine Herzinsuffizienz (NNH_{5 Jahre} = 48) und ein etwas höheres absolutes Risiko (ARR = 1,64 %) für eine Hospitalisierung oder eine tödliche Herzinsuffizienz (NNH_{5 Jahre} = 61) unter Amlodipin [9].

Fazit

Diese Studienergebnisse geben deutliche Hinweise darauf, dass Calciumantagonisten in der Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls wirksam sind, das heißt die Inzidenz des Schlag-

anfalls vermindern. Für eine neuroprotektive Wirkung im Sinne einer Verminderung der Infarktgröße oder der klinischen Symptomatik beim Schlaganfall gibt es jedoch bisher keine eindeutigen Befunde.

Neuroprotektion durch**Calcium-Blockade**

Chronischer Bluthochdruck wird begleitet von mikrodegenerativen Veränderungen im Gehirn wie dem Verlust von Nervenzellen und strukturellen Veränderungen der zerebrokortikalen Kapillaren infolge eines chronischen Bluthochdrucks mit Hypertrophie der arteriellen Gefäßwand und Remodelling der Gefäße [23]. Dies erhöht das Verhältnis der Gefäßwanddicke zum Lumen des Gefäßes und nachfolgend den arteriellen Widerstand. Hypertensiv bedingte, strukturelle Gefäßveränderungen führen ebenfalls zu einem erhöhten Widerstand der zerebralen Gefäße, konsekutiv zur zerebralen Minderperfusion und somit zur Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dies führt zu einem gestörten *zerebralen Metabolismus* [24]. Die *zerebrale Hypoperfusion* kann zu einem zerebrokapillären Schaden führen, der die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie einer Demenz begünstigt. Elektronenmikroskopische Analysen belegen, dass die degenerativen Veränderungen an zerebrokortikalen Gefäßen von spontan-hypertensiven Ratten strukturelle Ähnlichkeit mit denen von Patienten mit Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson haben [25].

Calciumantagonisten wirken nicht nur durch ihre blutdrucksenkenden Eigenschaften präventiv [26]. Der Calciumionen-Einstrom durch spannungsabhängige Calcium-Kanäle scheint bei der Dysregulation der neuronalen Calciumionen-Konzentration im fortgeschrittenen Alter eine entscheidende Rolle zu spielen. Typische altersbedingte neuronale Funktionseinschränkungen wie das Nachlassen der kognitiven und sensorischen Hirnleistungsfunktionen kann durch das *Ungleichgewicht* der intrazellulären *Calcium-Homöostase* bedingt sein [27]. Das Enzym *Gelsolin*

verhindert die Calciumionen-Überladung von Neuronen, die durch Aktivierung der Caspase-3 zur Apoptose führen kann [28]. Calciumkanal-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ (DHP) binden an L-Typ-Calciumkanäle und schützen die Zelle vor übermäßigem, schädlichem Einstrom von Calciumionen [29]. Über diesen Mechanismus wirken Calciumantagonisten vasodilatatorisch an der glatten Muskulatur der Gefäßwände und erniedrigen den Gefäßwiderstand sowie den Blutdruck [30].

Für die neuen Dihydropyridin-Calciumantagonisten *Lacidipin* und *Lercanidipin* konnten im Tiermodell ebenfalls präventive Effekte auf das Auftreten und Fortschreiten hypertensiv bedingter, zerebraler Mikrozirkulationsschäden gezeigt werden [31]. Neben einer neuroprotektiven Wirkung wird den Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ auch eine Verbesserung der Regeneration zugeschrieben [32].

CSE-Hemmer

In den letzten Jahren ist eine Reihe großer Studien mit CSE-Hemmern durchgeführt worden, die jedoch nicht alle die Risikoreduktion von zerebralen Ereignissen als primären oder sekundären Endpunkt hatten. Bei einigen Studien sind zusätzlich zum Protokoll Subgruppenanalysen zur Untersuchung zerebraler Effekte durchgeführt worden. In einer retrospektiven Untersuchung konnten CSE-Hemmer die Inzidenz des Morbus Alzheimer senken [33].

HPS (Heart protection study)

Die HPS ist die größte randomisierte Interventionsstudie zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit CSE-Hemmern. Mehr als 20 500 Patienten wurden durchschnittlich fünf Jahre entweder mit täglich 40 mg *Simvastatin* oder einer Vitaminkombination (600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C und 20 mg Beta-Carotin) oder Plazebo behandelt.

Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung der Sekundärprävention von Patienten mit vorangegangenen

Schlaganfall ergab eine signifikante Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärer Tod bei Behandlung mit Simvastatin. Die Simvastatin-Gruppe zeigte eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität von 12,9 % im Vergleich zu 14,7 % unter Placebo (RRR = 12 %; NNT_{1 Jahr} = 56). Schwere vaskuläre Ereignisse wie nicht-tödliche und tödliche Herzinfarkte (8,7 % vs. 11,8 %; RRR = 26 %; NNT = 33), Schlaganfälle (4,3 % vs. 5,7 %; RRR = 25 %; NNT = 72) sowie Revaskularisierungseingriffe (9,1 % vs. 11,7 %; NNT = 39) wurden jeweils einzeln und in der Gesamtheit (18,8 % vs. 25,2 %; NNT = 19) signifikant vermindert. Das Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen blieb unbeeinflusst. Am meisten profitierten Patienten mit *vorangegangenen Ischämien* (Herzinfarkt oder Schlaganfall) und *Diabetiker*. Es gab jedoch keinen Hinweis auf eine Verbesserung der Hirnleistungsfunktionen unter Simvastatin bei bestehenden kognitiven Störungen.

Alle Altersgruppen und auch Patienten, die keine erhöhten LDL-Cholesterolvereinerungen hatten, profitierten unabhängig vom Geschlecht gleichermaßen von der Therapie. Die Inzidenz von schwerwiegenden Muskelschäden (Rhabdomyolyse) war nicht signifikant erhöht (0,05 % vs. 0,03 % mit Placebo) [34].

PROSPER (Prospective study of Pravastatin in the elderly at risk)

In diese randomisierte, Placebo-kontrollierte Primärpräventionsstudie wurden 5804 Patienten im Alter von 70 bis 82 Jahren mit Hypercholesterolemie eingeschlossen, die entweder eine zerebrale, koronare oder periphere Gefäßerkrankung oder mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor wie Hypertonie oder Diabetes mellitus hatten. Die Patienten wurden täglich mit 40 mg Pravastatin oder Placebo für durchschnittlich 3,2 Jahre behandelt.

Die Häufigkeit tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle betrug 16,2 % in der Placebo-Gruppe und 14,1 % in der Pravastatin-Gruppe (RRR = 13 %; NNT_{1 Jahr} = 48). Der Nutzen beruhte jedoch fast ausschließ-

lich auf der Senkung kardialer Ereignisse (12,2 % vs. 10,1 %; RRR = 17 %; NNT_{1 Jahr} = 48). Im Unterschied zur HP-Studie blieb die Inzidenz von Schlaganfällen praktisch unbeeinflusst (4,5 % vs. 4,7 %). Es konnte ebenfalls keine Verbesserung der kognitiven Hirnleistungsfunktionen festgestellt werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zur Abnahme von transitorisch-ischämischen Attacken. Die Gesamtsterblichkeit blieb nahezu unverändert (10,5 % mit Placebo vs. 10,3 % mit Verum).

Bei Gabe von Pravastatin kam es signifikant häufiger zu einer Krebserkrankung (8,5 % vs. 6,8 %; RRR = 20 %; NNH_{1 Jahr} = 59) [35]. Dieser Trend findet sich auch in der LIPID-Studie, während die HP-Studie keine erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen bei Simvastatin-Therapie zeigte. Metaanalysen geben jedoch keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential der CSE-Hemmer [36].

LIPID (Long-term intervention with Pravastatin in ischaemic disease)

In dieser Studie zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurden 9014 Patienten (Durchschnittsalter 62 Jahre) mit Hypercholesterolemie durchschnittlich 6,1 Jahre mit 40 mg Pravastatin oder Placebo behandelt. Die Gesamtmortalität sank bei Pravastatin-Therapie um 22 % (ARR = 3,1 %; NNT_{1 Jahr} = 196). Die kardiovaskuläre Letalität sank um 25 % (ARR 2,3 %; NNT_{1 Jahr} = 264) [37].

CARE (Cholesterol and recurrent events trial)

In der CARE-Studie wurden 4159 Patienten (Durchschnittsalter 59 Jahre) mit Hypercholesterolemie über durchschnittlich fünf Jahre mit 40 mg Pravastatin oder Placebo zur Primärprävention behandelt. Die Gesamtmortalität sank unter Pravastatin-Therapie um 9 % (ARR = 0,8 %), die kardiovaskuläre Letalität um 15 % (ARR = 0,9 %). Das Auftreten eines Schlaganfalls war als sekundärer Endpunkt definiert. Mit Pravastatin kam es zu einer relativen Risikoreduktion bei Schlaganfällen um 32 % im Vergleich zu Placebo. Da die

Ereignisrate mit 7,3 pro 1000 insgesamt aber sehr gering war, ist die Anzahl Patienten, die man behandeln muss, um einen Schlaganfall zu vermeiden, mit 435 relativ hoch und rechtfertigt keine primärpräventive Therapie [38].

4S (Scandinavian Simvastatin survival study)

In der 4S-Studie wurden 4444 Patienten mit Hypercholesterolemie im Durchschnittsalter von 59 Jahren über durchschnittlich 5,4 Jahre mit 20 bis 40 mg Simvastatin oder Placebo primärpräventiv behandelt. Die Gesamtmortalität sank unter Simvastatin-Therapie um 30 %, dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 3,3 % und einer NNT_{1 Jahr} von 162. Die kardiovaskuläre Letalität nahm um 35 % ab (ARR 3,2 %; NNT_{1 Jahr} = 166). Eine Post-hoc-Analyse der Daten dieser Studie zeigt eine ähnlich hohe relative Risikoreduktion (RRR = 29 %) für Schlaganfall mit Simvastatin. Auch hier war die Inzidenz von Schlaganfällen gering (etwa 8 von 1000), sodass die NNT ebenfalls relativ hoch ist [39].

ALLHAT-LLT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial)

Auch in diesem Zusammenhang soll die ALLHAT-Studie erwähnt werden. Insgesamt 10355 Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterol wurden randomisiert entweder mit Pravastatin plus Diät oder nur mit einer empfohlenen Diät primärpräventiv behandelt. Am Ende des Beobachtungszeitraums von sechs Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiestrategien bezogen auf alle definierten Endpunkte wie koronare Herzerkrankung (RR 9,3 % vs. 10,4 %), Schlaganfall (RR 5,3 % vs. 5,8 %), Herzinsuffizienz (RR 6,0 vs. 6,2 %) und Krebserkrankungen (RR 9,6 % vs. 9,3 %) [40, 41].

ASCOT (Anglo-scandinavian cardiac outcome trial)

In der derzeit laufenden ASCOT-Studie wird die Frage untersucht, ob Patienten mit arterieller Hypertonie und mindestens drei weiteren kardiovaskulären

Risikofaktoren sowie Gesamtcholesterol-Werten ≤ 250 mg/l neben der antihypertensiven Behandlung mit dem Calciumantagonisten *Amlodipin* oder dem Betablocker *Atenolol* von einer zusätzlichen lipidsenkenden Therapie mit 10 mg *Atorvastatin* profitieren. In die primärpräventive Studie wurden insgesamt 19 342 Patienten eingeschlossen, von denen 10 297 im Placebo-kontrollierten, doppelblinden Lipidarm der Studie teilnehmen. Primärer Endpunkt ist der nicht-tödliche Herzinfarkt und die tödliche koronare Herzerkrankung. Als sekundärer Endpunkt ist unter anderem der tödliche und nicht-tödliche Schlaganfall definiert. Die Behandlungsdauer ist für fünf Jahre, das Ende der Studie für 2004 geplant [42].

Fazit

Es ist bekannt, dass die Behandlungsdauer die Inzidenz kardialer und zerebraler Ereignisse beeinflusst. Weiterhin spielt die Bioverfügbarkeit der CSE-Hemmer eine entscheidende Rolle für eine zerebralen Wirkung, die jedoch im Zusammenhang mit der muskelschädigenden Potenz (Stichwort Rhabdomyolyse) bedacht werden muss. Zur Prävention kardialer Ereignisse benötigt man kürzere Behandlungszeiten als zur Prävention zerebraler Ereignisse. Dies deutet darauf hin, dass sich die Pathogenese und der protektive Mechanismus unterscheiden. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Behandlungsdauer in der PROSPER-Studie mit 3,2 Jahren vermutlich zu kurz, um einen Vorteil bezüglich zerebraler Ereignisse zu zeigen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann derzeit keine generelle Therapieempfehlung zu CSE-Hemmern zur Primär- und/oder Sekundärprävention zerebraler neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen gegeben werden.

Neuroprotektion durch CSE-Hemmer

CSE-Hemmer besitzen neben ihrer Fähigkeit zur Cholesterolsenkung im Blut auch direkte protektive Wirkungen auf die Zelle einschließlich der Neuronen [43]. Im Tierversuch konnten

CSE-Hemmer nach einem Schlaganfall die Produktion von Radikalen und die Einwanderung von Entzündungszellen ebenso verhindern [44] wie das Absterben von kortikalen Nervenzellen nach NMDA-Exzitotoxizität [45].

Damit können die neuroprotektiven Wirkungen zu den überwiegend vaskulär antiphlogistischen und antioxidativen Eigenschaften der CSE-Hemmer als mögliches therapeutisches Prinzip beitragen. Jedoch wird diese Neuroprotektion durch die *niedrige Bioverfügbarkeit* der CSE-Hemmer deutlich eingeschränkt, da CSE-Hemmer primär an der Leber ihre Wirkung entfalten und eine stärkere generalisierte Bioverfügbarkeit mit einem erhöhten Risiko der Rhabdomyolyse und der Muskelschädigung einhergeht. In diesem Zusammenhang ist auch ungeklärt, warum CSE-Hemmer an Neuronen neuroprotektiv, an Skelettmuskelzellen jedoch toxisch-degenerativ wirken. Dennoch ist die mögliche Neuroprotektion durch CSE-Hemmer einen Kommentar wert, da sich therapeutische Wirkprinzipien daraus ableiten lassen. Infolge der Hemmung der HMGCoA-Reductase kommt es auch zur Verminderung der Farnesylierung und damit der Verankerung von GTPasen wie Rho oder Rac an der Zellmembran. Diese Proteine spielen eine wesentliche Rolle für die Vermittlung von protektiven und degenerativen Effekten. Über den transmembranären Cholesterolsstoffwechsel können CSE-Hemmer auch in die Bildung von A β eingreifen, das einen pathogenetischen Faktor beim Morbus Alzheimer darstellt [46, 47].

Daneben wirken CSE-Hemmer direkt auf die zerebrale Perfusion, zum Beispiel durch Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) [48] und durch Hemmung der vaskulären GTP-Bindungsaktivität [49] insbesondere in der Penumbra nach experimenteller Ischämie im Tierversuch [50].

Cholesterols spielt jedoch auch im Gehirn bei der Bildung und Regeneration von Zellen eine wichtige Rolle. Daher wurde in einer doppelblinden randomisierten Untersuchung an 209 Patienten mit Hypercholesterolemie die Wirkung

von *Lovastatin* auf spezifische neurophysiologische und psychomotorische Parameter untersucht. Tatsächlich ergab sich unter *Lovastatin* die Tendenz einer Verschlechterung [51].

Zusammenfassend stehen den eindeutigen vaskulären Schutzeffekten der CSE-Hemmer *fragliche neuroprotektive Wirkungen* gegenüber, wobei neben einer pharmakokinetisch bedingten Wirkungsschwäche (geringe Bioverfügbarkeit) auch noch mit Nebenwirkungen durch die Hemmung der physiologischen Funktionen des Cholesterols zu rechnen ist.

Cyclooxygenase-Inhibitoren

Bei neurodegenerativen Erkrankungen sind die COX-Hemmstoffe als mögliche Behandlungsstrategie des Morbus Alzheimer zunehmend in den Blickpunkt der pharmakologischen Forschung gerückt. So soll eine mindestens zweijährige Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) das Risiko für das Auftreten eines Morbus Alzheimer signifikant reduzieren [52]. Bis heute konnte jedoch in keiner prospektiven Studie eine *Verbesserung* der kognitiven Hirnleistungsfunktionen von Patienten mit Morbus Alzheimer oder anderen Demenzformen durch Inhibitoren der Cyclooxygenase gezeigt werden [53]. Es gibt jedoch Hinweise auf eine *verzögerte Progression* des Morbus Alzheimer bei Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika [54].

Präklinische Studien mit *Celecoxib* lassen darauf schließen, dass das Arzneimittel die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Dies gilt für die meisten NSAR, sodass neben der erwünschten Wirkung auch zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten können. Dies ist insbesondere für die *Salicylate* bekannt, die in therapeutischen Dosen Symptome wie Konfusion, bei Intoxikation sogar delirante Zustände verursachen können. *Paracetamol* kann bei Überdosierung zur Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führen. Müdigkeit, Verwirrung und Gedächtnisstörungen sind für die Arylpropionsäurederivate *Naproxen* und *Ibu-*

profen sowie für COX-2-Hemmstoffe beschrieben.

BLSA (Baltimore longitudinal study of aging)

In dieser primärpräventiven Studie wurde an 1 686 Patienten der Einfluss von nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Substanzen auf die Inzidenz des Morbus Alzheimer untersucht. Die Patienten wurden durchschnittlich 15 Jahre beobachtet, die Dauer, Dosis und Art der Medikation war nicht fest vorge-schrieben. Bei Patienten, die Acetylsalicylsäure oder Paracetamol einnahmen, findet sich kein Hinweis auf eine Risikoreduktion. Ibuprofen und Naproxen hingegen zeigen eine signifikante Risikoreduktion mit Zunahme des Behandlungsintervalls [55].

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie an 44 Patienten mit Morbus Alzheimer, die für sechs Monate mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum Indometacin behandelt wurden, kam es zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Hirnleistungsfunktionen im Vergleich zu Placebo [56].

ADAPT (Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial)

In den USA läuft derzeit die Placebo-kontrollierte ADAPT-Studie, die Patienten über 70 Jahre mit Morbus Alzheimer oder einer anderen Form der Demenz einschließt. Die Behandlung soll fünf bis sieben Jahre dauern. Es werden die beiden COX-Hemmer Naproxen und Celecoxib gegen Placebo untersucht.

VIGOR (Vioxx gastrointestinal outcomes research study)

In dieser Studie mit 8 076 Patienten zur Untersuchung der gastrointestinalen Verträglichkeit des COX-2-Antagonisten Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen kam es mit Rofecoxib signifikant häufiger zu Schlaganfällen. Das bessere Abschneiden von Naproxen wurde durch die zusätzliche thrombozytenaggregationshemmende Wirkung erklärt [57]. Die Studie war jedoch nicht Placebo-kontrolliert, sodass ein Nutzen von Naproxen letztlich nicht feststeht.

Thrombozytenaggregationshemmung

Darüber hinaus können thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmende Substanzen wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin die Inzidenz zerebraler Ischämien vermindern. In zwei großen Studien, CAST und IST, wurde die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure in der Akutphase des Schlaganfalls untersucht.

CAST (Chinese acute stroke trial)

Die CAST-Studie ist eine Placebo-kontrollierte Studie mit mehr als 21 100 Patienten zur Sekundärprävention nach Schlaganfall. Die Behandlung mit 160 mg/Tag Acetylsalicylsäure oder Placebo für vier Wochen begann innerhalb von 48 Stunden nach Schlaganfall. Die signifikante RRR der Mortalität mit Acetylsalicylsäure betrug 14 % (3,3 % vs. 3,9 %; 343 vs. 398 tödliche Ereignisse) und es kam signifikant seltener zu einem erneuten ischämischen (1,6 % vs. 2,1 %; 167 vs. 215 Fälle), aber etwas häufiger (nicht signifikant) zu einem hämorrhagischen Infarkt (1,1 % vs. 0,9 %; 115 vs. 93 Fälle). Für den kombinierten primären Endpunkt Tod und nicht-tödlicher Schlaganfall nach vier Wochen betrug die RRR 12 % (5,3 % vs. 5,9 %; 545 vs. 614 Fälle), das entspricht 6,8 Fällen weniger bei 1 000 mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten [58].

IST (International stroke trial)

Die IST-Studie mit 19 435 Patienten mit Schlaganfall hatte ein ähnliches Design wie die CAST-Studie. In dieser ebenfalls sekundärpräventiven Studie wurde bei Patienten mit Schlaganfall die Wirksamkeit einer 14-tägigen Behandlung mit 300 mg Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin 5 000 I.E. beziehungsweise 12 500 I.E. zweimal pro Tag (in Kombination oder jeweils alleine) im Vergleich zu unbehandelten Patienten untersucht. Die Patienten in der Heparin-Gruppe erlitten signifikant seltener einen ischämischen Reinfarkt innerhalb von 14 Tagen (2,9 % vs. 3,8 %) im Vergleich zu unbehandelten Patienten, aber häufiger hämorrhagische Infarkte (1,2 % vs. 0,4 %). Insgesamt gab es

keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt Tod und nicht-tödlicher Schlaganfall (11,7 % vs. 12 %). Bei Gabe von 12 500 I.E. Heparin kam es im Vergleich zu 5 000 I.E. Heparin häufiger zu schweren Blutungen ohne eine verbesserte Wirkung auf den primären Endpunkt. In der Acetylsalicylsäure-Gruppe waren die Reinfarkte (2,8 % vs. 3,9 %) im Vergleich zu un-behandelten Patienten vermindert, ohne dass die Zahl hämorrhagischer Infarkte stieg (0,9 % vs. 0,8 %). Ein Kombination von Acetylsalicylsäure und Heparin ergab keine zusätzliche Verbesserung [59].

Fazit

CAST und IST ergaben eine signifikante, wenn auch geringe Reduktion des kombinierten Endpunkts Tod oder erneuter Schlaganfall unter Acetylsalicylsäure-Therapie. Insgesamt kann Acetylsalicylsäure, wenn es in der Akutphase eines Schlaganfalls gegeben wird, etwa 10 Reinfarkte oder tödliche Ereignisse bei 1 000 behandelten Patienten verhindern. Das entspricht etwa der Anzahl Patienten, die von einer prophylaktischen Langzeitbehandlung mit Acetylsalicylsäure pro Jahr durch Verhinderung eines Schlaganfalls profitieren. Für eine neuroprotektive Wirkung von Acetylsalicylsäure im Sinne einer Verminderung der Ischämie oder der klinischen Symptomatik beim Schlaganfall gibt es jedoch keinen eindeutigen Nachweis [60].

Neuroprotektion durch COX-Hemmer

Acetylsalicylsäure entfaltet seine antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Prostaglandin-Synthese. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation und die dadurch verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutstroms sind ein weiteres mögliches Therapieprinzip in der Behandlung neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen [61, 62]. Acetylsalicylsäure und sein Metabolit Natriumsalicylat wirken im ZNS durch Abschwächung der neurotoxischen Wirkung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat über die Hemmung der Transkriptions-

faktoren NF- κ B und Rel, die die Expression von Entzündungs-relevanten Genen kontrollieren. Diese Wirkung scheint unabhängig von der antiinflammatorischen Potenz und der Hemmung der Cyclooxygenase [63]. Es gibt Hinweise darauf, dass die 5-Lipoxygenase, die die Bildung der Leukotriene katalysiert, eine Rolle bei der Neurogenese und Neuroprotektion spielt [64].

Immunologische und entzündliche Faktoren wie Immunglobuline, Komponenten der Komplement-Kaskade (C3a), sowie Zytokine wie TNF α und Interleukine (IL-1 und IL-6) spielen möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der degenerativen Plaques beim Morbus Alzheimer, indem sie die Mikroglia und Astrozyten aktivieren. Das Komplement-System im Gehirn von Patienten mit Morbus Alzheimer ist stark aktiviert und stellt somit ein mögliches Ziel für therapeutische Interventionen dar, zum Beispiel durch die Hemmung Membran-destruierender Reaktionen durch Komplement-Komplexe. Auch in der Mikroglia ist das Komplementsystem aktiviert, was sich an einer hohen Expression von Komplement-Rezeptoren zeigt, deren Hemmung eine weitere Therapieoption darstellt [65]. Die Hemmung der Cyclooxygenase-Isomerase COX-1 und -2 zeigte neuroprotektive Effekte im MPTP-Maus-Modell für Morbus Parkinson [66]. Darüber hinaus ist COX-2 ein Entzündungsmarker beim Morbus Alzheimer [67, 68]. COX-2-Hemmer wie Celecoxib haben in therapeutischen Dosen eine sehr schwache Affinität für das konstitutiv exprimierte Enzym Cyclooxygenase-1 (COX-1). Folglich wirkt Celecoxib in therapeutischen Dosen kaum auf die Prostanoid, die durch Aktivierung der COX-1 synthetisiert werden. In höheren Dosierungen nimmt diese Affinität jedoch zu und kann therapeutisch wirksam werden, aber auch für Nebenwirkungen verantwortlich sein.

Lithiumsalze

Aus der Grundlagenforschung und klinischen Einzelfallbeschreibungen gibt es Hinweise auf eine günstige Beein-

flussung neurodegenerativer Erkrankungen mit Lithiumsalzen [69]. Groß angelegte Patientenstudien zur Untersuchung dieses Phänomens sind bisher jedoch nicht durchgeführt worden, sodass keine klaren Nachweise vorliegen. Es ist dringend notwendig, das neuroprotektive Potential von Lithiumsalzen in geeigneten klinischen Studien zu untersuchen.

Neuroprotektion durch Lithiumsalze

Lithiumionen greifen in die komplexen Abläufe bei der Apoptose ein und können antiapoptotisch wirken [70]. So verringert sich nach transientscher Ischämie in der Ratte einerseits die Caspase-3-Aktivität insbesondere in den Zellen der Penumbra eines Infarktareals, andererseits steigt das antiapoptotische Protein Bcl-2 bei chronischer Lithiumsalz-Therapie im Gehirn [71]. Darüber hinaus finden sich eine erhöhte Aktivität des Transkriptionsfaktors AP-1 und erhöhte Konzentrationen von aktivierten c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK) in einigen Regionen des ZNS, wie Hippocampus und frontalem Cortex [72], und es kommt zu einer signifikanten (56 %) Abnahme des Infarktareals im Infarktmodell der Ratte [73]. Zwei Lithium-sensitive Signaltransduktionswege sind im ZNS bekannt, die durch Glycogen-Synthase-Kinase-3 β (GSK-3 β) [74] und Inositol-1,4,5-Trisphosphat (Ins[1,4,5]P $_3$) gesteuert werden [75]. Lithium hemmt das Enzym GSK-3 β [74, 74a], welches unter anderem die neuronalen Zytoskelettproteine Tau und Beta-Catenin phosphoryliert, die bei der Pathogenese des Morbus Alzheimer eine Rolle zu spielen scheinen [76]. Darüber hinaus schützen Lithiumionen neuronale Zellen vor Glutamat-induziertem Zelltod durch Interaktion am NMDA-Rezeptor [77, 78].

Einige Faktoren limitieren jedoch die Anwendung von Lithiumsalzen zur Prophylaxe und Dauertherapie neurodegenerativer Erkrankungen. Lithiumsalze besitzen nur eine geringe therapeutische Breite und können selbst neurotoxisch wirken. Es kann zur Beeinträchtigung von kognitiven und psychomotorischen Funktionen bis hin zu

deliranten Symptomen kommen. Lithiumsalze stehen auch im Verdacht, selbst eine der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ähnliche Demenz auslösen zu können. Dies wird auf die Hemmung der Proteinkinase C zurückgeführt, die für die Regulation von neuronalem Wachstum und Differenzierungsprozessen von zentraler Bedeutung ist [79].

Tacrolimus

In der Transplantationsmedizin hat Tacrolimus einen festen Stellenwert als Immunsuppressivum. Weil es einerseits die Nervenregeneration am Menschen unterstützt und in zahlreichen präklinischen Studien neuroprotektiv wirkt, andererseits aber ein eindeutiges neurotoxisches Nebenwirkungsprofil besitzt, wird im Folgenden auf die Substanz näher eingegangen.

Neuroprotektion durch Tacrolimus

Tacrolimus bindet an *FK506 binding proteins (FKBP)*, die wie die Cyclophiline (die Bindungsproteine für Cyclosporin) als Rotamasen oder Isomerasen an der Faltung von Proteinen beteiligt sind [80]. Durch die Hemmung des FKBP12 kommt es in Immunzellen zur Hemmung von Calcineurin und nachfolgend zur Unterdrückung der für die Immunantwort wesentlichen Synthese von Interleukinen und anderen immunologischen Aktivatoren. Es ist noch nicht eindeutig geklärt, wie weit die Hemmung von Calcineurin auch bei der neuroregenerativen und neuroprotektiven Wirkung von Tacrolimus und seiner Derivate beteiligt ist [81]. Im Tierversuch und am Primaten haben sich an Modellen des Schlaganfalls und des Morbus Parkinson eindeutige neuroprotektive Effekte nachweisen lassen, ebenso wie für die Beschleunigung der peripheren Nervenregeneration [82]. So wurde Tacrolimus in kleineren klinischen Studien nach handchirurgischen Eingriffen zur Verbesserung der manuellen Funktionen eingesetzt [83]. Unter experimentellen Bedingungen unterdrückt Tacrolimus die Aktivierung der proentzündlichen Mikroglia, die Aktivierung der Stresskinasen und der Expression von so ge-

nannten Todesliganden wie Fas und induziert als möglicherweise wichtigsten Mechanismus die Expression von Hitze-Schock-Proteinen (HSP) [80, 81, 84, 84a].

Schlussfolgerung und Ausblick

Substanzen, die über das Renin-Angiotensin-System wirken, wie die ACE-Hemmer und die Angiotensin-Rezeptorantagonisten, haben ihren festen Stellenwert in der Therapie der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz. Dass eine arterielle Hypertonie die Entstehung neurodegenerativer und neurovaskulärer Erkrankungen begünstigt, steht außer Frage. Ob die vorgestellten Substanzen darüber hinaus in der Lage sind, über spezifische Mechanismen unabhängig von der Blutdrucksenkung eine Primär- oder Sekundärprävention des Schlaganfalls zu erreichen und/oder die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen zu verhindern, abzuschwächen oder zu verzögern, wird unterschiedlich beurteilt.

Es mehren sich Hinweise, dass Dihydropyridin-Calciumantagonisten durch Modulation der Calciumhomöostase der Neuronen neuroprotektive Effekte entwickeln könnten.

Die CSE-Hemmer wurden, nicht zuletzt aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften auf das Gefäßendothel, ebenfalls als potentielle Kandidaten einer neuroprotektiven Therapie gehandelt. Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind jedoch eher ernüchternd und geben bislang keinen Anlass, CSE-Hemmer zur Primär- oder Sekundärprophylaxe neurodegenerativer und vaskulärer Erkrankungen zu empfehlen.

Große Hoffnung auf eine klinisch relevante Prophylaxe und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen bieten die Cyclooxygenase-Hemmstoffe. Hier steht nach bisherigen Erkenntnissen die entzündungshemmende und eine antiapoptotische Wirkungskomponente als Wirkungsprinzip im Vordergrund. Der wirksamste Kandidat für eine Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse wie TIA und Schlaganfall ist die Ace-

tylsalicylsäure, für die Nachweise aus großen randomisierten Studien (CAST und IST) vorliegen. Sehr wahrscheinlich wirkt Acetylsalicylsäure, im Gegensatz zu den selektiven COX-2-Antagonisten, nicht nur über die Hemmung der Cyclooxygenase, sondern auch über die Modulation der Expression von Transkriptionfaktoren wie NF- κ B, die grundlegende Zellfunktionen steuern [63]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass nichtsteroidale Antiphlogistika eine signifikante Verbesserung der kognitiven Hirnleistungsfunktionen bei Patienten mit Demenz bewirken können. Diesbezüglich verspricht man sich von der derzeit laufenden ADAPT-Studie weitere Erkenntnisse. Der Stellenwert der selektiven COX-2-Inhibitoren in der Neuroprotektion ist bisher in Ermangelung großer randomisierter Studien nicht klar. Die vorliegenden Ergebnisse geben jedoch Anlass zur Zurückhaltung. Darüber hinaus ist auch bei den selektiven COX-2-Inhibitoren das Risiko gastrointestinaler Blutungen klinisch bedeutsam, das insbesondere bei Langzeittherapie und älteren, multimorbiden Patienten beachtet werden muss.

Man weiß heute, dass auch das Gehirn des Erwachsenen in der Lage ist, Neuronen neu zu bilden [85]. Das Gehirn verfügt über eine Population von neuronalen Stammzellen, die in der Lage sind, neue Neuronen hervorzubringen. Diese Zellen könnten zur Erneuerung defekter Neuronen im Rahmen einer Gen-Therapie genutzt werden [86]. Eine weitere Möglichkeit besteht darin Fibroblasten, die mit Transfektion der entsprechenden Gene neuronale Wachstumsfaktoren exprimieren, in die geschädigten Areale einzubringen und dadurch die Regeneration oder Neubildung von Neuronen zu induzieren [87]. Oxidativer Stress kann zu DNS- und Membranschäden führen und ist einer der initialen Faktoren, die eine Schädigung und nachfolgenden Tod von neuronalen Zellen bewirken. Der Natrium-Kanal-Blocker *Riluzol*, *Gabapentin*, aber auch *Acetylsalicylsäure*, die dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat entgegenwirken, sind in vitro wie auch im Tierversuch neuroprotektiv [88].

Die *Blut-Hirn-Schranke* stellt für viele pharmakologische Wirkstoffe eine schwer überwindbare Barriere dar. Um ausreichende Konzentrationen von pharmakologisch wirksamen Substanzen im ZNS zu erreichen, bedarf es noch intensiver Grundlagenforschung [89]. Mögliche Optionen sind die Modulation der Permeabilität der zerebralen Gefäße der Blut-Hirn-Schranke oder ein entsprechendes chemisches Design der Wirkstoffe. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu Funktionsstörungen und erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beim Morbus Alzheimer kommt. Daher könnten auch Substanzen, die primär nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren, zentrale Wirkung entfalten [90]. Andererseits kann jedoch die Störung der Blut-Hirn-Schranke sekundär zu einer Demenz führen [91].

Literatur

1. Bickel H. Gesundheitspolitische Bedeutung von Demenzerkrankungen. *Kliniker* 1995;24:151–5.
2. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000–2050: potential implication of treatment advances. *Ann Rev Public Health* 2002;23:213–31.
3. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, et al. Recommendations of the European stroke initiative for the management and treatment of stroke. *Nervenarzt* 2001;72:807–19.
4. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. *Heart Dis* 2002;4:380–6.
5. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
6. Tzourio C, Anderson C. Blood pressure reduction and risk of dementia in patients with stroke: rationale of the dementia assessment in PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). PROGRESS Management Committee. *J Hypertens Suppl* 2000;18:S21–4.
7. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–6.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.

9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
10. Appel LJ. The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039–42.
11. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
12. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, et al. Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press* 2000;9:146–51.
13. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86.
14. Schrader J, Rothemeyer M, Luders S, Kollmann K. Hypertension and stroke – rationale behind the ACCESS trial. Acute candesartan cilexetil evaluation in stroke survivors. *Basic Res Cardiol* 1998;93(Suppl 2):69–78.
15. Major ongoing stroke trials. *Stroke* 2000;31:2536–42.
16. Lucius R, Gallinat S, Rosenstiel P, Herdegen T, et al. The angiotensin II type 2 (AT₂) receptor promotes axonal regeneration in the optic nerve of adult rats. *J Exp Med* 1998;188:661–70.
17. McDonald PH, Chow CW, Miller WE, Laporte SA, et al. Beta-arrestin 2: a receptor-regulated MAPK scaffold for the activation of JNK3. *Science* 2000;290:1574–7.
18. Culman J, Baulmann J, Blume A, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: an update. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:96–102.
19. Culman J, Blume A, Gohlke P, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT₁-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 3):S64–70.
20. Ravati A, Junker V, Koukley M, Ahlemeyer B, et al. Enalapril and moexipril protect from free radical-induced neuronal damage in vitro and reduce ischemic brain injury in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1999;373:21–33.
21. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–51.
22. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757–64.
23. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813–36.
24. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, De Carli F, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke* 1993;24:1148–53.
25. Farkas E, De Jong GI, Apro E, De Vos RA, et al. Similar ultrastructural breakdown of cerebrocortical capillaries in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and experimental hypertension. What is the functional link? *Ann NY Acad Sci* 2000;903:72–82.
26. Candelario-Jalil E, Alvarez D, Gonzalez-Falcon A, Garcia-Cabrera M, et al. Neuroprotective efficacy of nimesulide against hippocampal neuronal damage following transient forebrain ischemia. *Eur J Pharmacol* 2002;453:189–95.
27. McIntosh T, Saatman K, Raghupathi R. Calcium and the pathogenesis of traumatic CNS injury: Cellular and molecular mechanisms. *The Neuroscientist* 1997;3:169–75.
28. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999;341:1543–4.
29. Schuurman T, Traber J. Calcium antagonists in aging brain. *Ann NY Acad Sci* 1994;747:467–74.
30. Farkas E, De Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG. Are Alzheimer's disease, hypertension, and cerebrocapillary damage related? *Neurobiol Aging* 2000;21:235–43.
31. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932–40.
32. Angelov DN, Neiss WF, Streppel M, Andermahr J, et al. Nimodipine accelerates axonal sprouting after surgical repair of rat facial nerve. *J Neurosci* 1996;16:1041–8.
33. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439–43.
34. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
35. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
36. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001;110:716–23.
37. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
38. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The care investigators. *Circulation* 1998;98:2513–9.
39. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
40. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
41. Pasternak RC. The ALLHAT lipid lowering trial – less is less. *JAMA* 2002;288:3042–4.
42. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19:1139–47.
43. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003;91:23B–29B.
44. Kawashima S, Yamashita T, Miwa Y, Ozaki M, et al. HMG-CoA reductase inhibitor has protective effects against stroke events in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2003;34:157–63.
45. Simon B, Fava E, Pinon L, Nicotera P. Neuroprotective effects of statins in central neurons. *Restorative Neurology Neurosci* 2002;20:292.
46. Kirsch C, Eckert GP, Müller WE. Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes. *Biochem Pharmacol* 2003;65:843–56.
47. Burns M, Duff K. Use of in vivo models to study the role of cholesterol in the etiology of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2003;28:979–86.
48. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and eNOS expression through inhibition of isoprenoids synthesis. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:585–95.
49. Laufs U, Liao JK. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:143–8.
50. Liao JK. Statins and ischemic stroke. *Atheroscler Suppl* 2002;3:21–5.
51. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, Flory JD, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000;108:538–46.
52. Launer L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Alzheimer's disease: dissecting the epidemiological evidence. *Drugs* 2003;63:731–9.
53. Pasinetti GM. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia. *J Alzheimers Dis* 2002;4:435–45.
54. Heuser I. Prevention of dementias: state of the art. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:421–2.
55. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626–32.
56. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609–11.

57. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288–92.
58. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese acute stroke trial) collaborative group. *Lancet* 1997;349:1641–9.
59. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke trial collaborative group. *Lancet* 1997;349:1569–81.
60. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, et al. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
61. Gomes I. Aspirin: a neuroprotective agent at high doses? *Natl Med J India* 1998;11:14–7.
62. Delanty N, Vaughan C. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1998;51:652.
63. Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science* 1996;274:1383–5.
64. Manev H, Uz T, Manev R, Zhang Z. Neurogenesis and neuroprotection in the adult brain. A putative role for 5-lipoxygenase? *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:45–51.
65. McGeer PL, McGeer EG. The possible role of complement activation in Alzheimer disease. *Trends Mol Med* 2002;8:519–23.
66. Teismann P, Ferger B. Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 2001;39:167–74.
67. Aisen PS. Evaluation of selective COX-2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4 Suppl):S35–40.
68. Lucca U, Tettamanti M, Forloni G, Spagnoli A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1994;36:854–6.
69. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002;4:129–36.
70. Kermer P, Bähr M. Prävention neuronaler Apoptose: Implikationen für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. *Neuroforum* 2002;(2):193–9.
71. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 9):82–96.
72. Yuan P, Chen G, Manji HK. Lithium activates the c-Jun NH2-terminal kinases in vitro and in the CNS in vivo. *J Neurochem* 1999;73:2299–309.
73. Nonaka S, Chuang DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport* 1998;9:2081–4.
74. Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem J* 2001;359:1–16.
- 74a. Hongisto V, Smiciceni G, Smeds N, Brecht S, et al. Lithium blocks the c-Jun stress response and protects neurons via its action on GSK-3. *Mol Cell Biol*. Im Druck.
75. Williams RS, Harwood AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:61–4.
76. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999;46:929–40.
77. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, et al. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002;43:1173–9.
78. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:2642–7.
79. Kikyo H, Furukawa T. Creutzfeldt-Jakob-like syndrome induced by lithium, levomepromazine, and phenobarbitone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:802–3.
80. Christner C, Herdegen T, Fischer G. FKBP ligands as novel therapeutics for neurological disorders. *Mini Rev Med Chem* 2001;1:377–97.
81. Klettner A, Baumgrass R, Zhang Y, Fischer G, et al. The neuroprotective actions of FK506 binding protein ligands: neuronal survival is triggered by de novo RNA synthesis, but is independent of inhibition of JNK and calcineurin. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;97:21–31.
82. Mielke K, Herdegen T. JNK and p38 stress-kinases – degenerative effectors of signal-transduction-cascades in the nervous system. *Prog Neurobiol* 2000;61:45–60.
83. Owen ER, Dubernard JM, Lanzetta M, Kapila H, et al. Peripheral nerve regeneration in human hand transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1720–1.
84. Klettner A, Herdegen T. The immunophilin-ligands FK506 and V-10,367 mediate neuroprotection by the heat shock response. *Br J Pharmacol* 2003;138:1004–12.
- 84a. Brecht S, Schwarze K, Waetzig V, Christner S, et al. Changes in peptidyl-prolyl-cis/trans-isomerase activity and FKBP expression following neuroprotection by FK506 in the ischemic rat brain. *Neuroscience* 2003;120:1037–48.
85. Zupanc GK. A comparative approach towards the understanding of adult neurogenesis. *Brain Behav Evol* 2001;58:246–9.
86. McLaughlin J, Roozendaal B, Dumas T, Gupta A, et al. Sparing of neuronal function postseizure with gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12804–9.
87. Murray M, Fischer I. Transplantation and gene therapy: combined approaches for repair of spinal cord injury. *Neuroscientist* 2001;7:28–41.
88. Shaw CA, Bains JS. Synergistic versus antagonistic actions of glutamate and glutathione: the role of excitotoxicity and oxidative stress in neuronal disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002;48:127–36.
89. Bodor N, Buchwald P. Barriers to remember: brain-targeting chemical delivery systems and Alzheimer's disease. *Drug Discov Today* 2002;7:766–74.
90. Poduslo JF, Curran GL, Wengenack TM, Malester B, et al. Permeability of proteins at the blood-brain barrier in the normal adult mouse and double transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001;8:555–67.
91. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoariosis, and dementia? *Stroke* 2003;34:806–12.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Eine therapierbare Erkrankung mit hohem Frakturrisiko

Johann D. Ringe, Leverkusen, Dieter Felsenberg, Berlin, und Gerd Möller, Weiterstadt

Die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose (GIOP) gehört zu den häufigsten und folgenschwersten Nebenwirkungen einer langzeitigen Glucocorticoid-Therapie. Der größte Knochenmasseverlust ereignet sich in den ersten Monaten der Therapie, einhergehend mit einer schnellen Zunahme des Frakturrisikos. Bisphosphonate stehen heute bei der Therapie und Prophylaxe der GIOP an erster Stelle. Die zur Behandlung der GIOP bei postmenopausalen Frauen bisher zugelassenen Bisphosphonate Risedronsäure und Etidronsäure sind in der neuen EBM-basierten Leitlinie zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose des Dachverbandes deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Für die bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose gut dokumentierte Alendronsäure war den Zulassungsbehörden die Datenlage bezüglich GIOP bislang unzureichend. Das gleiche gilt für die interessante Option der intermittierenden intravenösen Therapie mit Ibandronsäure oder Zoledronsäure.

Arzneimitteltherapie 2004;22:20-5.

Epidemiologie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Der Begriff Osteoporose bezeichnet eine systemische Skeletterkrankung mit veränderter Masse und Mikroarchitektur mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturrisiko des Knochengewebes. Die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose des hohen Lebensalters gelten als *primäre* Osteoporosen. *Sekundäre* Osteoporosen sind Folge verschiedener Grunderkrankungen. Die häufigste sekundäre Form

der Osteoporose ist die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose (GIOP). Glucocorticoide werden bei einer Vielzahl von entzündlichen Systemerkrankungen eingesetzt, wie der rheumatoiden Arthritis (RA), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) – Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) – und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die häufigsten behandelten Indikationen sind mit etwa 40 % Atemwegserkrankungen [1]. Das am häufigsten verordnete Corticosteroid ist *Prednisolon*.

Die GIOP ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Glucocorticoid-Therapie [2]. Die *Prävalenz* der oralen Glucocorticoid-Einnahme ist ungefähr 1 % in der Erwachsenen-Bevölkerung [1]. Dieser Prozentsatz steigt auf 2,5 % in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre [1]. Die Einnahme von oralen Glucocorticoiden variiert über das Lebensalter, am höchsten ist der Verbrauch bei Männern und Frauen im Alter über 50 Jahren [1]. Davon entfällt etwa die Hälfte auf Indikationen im Rahmen chronisch-entzündlicher Erkrankungen, am häufigsten sind hierbei die rheumatoide Arthritis und die Polymyalgia rheumatica [3]. Auch bei den anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen, die eher jüngere Patienten betreffen, wie ankylo-

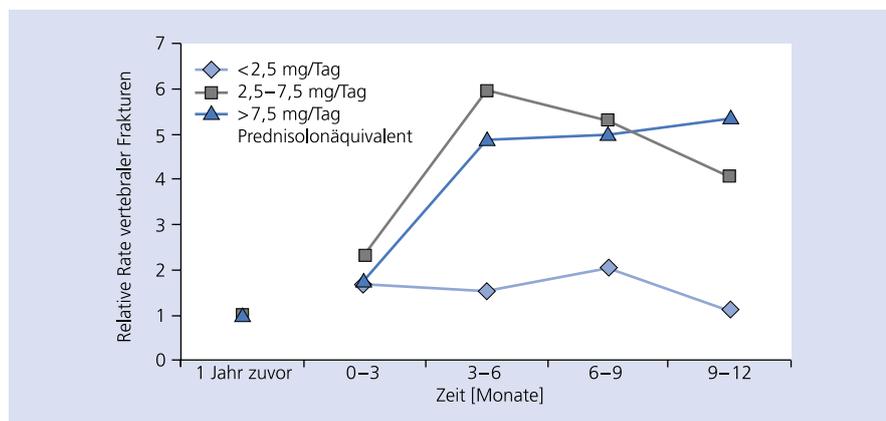


Abb. 1. Schnelle Zunahme des Risikos für Wirbelkörperfrakturen unter Glucocorticoid-Therapie

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizinische Klinik IV, Klinikum Leverkusen, Dhünnberg 60, 51375 Leverkusen

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg, Zentrum Muskel- & Knochenforschung, Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Dr. med. Gerd Möller, Procter & Gamble Pharmaceuticals-Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Straße 2–4, 64331 Weiterstadt

sierender Spondylitis und systemischem Lupus erythematodes [4], sind eine erniedrigte Knochendichte und erhöhte Frakturrisiken berichtet worden.

Der Knochenmasseverlust ist in den ersten Monaten der Glucocorticoid-Therapie am größten [5]. Deshalb nimmt das Frakturrisiko auch bei Kurzzeitbehandlungen zu (Abb. 1) [6].

Darüber hinaus gilt: Je *höher* die Glucocorticoid-Dosen und je *länger* die Therapiedauer, desto *größer* ist das *Frakturrisiko*. Eine konkrete *Schwellendosis*, ab der das Osteoporoserisiko unter Glucocorticoid-Therapie beginnt oder signifikant steigt, lässt sich nicht eindeutig definieren. Die oft angegebene „Cushing-Schwelle“ von 7,5 mg Prednisolonequivalent ist auf das Osteoporoserisiko nicht übertragbar. Auch eine sehr niedrige Glucocorticoid-Dosis kann bereits zur Osteoporose führen, wobei der Effekt der Glucocorticoid-Therapie meist nicht von den Auswirkungen der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Knochenmasse scharf abgegrenzt werden kann [6]. Der Knochenmasseverlust steht in Relation zur kumulativen Dosis [6]. Eine niedrige Ausgangsknochendichte, ebenso wie bereits initial vorhandene Frakturen, besitzen prädiktiven Wert für das Auftreten weiterer Frakturen [7]. Männer mit GIOP hatten in einer Querschnitts-Studie im Mittel bereits 2,5 Wirbelkörperfrakturen. Diese sind mit einer deutlich erhöhten Letalität assoziiert [8]. Eine länger dauernde (> 6 Monate) Glucocorticoid-Therapie ist unabhängig von der Grunderkrankung mit einem hohen Risiko eines Knochendichteverlustes verbunden. Bei *inhalierbaren* Glucocorticoiden ist von einer geringeren systemischen Wirkung auszugehen, jedoch besteht bei regelmäßiger und häufiger Anwendung inhalierbarer Glucocorticoide ein eindeutiges Risiko [9].

Der stärkste Knochendichteverlust betrifft die *Wirbelsäule*. Bei der GIOP treten sehr häufig Frakturen im Bereich der Wirbelkörper, der Rippen und auch im Bereich des proximalen Femurs auf. Insbesondere *postmenopausale Frauen* sind gefährdet, Wirbelkörperfrakturen unter Glucocorticoid-Therapie zu ent-

wickeln. In zwei großen Studien erlitten mehr als 20 % der Frauen in der Kontrollgruppe, die nur mit Calciumsalzen supplementiert wurden, innerhalb eines Jahres eine Wirbelkörperfraktur [10, 11]. Bis zu 50 % der mit Corticosteroiden behandelten Patienten erleiden eine Fraktur. Die hiervon betroffenen Patientinnen sind meist postmenopausale Frauen. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen in der Bevölkerung bei 12 %; die Zahlen sind aber deutlich alters- und geschlechtsabhängig [12].

Risikofaktoren der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Diagnostik und Therapie der GIOP sind dringend notwendig. Zur Abschätzung des individuellen Frakturrisikos sollten neben der Grunderkrankung (Krankheitsdauer und -aktivität sowie -schweregrad) und der Corticosteroid-Anamnese weitere Risikofaktoren im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung erfasst werden. Als Hochrisikofaktoren gelten [13]:

- Vorbestehende Frakturen nach Niedrigenergie-Trauma,
- Abnahme der Körpergröße > 4 cm seit dem jungen Erwachsenenalter oder > 2 cm seit letzter Messung,
- sehr niedriges Körpergewicht (BMI < 20) oder unbeabsichtigte Gewichtsabnahme von > 10 % seit dem jungen Erwachsenenalter oder seit letzter Bestimmung,
- hohes Sturzrisiko,
- Alter > 70 Jahre und
- stark eingeschränkte Mobilität.

Weitere moderate Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht sowie verkürzte reproduktive Phase der Frau, unabhängig von der Ursache.

Methoden zur Messung der Knochendichte

Unter Glucocorticoid-Therapie macht sich der Mineralverlust zuerst überwiegend im Bereich des spongiosen Knochens, insbesondere in der Wirbelsäule, bemerkbar. Empfehlenswert ist deshalb

eine Messung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule (LWS). Bei morphologischen Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule kann auch am proximalen Femur gemessen werden.

Planare Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie

In der Praxis ist die Knochendichtemessung mit planarer Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-X-Ray-Absorptiometry = DXA) weit verbreitet und wird empfohlen [13]. Diese Röntgenabsorptiometrische Technik misst bei geringer Strahlenbelastung (1–10 μ Sv) eine „Flächendichte“ (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit in g/cm^2), die als Surrogat für die Knochenmasse dient. Durch Überlagerungseffekte kalkhaltiger Strukturen können falsch hohe Messwerte auftreten. Letzteres betrifft insbesondere Messungen an der LWS (Osteophyten; Aortensklerose); auch Skoliose und Frakturen können die Messwerte beeinflussen. Die DXA-Methode hat grundsätzlich eine hohe Messpräzision (1–3 %). Die Messtechnik ist gut validiert; Qualitätsstandards für Mess- und Auswertungsprotokolle sind erarbeitet worden. Eine Beurteilung des individuellen Frakturrisikos auf der Basis der Knochendichte allein ist allerdings nicht möglich.

Quantitative Computertomographie

Die quantitative Computertomographie (QCT) misst eine Volumendichte, also einen echten physikalischen Dichtewert (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Volumeneinheit in g/cm^3). Kortikalis und Spongiosa können getrennt untersucht werden.

Der Stellenwert der Knochendichtemessung für die Diagnostik der Osteoporose besteht darin, dass die WHO osteodensitometrische Messwerte für die Diagnosestellung festgelegt hat. Damit wird eine Frühdiagnose und die Beurteilung des Frakturrisikos ermöglicht. Frühdiagnostik und rechtzeitiges Management der GIOP und des Frakturrisikos sind nur mit Hilfe der Osteodensitometrie möglich. Nach Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Kranken-

kassen ist die Knochendichtemessung in der Frühdiagnostik der Osteoporose jedoch seit dem Jahr 2000 keine kassenärztliche Leistung mehr, soweit keine Fraktur vorliegt. Dies ist für Patienten mit lebensnotwendiger Corticosteroid-Medikation eine besonders gravierende Benachteiligung.

Quantitative Ultraschalluntersuchung (QUS)

Die röntgenstrahlenfreie Methode der quantitativen Ultraschallmessung (QUS) des Knochens ist kein Dichtemessverfahren. Bei der quantitativen Ultraschalluntersuchung des Knochens (QUS) wird letztlich an verschiedenen peripheren Skelettabschnitten (Calcaneus, Phalangen, Tibia) die Schallgeschwindigkeit und Schallschwächung im Knochen gemessen. Für den Einsatz der QUS-Messung des Knochens liegen bislang zu wenig Erfahrungen aus randomisierten klinischen Studien vor. Sie ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Für die Praxisroutine ist diese Methode noch nicht geeignet.

Röntgen

Zur Diagnose osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen sollten beim Auftreten von akuten schweren Rückenschmerzen, im Falle einer Größenabnahme von mehr als 4 cm oder beim Vorliegen typischer auf Frakturen hinweisender Skelettdeformitäten Röntgenaufnahmen der BWS/LWS durchgeführt werden. Bei mehreren Wochen andauernder klinischer Symptomatik (Rückenschmerzen, andere Skelettschmerzen) sollte grundsätzlich eine zielgerichtete bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Bei Nachweis von Frakturen ist dann, auch nach jetziger Gesetzeslage, eine Osteodensitometrie (und natürlich eine therapeutische Intervention) indiziert.

Laborchemische Diagnostik und Biomarker

Die Labordiagnostik dient im Wesentlichen zum Ausschluss anderer oder zusätzlicher Ursachen von Osteoporose. Zusätzlich zur Anamnese und körperli-

chen Untersuchung sollten folgende Parameter bestimmt werden:

- BSG
 - CRP
 - Blutbild
 - Serumwerte von Calcium, Phosphat, Creatinin, alkalischer Phosphatase (AP), Gamma-GT, basales TSH, Elektrophorese
 - Urinwerte von Calcium und Eiweiß
- Dabei ist zu beachten, dass der TSH-Wert unter Glucocorticoid-Einnahme erniedrigt sein kann. Darüber hinaus sind Bestimmungen von Vitamin D, Parathormon und (Immunfixations-)Elektrophorese indiziert, wenn entsprechende Anhaltspunkte vorliegen. Erniedrigte Vitamin-D-Spiegel werden vermehrt bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis nachgewiesen [14].

Die Wertigkeit der so genannten Knochenmarker für Diagnose, Prognose und Monitoring der Therapie der Osteoporose ist bislang noch nicht eindeutig definiert. Für einen Einsatz in der Primärdiagnostik der Osteoporose sind die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels zu unspezifisch, können aber zur Verlaufskontrolle unter Therapie herangezogen werden.

Marker des Knochen- und Kollagenabbaus sind Hydroxyprolin, Pyridinium-Crosslinks, Crosslink-vernetzte Teloptide und die von Osteoklasten sezernierte Tartrat-resistente saure Phosphatase. Marker für den Knochenaufbau sind alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Serum-Typ-I-Prokollagen-Peptid, welche bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu normalen Kontrollen zum Teil unterschiedlich ausfallen [15]. Eine routinemäßige Bestimmung von Knochenbauparametern zur Beurteilung des Frakturrisikos ist derzeit nicht zu empfehlen.

Erhebliche Standardisierungsprobleme schränken die Messreliabilität ein. Bislang ist nicht nachgewiesen, dass sich die Voraussage des Frakturrisikos auf individueller Ebene durch die Bestimmung von biochemischen Markern in Serum oder Urin verbessern lässt. Auch hier werden weitere Einsichten aus noch laufenden Studien erwartet. Der Einsatz und die Beurteilung bio-

chemischer Marker des Knochenstoffwechsels sollte Spezialisten vorbehalten bleiben.

Der so genannte „osteoclast differentiation factor“ (ODF) und das Osteoprotegerin (OPG) werden von Osteoblasten sezerniert, deren Liganden sind zum Teil auch auf Osteoklasten zu finden; OPG und sein Ligand scheinen eine große Bedeutung in der Pathogenese und zukünftig möglicherweise auch der Therapie von Skelettmetastasen zu haben [16]. Für die Diagnostik und das Monitoring der Osteoporose befinden sich diese neuen Parameter zur Zeit in der Erprobung.

Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose ist die Knochenneubildung vermindert und die Knochenresorption gesteigert. Dies führt zum Verlust von Knochenmasse und letztlich zur Erhöhung des Frakturrisikos. Histologisch zeigt sich eine Hemmung der Knochenneubildung mit reduzierter Knochenapositionsrate, eine Reduktion der trabekulären Knochenmasse bei Abnahme der „Trabekeldichte“ sowie eine Suppression von Bone-Remodelling-Units. Bei den Steroidwirkungen werden indirekte genomische, die bei allen Dosierungen auftreten, und direkte nicht-genomische [17], die nur bei mittleren und hohen Dosen vorkommen, unterschieden. Neben den erwünschten antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen (Hemmung von Chemotaxis, Zytokin- und Prostaglandin-Synthese) gibt es eine Reihe unerwünschter Wirkungen, zu denen neben dem Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, Katarakt und Glaukom auch die Osteoporose zählt. Glucocorticoide

- hemmen die intestinale Calciumabsorption,
- fördern die renale Calciumausscheidung,
- vermindern die Synthese osteoanaboler Wachstumsfaktoren wie der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF),
- hemmen Osteoblasten direkt und

- beeinflussen den Knochen indirekt über eine Verminderung der Geschlechtshormone (Abb. 2).
- Andere zur Osteoporose führende Mechanismen sind
- Erhöhung der *ossären Calciumresorption*,
 - *vermehrte Osteoklastenaktivität*,
 - eine geringere Empfindlichkeit der *Vitamin-D-Rezeptoren* und
 - eine beeinträchtigte *Synthese von Kollagen*.

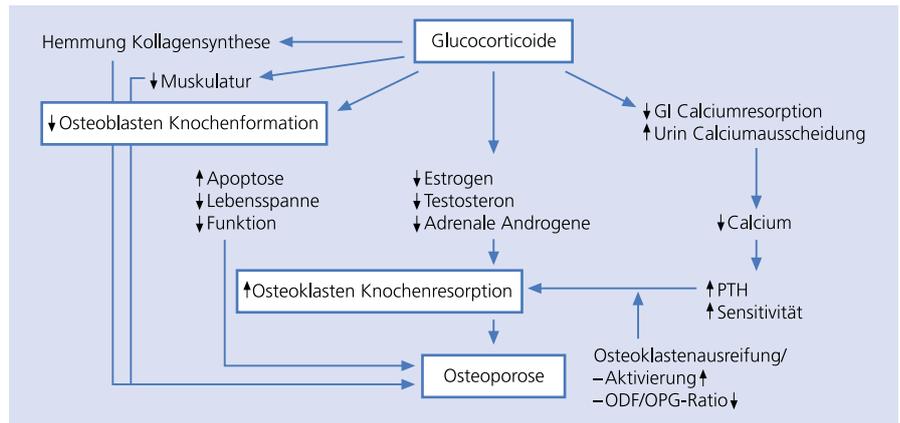


Abb. 2. Pathophysiologie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (GIOP)

Prophylaxe der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Glucocorticoide sollten, wenn irgend möglich, durch eine suffiziente, eventuell *intensivierte Behandlung der Grunderkrankung* eingespart werden. Bei zu niedrig dosierter immunsuppressiver oder anti-inflammatorischer Therapie kann der dadurch bedingte Knochenabbau andererseits den durch die Glucocorticoid-Medikation übersteigen. *Calciumsalze* und *Vitamin D* sind als Begleitmedikation in der Lage, zumindest bei niedrig dosierter Glucocorticoid-Therapie den densitometrisch nachweisbaren Kalksalzverlust zu vermindern [11, 18]. Deshalb wird zur allgemeinen Prophylaxe der GIOP die Einnahme von Vitamin D (400–1 000 I.E./Tag) und Calciumsalz (1 000–1 500 mg/Tag) empfohlen [13]. Die Calciumzufuhr kann auch über eine entsprechende Ernährung erfolgen. Kontraindikationen (Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, calciumhaltige Nierensteine) sollten ausgeschlossen werden. Bei akut entzündlich verlaufenden Erkrankungen wie bei besonders stark betroffenen RA-Patienten, bei denen es innerhalb des ersten Jahres zum größten Knochendichteverlust kommt, kann es notwendig sein, schon initial zusätzlich Bisphosphonate und aktive Vitamin-D-Metaboliten einzusetzen. Im Rahmen einer Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren sollten die Patienten zudem auf die Vermeidung eines alimentären Calcium- und Vitamin-D-Mangels, die Risiken von Untergewicht (BMI < 20) und drastischen Gewichtsabnahmen, Maßnahmen zur Sturzprophylaxe so-

wie auf den Nutzen von physischer Aktivität insbesondere zur Senkung des Sturzrisikos, Nicotin-Karenz und Vermeidung schädlichen Alkoholkonsums hingewiesen werden [13].

Obwohl niedrige Knochendichte bei der GIOP erfolgreich therapiert werden kann und dadurch Frakturen verhindert werden können, erhält gegenwärtig nur ein kleiner Teil von 5,6 bis 14 % der mit Glucocorticoiden behandelten Patienten eine osteoprotektive Begleittherapie zur Verhinderung des Knochenverlustes [19, 20]. Auch nach einer Fraktur ist die medikamentöse Versorgung nicht die Regel. Nur 33,4 % der Patienten mit Wirbelkörperfraktur erhalten eine Bisphosphonat-Therapie in den ersten sechs Monaten nach einer Fraktur [21]. Bei der Indikationstellung zu einer Glucocorticoid-Therapie für voraussichtlich mehr als drei Monate sollte deshalb *frühzeitig* die Prophylaxe der GIOP eingeleitet werden.

Die *Bisphosphonate* sind die Therapie der ersten Wahl bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose, wobei bislang nur *Risedronsäure* und *Etidronsäure* zugelassen sind [13].

Für die Primär- und Sekundärprävention der GIOP mit Bisphosphonaten gibt es eine gute Datenlage. Bisphosphonate binden im Bereich der osteoklastären Resorptionslakunen der Knochenbälchen an Hydroxylapatit und verändern dadurch das chemische Verhalten der organischen Knochenmatrix. Bisphosphonate beeinflussen den Krankheitsverlauf der GIOP dadurch positiv, dass sie die *Reifung der Osteoklasten* unterdrücken,

die *Knochenresorption durch Osteoklasten* hemmen und die *Osteoklasten* durch die *Osteoblasten* supprimiert werden. Da der vermehrte osteoklastäre Knochenabbau unter der Therapie mit Glucocorticoiden wirksam gebremst und die Knochenmikroarchitektur erhalten werden kann, senken Bisphosphonate bei GIOP effektiv das Frakturrisiko.

Das zeigen beispielhaft die randomisierten, doppelblinden Multicenterstudien, die mit dem Bisphosphonat *Risedronsäure* durchgeführt wurden. Der Einfluss von Risedronsäure auf die GIOP wurde in zwei identisch aufgebauten randomisierten, Placebo-kontrollierten Ein-Jahres-Studien zur Prävention untersucht (Abb. 3) [22, 23]. In diesen Studien wurden 518 Patienten (Prednisolon-Äquivalent-Dosis von 7,5 mg oder mehr über ein Jahr), darunter 184 Männer, analysiert. Risedronsäure reduzierte das Wirbelkörper-Frakturrisiko bei der Gesamtpopulation um 70 % (p = 0,01) [24]. Die Risikoreduktion bei postmenopausalen Frauen betrug 73 %. Bei postmenopausalen Frauen betrug die NNT (number needed to treat) 9, bei Männern 5. Die Zulassung zur Behandlung der GIOP wurde in Deutschland jedoch für *Risedronsäure* [25] und *Etidronsäure* [26] nur für *postmenopausale Frauen* erteilt. Unseres Erachtens sollte jedoch betroffenen *Männern* diese effektive Therapie nicht aus formalen Gründen vorenthalten werden.

Die Wirksamkeit von *Alendronsäure* bei der GIOP wurde in verschiedenen Studien untersucht [27–30]. In der pri-

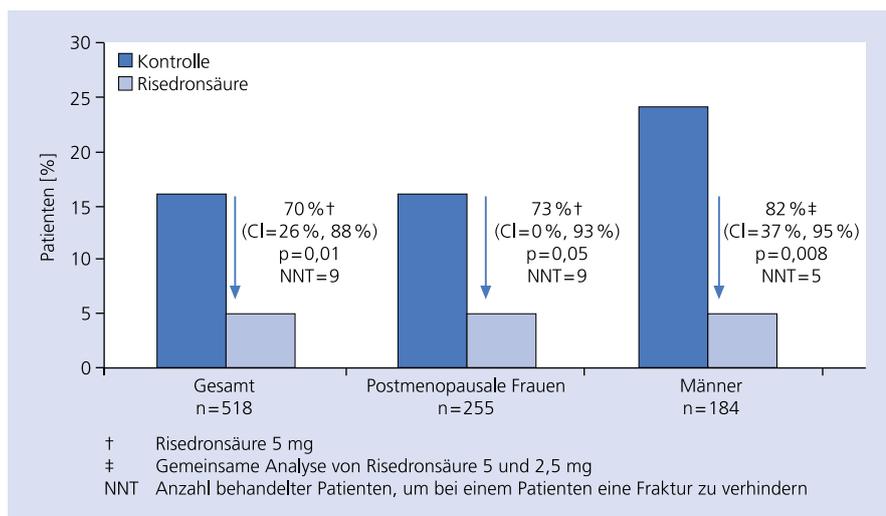


Abb. 3. Verminderung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose nach einem Jahr Therapie mit Risedronsäure [22–24]

mär als Zulassungsstudie geplanten Untersuchung an 560 Patienten über ein Jahr wurde jedoch das Ziel der Minderung vertebraler Frakturen verfehlt [28], möglicherweise bedingt durch die Selektion von Patienten mit relativ geringer Gefährdung und Aufteilung in vier Subgruppen. Die Fortführung dieser Studie an 208 Patienten für weitere zwölf Monate ergab zumindest für die postmenopausalen Frauen eine signifikante Senkung der Inzidenz von Wirbelbrüchen [27]. Das BfArM hat jedoch trotz dieser bereits vor zwei Jahren veröffentlichten neuen Daten Alendronsäure weiterhin nicht die Indikation GIOP zugesprochen [31].

DVO-Leitlinie zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Kürzlich sind Leitlinien zur Osteoporose vom Dachverband deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) erschienen [13]. Es handelt sich dabei um Leitlinien der Entwicklungsstufe 3 nach AWMF und ÄZQ. Sie wurden nach methodischen Vorgaben der von der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingerichteten Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung für die Entwicklung und Implementierung ärztlicher Leitlinien (ÄZQ), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erstellt. Inhalt im Abschnitt zur GIOP sind Epidemiologie, Prophylaxe, Diagnose und Therapie dieser wichtigsten sekundären Osteoporoseform bei Glucocorticoid-behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Wie bereits erwähnt sind Risedronsäure und Etidronsäure bei der GIOP für postmenopausale Frauen, basierend auf den Ergebnissen in randomisierten klinischen Studien und den vorliegenden Zulassungen, als Therapie der ersten Wahl empfohlen [13].

In der Leitlinie zur GIOP wird zwischen so genannten „inzidenten Patienten“ und „prävalenten Patienten“ unterschieden. „Inzidente Patienten“ sind solche, die erstmalig oder nach wenigstens einjähriger Pause erneut eine Glucocorticoid-Therapie mit mindestens 7,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent für voraussichtlich mindestens sechs Monate erhalten, und solche mit neu aufgetretenen klinisch apparenten Frakturen. Die Interventionsschwelle ist T-Wert $< -1,5$ SD.

„Prävalente Patienten“ sind solche, die bereits seit mindestens sechs Monaten mit Glucocorticoiden in einer Mindestdosierung von 7,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent behandelt werden. Auch sind

es Patienten, die eine wenigstens sechsmonatige Glucocorticoid-Therapie der genannten Dosierung vor weniger als zwölf Monaten abgeschlossen hatten und vor oder am Anfang einer erneuten Therapie stehen. Interventionsschwelle ist hier T-Wert $< -2,5$ SD.

Therapie der ersten Wahl für „inzidente und prävalente Patienten“ sind:

1. Für postmenopausale Frauen: Risedronsäure 5 mg/Tag plus allgemeine Prophylaxe mit Calciumsalz und Vitamin D₃ oder Etidronsäure zyklisch 400 mg/Tag für 14 Tage, anschließend für 76 Tage Calciumsalze, mindestens 500 mg/Tag.

2. Für Männer und prämenopausale Frauen: Täglich 1500 mg Calciumsalz und 400 I. E. Vitamin D₃.

Als Verordnungszeitraum sind zwei bis drei Jahre vorzusehen. Nur bei klinisch eindeutiger Unverträglichkeit sind parenterale Applikationen zugelassen. Da Daten zu teratogenen Wirkungen von Bisphosphonaten nicht vorliegen, sind bei jüngeren Frauen entsprechende Schutzmaßnahmen unter der Therapie mit Bisphosphonaten zu empfehlen.

Leitlinien sind nicht verbindliche Empfehlungen. Der Erstautor dieser Übersicht würde nach eigenen Erfahrungen bei Nicht-Indikation von Bisphosphonaten Alfacalcidol plus Calciumsalz gegenüber nativem Vitamin D plus Calciumsalz den Vorzug geben [32].

Ob die Patienten-Definitionen der Leitlinien sinnvoll gewählt sind, also verstanden und akzeptiert werden, bleibt abzuwarten.

Fazit für die Praxis

Die Notwendigkeit einer konsequenten Durchführung von Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit und ohne Glucocorticoid-Behandlung muss betont werden. In der konsequenten Durchführung der Therapie und Prophylaxe der GIOP gibt es in der täglichen Praxis noch einen erheblichen Nachholbedarf. Ärzte, die Patienten mit Glucocorticoid-Einnahme behandeln, sollten trotz der vorhandenen budgetären Restriktionen die eindeutigen Interventionsindikationen beachten. Wenn

die Indikation feststeht, können gegebenenfalls wirksame Hilfestellungen vor Regress in Anspruch genommen werden, wie zertifizierte Fortbildung, EBM-basierte Leitlinien und gründliche Dokumentation.

Danksagung

Die vorliegende Publikation basiert auf einer Round-Table-Diskussion des Interdisziplinären Forums für Osteoporose (IFO). Die Autoren danken den Ko-Mitgliedern des Interdisziplinären Forums für Osteoporose (IFO) Dr. med. Jutta Semler, Immanuel-Krankenhaus, Rheumaklinik Berlin-Wannsee, 14109 Berlin, und Prof. Dr. med. Hans-Peter Kruse, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Medizinische Klinik/Abt. Osteologie, 20251 Hamburg, sowie Prof. Dr. med. R. Dreher, Rheuma-Heilbad AG, Klinik für Rheumakranke, 55543 Bad Kreuznach, und Prof. Dr. med. J. Braun, Rheumazentrum Ruhrgebiet, 44652 Herne, für ihre wertvollen Diskussionsbeiträge.

Literatur

- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105–11.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:389–92.
- Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Jabensky DA, et al. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37:292–9.
- Royal College of Physicians. Guidelines on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, Nov. 2002.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
- Lespessailles E, Poupon S, Andriambelosoa N, Pothuaud L, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: is the bone density decrease the only explanation? *Joint Bone Spine* 2000;67:119–26.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581–8.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382–7.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, et al. Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961–8.
- Braun J, Sieper J. Die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose. *Orthopäde* 2001;30:444–50.
- www.bergmannsheil.de/leitlinien-dvo
- Oelzner P, Müller A, Deschner F, Huller M, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
- Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, et al. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:841–7.
- Honore P, Luger NM, Sabino MA, Schwei MJ, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med* 2000;6:521–8.
- Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000;356:87–9.
- Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: A 3 year follow-up. *J Rheumatol* 1996;23:995–1000.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344–6.
- Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995;54:66–8.
- Van Staa TP, Abenham L, Cooper C, Zhang B, et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:601–7.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309–18.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–85.
- Fachinformation Actonel (Risedronat) 5-mg-Filmtabletten. Procter & Gamble Pharmaceuticals GmbH.
- Fachinformation Didronel/Didronel-Kit Etidronat. Procter & Gamble Pharmaceuticals GmbH.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–11.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- Lau EM, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone* 2001;29:506–10.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639–46.
- Fachinformation Fosamax (Alendronat) 10 mg täglich Tabletten. MSD.
- Ringe JD, Cöster A, Meng T, Schacht E, et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999;63:337–40.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:

<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Klinische Studien

ACE-Hemmer

Perindopril verhindert kardiovaskuläre Ereignisse bei KHK-Patienten

Der lang wirkende ACE-Hemmer Perindopril (Coversum®) verringert bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) das Risiko für kardiovaskulären Tod und Herzinfarkte. Dies ergab die EUROPA-Studie (European trial on reduction of cardiac events with perindopril instable coronary artery disease), in der 12 218 Patienten aus 24 europäischen Ländern randomisiert mit 8 mg Perindopril pro Tag oder Plazebo über durchschnittlich vier Jahre behandelt wurden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die führende Todesursache in den Industrieländern. Meist treten sie in Form der koronaren Herzerkrankung (KHK) auf. In den letzten Jahrzehnten konnte durch prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, beispielsweise mit *Acetylsalicylsäure*, *Betablockern* und *CSE-Hemmern*, das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose der Patienten verbessert werden.

ACE-Hemmer reduzieren Mortalität und Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Funktionsstörung, von Patienten nach Herzinfarkt, mit Hypertonie und anderen kardiovaskulären Risiken. Die HOPE-

Studie bestätigte den Nutzen der ACE-Hemmung bei Patienten über 55 Jahren mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, beispielsweise wegen Diabetes mellitus, Hypertonie, Schlaganfall oder peripheren vaskulären Erkrankungen.

In der EUROPA-Studie sollte nun untersucht werden, ob eine Langzeitgabe eines ACE-Hemmers *zusätzlich zur Standardtherapie* die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK und *geringem* Risiko verringert. Zwischen Oktober 1997 und Juni 2000 wurden 12 218 Männer und Frauen im Alter von mindestens 18 Jahren mit nachgewiesener KHK in die Studie aufgenom-

men. Sie durften nicht für eine Revaskularisierungsmaßnahme vorgesehen sein und keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz zeigen. Über vier Jahre wurden 6 110 Patienten randomisiert mit 8 mg Perindopril pro Tag behandelt, 6 108 erhielten Plazebo. *Primärer Endpunkt* der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität, nicht tödlichem Herzinfarkt und Herzstillstand. *Sekundäre Endpunkte* umfassten die Kombination aus Gesamtsterblichkeit, nicht tödlichem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris und Herzstillstand, ferner Herzinsuffizienz, Revaskularisierungsmaßnahmen und Schlaganfall.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 60 Jahren, rund 85 % waren Männer, der Blutdruck lag im Mittel bei 137/82 mmHg. Knapp 65 % der Patienten hatten einen Herzinfarkt durchgemacht, bei 55 % war eine Revaskularisierungsmaßnahme vorgenommen worden. An einer Hypertonie litten 27 % der Patienten, Diabetiker waren 12 %, Fettstoffwechselstörungen wurden bei 63 % der Patienten registriert. Etwa 15 % waren Raucher. Über 90 % der Patienten wurden mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt, eine lipidsenkende Therapie erhielten gut

Tab. 1. Primäre und sekundäre Endpunkte in der EUROPA-Studie (KI = Konfidenzintervall, NNT = Zahl der Patienten, die über 4 Jahre behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern)

	Perindopril (n = 6 110)	Plazebo (n = 6 108)	Relative Risiko- reduktion (95 %-KI)	p-Wert	Absolute Risiko- reduktion	NNT
Kardiovaskuläre Letalität, Herzinfarkt oder Herzstillstand	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % (9, 29)	0,0003	1,9 %	53
Kardiovaskuläre Letalität	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 % (-3, 28)	0,107	0,6 %	179
Nicht tödlicher Herzinfarkt	295 (4,8 %)	378 (6,2 %)	22 % (10, 33)	0,001	1,4 %	74
Herzstillstand	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 % (-47, 80)	0,22		
Gesamtsterblichkeit, nicht tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina, Herzstillstand	904 (14,8 %)	1 043 (17,1 %)	14 % (6, 21)	0,0009	2,3 %	44
Gesamtsterblichkeit	375 (6,1 %)	420 (6,9 %)	11 % (-2, 23)	0,1	0,8 %	135

57 %, Betablocker etwa 62 %. Wie Tabelle 1 zeigt, konnte das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt relativ um 20 % signifikant gesenkt werden ($p = 0,0003$). Insbesondere die Zahl der Herzinfarkte konnte verringert werden, das relative Risiko sank um 24 %. Eine Herzinsuffizienz trat ebenfalls deutlich seltener auf, hier wurde das relative Risiko um 39 % verringert. Der Nutzen zeigte sich nach *einem Jahr*, er nahm während der Behandlungsdauer ständig zu. Die günstige Wirkung von

Perindopril konnte in allen vordefinierten Subgruppen gezeigt werden. Die EUROPA-Studie ergab also, dass 53 Patienten mit KHK über vier Jahre mit 8 mg Perindopril behandelt werden müssen, um einen kardiovaskulären Todesfall, nicht tödlichen Herzinfarkt oder Herzstillstand zu verhindern. Der Nutzen von Perindopril wurde bei einer Therapie zusätzlich zu Thrombozytenfunktionshemmern (92 %), Lipidsenkern (58 %) und Betablockern (62 %) nachgewiesen.

Quellen

- Fox KM, Remme WJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cardiovascular events in stable coronary artery disease investigations (EUROPA). ESC-Kongress 2003, Wien, 31. August 2003.
- Smith SC, Diskutant. ESC-Kongress 2003, Wien, 31. August 2003.
- The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-88.

sh

Caspofungin

Empirische Therapie bei neutropenischen Patienten

Das Echinocandin Caspofungin (Cancidas®) ist zur empirischen Therapie bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber mindestens gleich gut wirksam und signifikant besser verträglich als liposomales Amphotericin B. Dies ergab eine randomisierte, multizentrische, doppelblind durchgeführte Studie (Protokoll 026) mit über 1000 Patienten. Dies ist damit die bisher größte Studie mit empirischer Gabe von Antimykotika.

Invasive Pilzinfektionen sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Letalität bei Patienten, die mit Zytostatika behandelt werden oder bei denen eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. In den letzten 20 Jahren war die empirische Therapie mit konventionellem oder liposomalem Amphotericin B Standard bei Patienten mit Neutropenie und Fieber. Die liposomale Darreichungsform ist im Vergleich zur konventionellen Darreichungsform zwar besser verträglich, dennoch treten auch mit dieser Zubereitungsform Durchbruchinfektionen, infusionsbedingte Reaktionen und nephrotoxische Wirkungen auf. Auch die ursprüngliche Infektion kann oft nicht ausreichend behandelt werden.

Mit dem Echinocandin Caspofungin steht seit einiger Zeit eine unter anderem gegen *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. wirkende Substanz zur Verfügung,

die sich zudem durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet. In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblind durchgeführten Studie (Protokoll 026) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Caspofungin und liposomalem Amphotericin B in der empirischen Therapie bei Patienten mit Neutropenie und persistierendem Fieber überprüft. In 116 Zentren in 26 Ländern wurden über 1000 Patienten im Alter ab 16 Jahren aufgenommen, die eine Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten hatten und an persistierendem Fieber mit Neutropenie seit mindestens vier Tagen vor Aufnahme in die Studie litten und mindestens vier Tage mit Antibiotika behandelt worden waren. Die Patienten wurden nach *Risikoklassen stratifiziert*. Zu den *Hochrisiko-Patienten* zählten solche, die eine allogene hämatopoetische Stammzell-Transplantation oder eine Chemotherapie wegen Leukämie-Rückfall erhielten.

Ausgeschlossen waren Patienten mit bekannten und dokumentierten systemischen Pilzinfektionen, Patienten mit inadäquat behandelten bakteriellen Infektionen sowie Patienten, die mit Ciclosporin, Rifampicin oder anderen systemischen Antimykotika behandelt wurden.

Der *kombinierte primäre Endpunkt* umfasste fünf Parameter, die alle erreicht sein mussten:

- Erfolgreiche Behandlung einer bei Randomisierung bestehenden, aber noch nicht diagnostizierten invasiven Pilzinfektion („Baseline“-Infektion)
- Keine Durchbruchinfektion 7 Tage nach Therapie
- Überleben 7 Tage nach Therapie
- Kein Abbruch der Therapie wegen Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit vor dem Ende der Neutropenie
- Entfieberung während der Neutropenie

Drei Endpunkte wurden am Ende der Behandlung, zwei nach weiteren sieben Tagen beurteilt. Die Hypothese war, dass Caspofungin dem liposomalen Amphotericin *nicht unterlegen* war.

Da es die erste große Studie mit Caspofungin bei neutropenischen Patienten war, wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet. Ein weiteres Board (BAC = Blinded adjudication committee) beurteilte verblindet das tatsächliche Vorliegen einer systemischen Pilzinfektion und das Ansprechen der

Tab. 1. Demographische Parameter der Patienten im Protokoll 026 (MITT = Modified Intention-to-treat)

	Caspofungin		Amphotericin B	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Gesamt	564		547	
MITT-Analyse	556	98,6	539	98,5
Auswertbare Patienten	448	79,4	453	82,2
Männer	325	57,5	297	54,3
Unter 65 Jahre	475	84,3	471	86,1
Medianes Alter [Jahre]	51 (17–89)		49 (16–83)	
Primäre Diagnose				
AML	368	65,2	343	62,7
ALL	59	10,5	52	9,3
NHL	59	10,5	61	11,3
Hochrisiko-Patienten	150	26,6	125	22,9
Stammzelltransplantation	37	6,6	41	7,5
Leukämie-Rückfall	113	20	84	15,4
Früher antimykotische Therapie	317	56,2	308	56,3
Therapiedauer Median [Tage]	11		10	

Tab. 2. Primäre und sekundäre Endpunkte im Protokoll 026: Caspofungin versus liposomales Amphotericin B in der empirischen Therapie bei neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber (KI = Konfidenzintervall)

	Caspofungin (n = 556)		Amphotericin B (n = 539)		95,2%-KI bzw. p-Wert
	[n]	[%]	[n]	[%]	
Primärer Endpunkt	190	33,9	181	33,7	-5,6; 6,0
Hochrisiko-Gruppe		43,2		37,7	
Niedrigrisiko-Gruppe		31,0		32,4	
Einzel-Endpunkte					
Erfolgreiche Behandlung der „Baseline“-Infektion	14/27	51,9	7/27	25,9	p = 0,043
Aspergillus	5/12	41,7	1/12	8,3	
Candida	8/12	66,7	5/12	41,7	
Andere	1/3	33,3	1/3	33,3	
Keine Durchbruchinfektionen (DI)	527	94,8	515	95,5	
DI Aspergillus spp.	10		9		
DI Candida spp.	16		15		
DI Andere	4		1		
Überleben nach 7 Tagen	519	92,6	488	89,2	p = 0,051
Todesfälle Basisinfektion	3/27	11,1	12/27	44,4	p < 0,01
Todesfälle DI	10/29	34,5	10/24	41,7	p = 0,59
Therapieabbruch	499	89,7	461	85,5	p = 0,034
Entfieberung	229	41,2	223	41,4	
Verträglichkeit					
Nephrotoxizität		2,6		11,5	p < 0,001
Reaktionen an der Infusionsstelle		35,1		51,6	p < 0,001
Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen		54,4		69,3	p < 0,001
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen		5,0		8,0	p = 0,037

„Baseline“- und Durchbruchinfektionen auf die Therapie. In der *MITT-Gruppe* (Modified-intention-to-treat-Gruppe) wurden alle Patienten analysiert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mindestens *eine* Dosis des Antimykotikums erhielten. Als *auswertbare Patienten* wurden Patienten eingeordnet, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mindestens *vier Tage* mit einem Antimykotikum behandelt worden waren.

Randomisiert erhielten die Patienten Caspofungin 50 mg/Tag (70 mg an Tag 1) oder liposomales Amphotericin B 3 mg/kg Körpergewicht täglich. Die Therapie sollte 72 Stunden länger als die Phase der Neutropenie dauern. Bei Patienten, bei denen während der Studie eine dokumentierte Pilzinfektion auftrat, dauerte die Therapie mindestens 14 Tage und mindestens 7 Tage bis nach der Phase der Neutropenie und den Zeichen und Symptomen der Infektion. Maximal waren 90 Tage Behandlung erlaubt. Außerdem war erlaubt, die Caspofungin-Dosis auf bis zu 70 mg/Tag und die Amphotericin-B-Dosis auf bis zu 5 mg/kg/Tag zu erhöhen.

In 116 Zentren in 26 Ländern wurden in 32 Monaten 1 123 Patienten gescreent, in die Studie wurden 1 111 Patienten aufgenommen. 358 wurden vom BAC wegen einer Infektion beurteilt. Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar (Tab. 1). Wie Tabelle 2 zeigt, war Caspofungin im primären Endpunkt dem liposomalen Amphotericin B *nicht unterlegen*, bei zwei der fünf Einzelendpunkte war Caspofungin *signifikant besser* als die Vergleichstherapie. In allen *Verträglichkeitsendpunkten* war Caspofungin ebenfalls *signifikant besser* als liposomales Amphotericin B. Unter Caspofungin kam es im Vergleich zu Amphotericin B *signifikant weniger* zu:

- Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen (p < 0,001)
- Therapieabbrüchen wegen Arzneimittel-Nebenwirkungen (p = 0,015)
- Arzneimittel-bedingten Laborwert-Veränderungen (p < 0,01)
- Therapieabbrüchen wegen Laborwert-Veränderungen (p = 0,01)

Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen sowie Hypokaliämie waren in der Caspofungin-Gruppe seltener, ferner kam es weniger häufig zum Anstieg der Werte der alkalischen Phosphatase und von Creatinin im Serum als in der Amphotericin-B-Gruppe.

Diese Daten zeigen also, dass Caspofungin bei dieser Gruppe von Patienten mindestens gleich gut wirksam und signifikant besser verträglich ist als liposomales Amphotericin B [30].

Quelle

Walsh T, Sable C, dePauw B, Rex J, et al. Trial of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of patients with persistent febrile neutropenia. 43. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 16. September 2003.

sh

Multiresistente HIV-Infektion

Kein Vorteil durch strukturierte Therapieunterbrechung

Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion profitierten nicht von einer strukturierten Unterbrechung der antiretroviralen Therapie. Weder ergaben sich immunologische oder virologische Vorteile, noch verbesserte sich die Lebensqualität. Die Behandlungspause führte vielmehr zu gefährlichen Krankheitsprogressionen, die zum Abbruch der Studie zwangen.

In einer großen randomisierten klinischen Studie wurde die Wirkung der strukturierten Therapieunterbrechung bei Infektionen mit multiresistenten HIV-Viren untersucht. Patienten mit einer Vielfachresistenz und HIV-Konzentrationen über 5000 Kopien pro Milliliter Plasma erhielten entweder eine viermonatige Behandlungsunterbrechung gefolgt von einem neuen optimierten Therapieregime oder aber eine sofortige Änderung der Behandlung. Bereits kurz nach dem Beginn der Studie im Juni 2002 wurde diese wieder abgebrochen,

denn die strukturierten Therapiepausen schädigten den Patienten erheblich, sodass der Fortgang der Untersuchung nicht zu verantworten war.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,6 Monaten waren 22 von 138 Patienten der Gruppe mit Therapiepause entweder gestorben oder die Erkrankung war fortgeschritten, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 12 von 132 Patienten zutraf (p = 0,01). Zwar waren in beiden Gruppen jeweils acht Todesfälle zu verzeichnen, doch wiesen die Therapieunterbrecher im Ver-

gleich zur Kontrollgruppe während der Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten geringere CD4-Zellzahlen auf. Auch die mittlere Viruskonzentration (HIV-RNS-Wert) war in der Gruppe mit strukturierter Therapieunterbrechung während der ersten vier Monate höher (p < 0,001), später allerdings nicht mehr signifikant unterschiedlich. In Bezug auf die Lebensqualität ähnelten sich die Ergebnisse beider Gruppen.

Zusammenfassend führte die strukturierte Therapieunterbrechung bei Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion zu einer schnelleren Krankheitsprogression. Ein immunologischer und virologischer Nutzen sowie eine Zunahme der Lebensqualität blieben aus.

Demnach scheinen Therapiepausen nicht geeignet zu sein, resistente Viren zu eliminieren. Es ist möglicherweise zu erwarten, dass ihr Genom in die Zellen integriert ist und es nicht wenige Wochen oder Monate, sondern Jahre dauert, bis die Hälfte der Viren nicht mehr existiert.

Auch zwei weitere randomisierte Studien können strukturierte Therapiepausen nicht rechtfertigen. In diesen beiden Studien (Retrogen- und GIGHAART-Studie) waren allerdings nur die Surrogatparameter CD4-Zellen und Viruskonzentration untersucht worden (Tab. 1). Der Aussagewert der vorliegenden Studie mit den Endpunkten Tod und Krankheitsprogression ist daher höher zu bewerten.

Quellen

Lawrence J, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. N Engl J Med 2003;349:837-46.

Hirschel B. Beware of drug holidays before HIV salvage therapy N Engl J Med 2003;349: 827-8.

Dr. med. Julia Hofmann, Grafing

Tab. 1. Schlüsseldaten dreier Studien zur Therapieunterbrechung vor Beginn der Salvage-Therapie*

Variable	Diese Studie (n = 270)	Retrogen-Studie (n = 46)	GIGHAART-Studie (n = 68)
Mediane CD4-Zellzahl zu Studienbeginn [Anzahl/mm ³]	144	339	27
Dauer der Therapieunterbrechung [Wochen]	16	12	8
Mittlere Medikamentenanzahl des Salvage-Regimes	3,6	5,0	7,3
Mittlere Änderung der Virusmenge in der 12. Woche [log Kopien/ml]			
– Kontrollgruppe	-0,86	-1,63	-0,37 ⁺
– Gruppe mit Therapieunterbrechung	-0,78 ^{**}	-1,50	-1,91 ⁺
Mittlere Änderung der CD4-Zellzahlen zur 48. Woche [Anzahl/mm ³]			
– Kontrollgruppe	42	61	7 ⁺
– Gruppe mit Therapieunterbrechung	14 ^{**}	20	69 ⁺

* Daten der Retrogen-Studie (J Inf Dis) und der GIGHAART-Studie sind in Druck
 ** Der Wert wurde drei Monate nach Beginn der Salvage-Therapie ermittelt
 + Der mittlere Wert ist angegeben
 ** Der Wert wurde zwölf Monate nach Beginn der Salvage-Therapie ermittelt

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Orale Thrombin-Hemmer

Ximelagatran zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt

Der orale Thrombin-Hemmer Ximelagatran ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure wirksamer bei der Verhinderung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in den ersten sechs Monaten nach Herzinfarkt als Acetylsalicylsäure allein. Dies ergab die ESTEEM-Studie (Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage).

Bei Patienten mit Herzinfarkt können weitere kardiovaskuläre Ereignisse durch eine Langzeit-Antikoagulation verhindert werden. Hierfür stehen derzeit in erster Linie Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung, deren Anwendung aber regelmäßig und sorgfältig überwacht werden muss und die aufgrund potentieller Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und mit Nahrungsmitteln relativ kompliziert zu handhaben sind.

Ximelagatran ist ein neu entwickelter oraler Thrombin-Hemmer, der sich in klinischer Prüfung zur Behandlung verschiedener thromboembolischer Ereignisse befindet (siehe auch Arzneimitteltherapie 2003;21:130-3). Ximelagatran kann in fester Dosierung und mit vorhersagbarer Wirkung verabreicht werden. Ximelagatran wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und zum wirksamen Metaboliten Melagatran biotransformiert. Melagatran wird nicht metabolisiert und nicht an Plasmaproteine gebunden.

In der ESTEEM-Studie wurde nun erstmals ein oraler Thrombin-Hemmer in der Langzeitbehandlung einer Hochrisikopopulation untersucht, nämlich bei Patienten nach Herzinfarkt. Die Phase-II-Studie wurde multizentrisch, randomisiert, Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt. In die Studie wurden 1 883 Patienten aufgenommen, die innerhalb der letzten 14 Tage einen Herzinfarkt erlitten hatten. Sie mussten zudem mindestens einen weiteren Risi-

kofaktor aufweisen wie Alter über 65 Jahre, Diabetes mellitus, vorhergegangener Herzinfarkt, Mehrgefäßerkrankung, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Auswurfraction unter 40 %. Ausgeschlossen waren Patienten, die sich in den letzten vier Monaten einer Koronarintervention unterzogen hatten oder bei denen ein solcher Eingriff geplant war. Nicht aufgenommen wurden ferner Patienten, die aus anderen Gründen mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden mussten, die ständig einen systolischen Blutdruck über 180 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck über

100 mmHg hatten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen oder hohen Leberenzymwerten. Der primäre Endpunkt umfasste die Kombination aus Tod, Herzinfarkt und schwerer rezidivierender Ischämie. Weitere Endpunkte waren Schlaganfall, schwerwiegende Blutungen, Revaskularisierungsmaßnahmen und erneute Hospitalisierung. Erfasst wurden ferner Nebenwirkungen. Die Patienten wurden randomisiert mit einer von vier Dosen oralem Ximelagatran (24 mg, 36 mg, 48 mg oder 60 mg) zweimal täglich oder Plazebo über sechs Monate behandelt.

Die demographischen Daten der Patienten in den fünf Gruppen waren vergleichbar. Etwa 68 % waren Männer, das Durchschnittsalter lag mit 68 Jahren relativ hoch, was auf die Definition des Risikofaktors Alter über 65 Jahre zurückzuführen ist. 56 % litten an Bluthochdruck, 22 % waren Diabetiker. Im Mittel dauerte es sechs Tage, bis die Patienten nach dem Koronareignis in eine der Gruppen randomisiert wurden. 99 % der Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, 90 % erhielten Heparin.

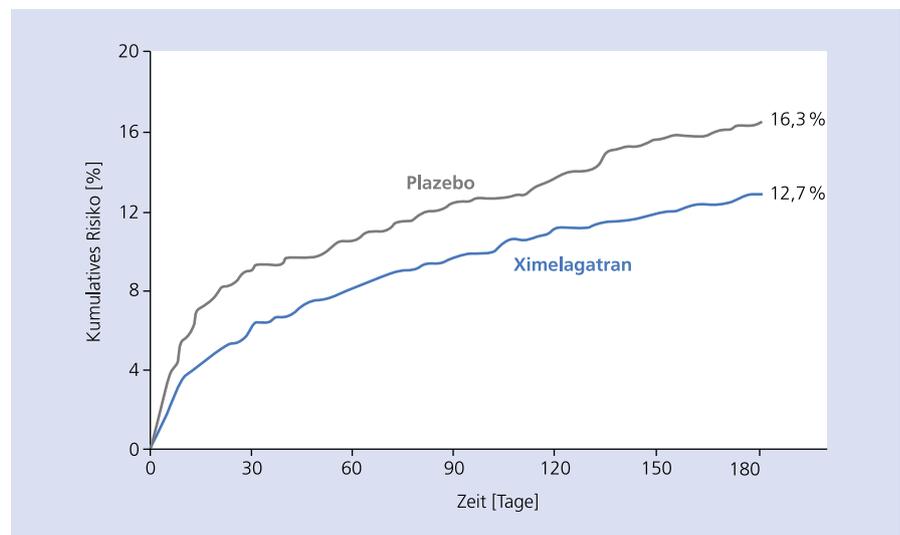


Abb. 1. Intention-to-treat-Analyse des primären Endpunkts (Tod/nicht-tödlicher Herzinfarkt/schwere rezidivierende Ischämie) in der ESTEEM-Studie. In der Ximelagatran-Gruppe sind die Patienten aller vier Dosisgruppen berücksichtigt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Das Risiko für den primären Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und schwerer rezidivierender Ischämie wurde durch die Behandlung mit oralem Ximelagatran zusammen mit Acetylsalicylsäure *signifikant stärker verringert* als mit Acetylsalicylsäure allein. Die Wirksamkeit unterschied sich in den verschiedenen Ximelagatran-Gruppen nicht. Nach sechs Monaten betrug das Risiko in der Ximelagatran-Gruppe 12,7 %, in der Placebo-Gruppe 16,3 % (Abb. 1). Dies bedeutet eine Senkung des relativen Risikos um 24 % ($p = 0,036$) und des absoluten Risikos um 3,6 % (NNT = 28). Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren schon früh, innerhalb der ersten 30 Tage, zu sehen und wurden über die sechsmonatige Behandlungsperiode aufrechterhalten. In einer Post-hoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass Ximelagatran das Risiko für Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall von 11,1 % auf 7,4 % verringert und damit das relative Risiko um 34 % senkt. *Schwere Blutungen* waren in allen Behandlungsgruppen gleich häufig, das

kumulierte Risiko von Blutungen war jedoch in den Ximelagatran-Gruppen höher als in der Placebo-Gruppe. Mehr Patienten der Ximelagatran-Gruppen brachen die Behandlung wegen Blutungen ab. In den Ximelagatran-Gruppen kam es signifikant häufiger zu einem Anstieg der Alanintransaminase, die Konzentrationserhöhungen wurden im Allgemeinen zwischen dem zweiten und sechsten Monat der Behandlung entdeckt. Am häufigsten traten sie zwischen Tag 60 und 120 der Therapie auf. Sie normalisierten sich in der Regel nach 60 bis 90 Tagen wieder, auch wenn die Therapie weitergeführt wurde. Da die Anstiege der Leberenzyme vor allem bei höherer Ximelagatran-Dosierung beobachtet wurden, wird für die weitere Entwicklung der Substanz eine Dosierung von 24 mg zweimal täglich empfohlen.

Die ESTEEM-Studie bewies damit das Konzept, dass orale Antikoagulanzen bei Patienten nach Herzinfarkt das Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse verringern. Dies wurde vorher schon in einer Reihe von Studien mit Vitamin-K-

Antagonisten gezeigt. Allerdings stellt sich die Frage, ob bei Thrombin-Hemmern wie Ximelagatran zwar auf eine häufige Überwachung der INR verzichtet werden kann, ob aber nicht andererseits eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktionsparameter erforderlich sein wird. In Phase-III-Studien muss sich nun dieses Konzept bewähren. Außerdem sind direkte Vergleiche mit Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten sinnvoll, um den Stellenwert dieser neuen Substanzgruppe besser festlegen zu können.

Quellen

- Wallentin LC. Efficacy and safety of long term treatment with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in combination with acetylsalicylic acid in patients after acute myocardial infarction (ESTEEM). ESC-Kongress 2003, Wien, 1. September 2003.
- Verheugt FWA, Diskutant, ESC-Kongress 2003, Wien, 1. September 2003.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.

sh

Therapiehinweise

Selektive Estrogen-Rezeptormodulatoren

Raloxifen statt Estrogene

Bis vor einigen Jahren galt die Estrogen-Substitution als etabliertes Konzept für die Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose. Wegen des erhöhten Brustkrebsrisikos sollten heute für die Osteoporose-Prophylaxe bevorzugt andere Substanzen eingesetzt werden, zum Beispiel der selektive Estrogen-Rezeptormodulator Raloxifen (z. B. Optruma®). Raloxifen wirkt genauso stark wie Estrogene auf die Knochendichte, jedoch ohne proliferationsfördernde Wirkungen an Brust und Uterus.

Osteoporose ist eine systemische Knochenkrankung mit verminderter Knochenmasse, gestörter Mikroarchitektur und vermehrter Knochenbrüchigkeit. In den Leitlinien der Weltgesundheitsor-

ganisation (WHO) zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose wird als vorrangiges Behandlungsziel die Verhinderung von Frakturen festgelegt. Eine Behandlungsbedürftigkeit der Osteo-

porose wird dann gesehen, wenn der aktuelle Messwert bei der Densitometrie bei einem Patienten 2,5 oder mehr Standardabweichungen unter dem Vergleichswert einer gesunden jungen Vergleichsgruppe liegt, und zwar auch dann, wenn noch keine Fraktur aufgetreten ist.

Für den therapeutischen Effekt ist jedoch nicht allein die Zunahme des Knochenmineralgehalts entscheidend, sondern auch die Wiederherstellung der Mikroarchitektur. Wichtig für die Knochenstabilität sind neben dem Verhältnis Knochenvolumen zu Knochengewebe auch Anzahl, Dicke, Abstand und Vernetzung der Trabekel sowie Porosität

des Gesamtknochens. Eine Indikation für eine Osteoporose-Therapie besteht bereits vor dem ersten Knochenbruch bei postmenopausalen Patientinnen mit einem *sehr niedrigen Körpergewicht* und einer *erhöhten Sturzneigung* in Verbindung mit einer *niedrigen Knochen-dichte*.

Bisphosphonate hemmen die Knochen abbauenden Osteoklasten, indem sie intrazelluläre Stoffwechselwege in ihrer Aktivität bremsen und eine vorzeitige Apoptose dieser Zellen bewirken. Der Knochenabbau wird gehemmt und die Knochenarchitektur geschützt. Die Knochenmasse nimmt zunächst rasch, später langsamer zu und die Knochenfestigkeit wird aufgrund des Erhalts der Mikroarchitektur erhöht. Die Hemmung der Osteoklasten bewirkt auch eine Reduktion der Aktivität der Knochen aufbauenden Osteoblasten. Somit wird der Knochenumbau gehemmt, was wiederum wegen der ungenügenden Reparatur von Ermüdungsfrakturen und der Übermineralisierung der Knochensubstanz zu einer Verschlechterung der *Knochenqualität* führen kann.

Bis vor einigen Jahren gehörten Estrogene (evtl. in Kombination mit Gestagenen) zum Standard der Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose. Da durch eine Hormontherapie das Risiko für Mammakarzinom signifikant steigt, wird heute eine Hormontherapie zur Osteoporose-Prophylaxe nicht mehr empfohlen und auf andere medikamentöse Optionen verwiesen.

Eine Möglichkeit ist der selektive Estrogen-Rezeptormodulator (SERM) Raloxifen. Diese Substanz ist kein Hormon, wirkt aber in einigen Geweben, insbesondere am Knochen wie ein *Estrogen-Agonist*, in anderen Organen wie Mamma und Uterus dagegen wie ein *Estrogen-Antagonist*. So kommt es am Knochengewebe durch eine Stimulation der Estrogen-Rezeptoren zu einer Hemmung der Bildung von Interleu-

kin 6, gleichzeitig zu einer vermehrten Bildung von Osteoprotegerin und TGF- β (transformierendem Wachstumsfaktor). Dadurch werden Osteoklasten-Aktivität und Knochenabbau gehemmt bei gleichzeitig anaboler Wirkung. Die anti-resorptive Wirkung führt zu einer Stabilisierung der Knochenarchitektur und die Knochenmasse nimmt zu. Die Reparatur von Mikrofrakturen bleibt im Unterschied zur Therapie mit Bisphosphonaten bestehen und auch die Kristallstruktur und der Mineralisierungsgrad und somit die Elastizität der Knochensubstanz bleiben im physiologischen Bereich.

In der MORE-Studie konnte gezeigt werden, dass Raloxifen das Risiko für Wirbelfrakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose ohne prävalente Frakturen und mit bereits vorhandenen Frakturen signifikant senkt. Unter 60 mg Raloxifen wurde das Risiko für Wirbelbrüche im Vergleich zu Placebo um 50 % reduziert, wenn keine prävalente Frakturen vorlagen, und um 30 % bei bereits vorhandenen Frakturen. Die Wirbelkörperfrakturen sanken innerhalb des ersten Jahrs um 66 %. Auch im vierten Behandlungsjahr war der Therapieeffekt so ausgeprägt wie in den ersten drei Jahren.

Da Raloxifen an der Brust und am Uterus antiestrogen wirkt, hat es keine proliferationsfördernden Wirkungen. So fand sich in der MORE-Studie unter Raloxifen eine signifikante Abnahme invasiver Estrogen-Rezeptor-positiver Mammakarzinome um 90 %. Wegen der antiestrogenen Wirkung können unter Raloxifen vermehrt Hitzewallungen und Wadenkrämpfe auftreten.

Quelle

Priv.-Doz. Stephan H. Scharla, Pressegespräch „Gut gerüstet: Osteoporose eine Frage der Mikroarchitektur“, Bernried, 14. August 2003, veranstaltet von der Firma Merckle.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-42

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1. 10. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 43,20, sFr 69,10. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 28,80, sFr 46,10. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen