

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2005

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Haben Sie die Grippe im Griff? 309

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Helmut Reichel, Villingen-Schwenningen

Cinacalcet bei sekundärem Hyperparathyreoidismus 310

Annemarie Musch und Susanne Heinzl, Stuttgart

**Exenatid – Inkretin-Mimetikum zur Behandlung
des Diabetes mellitus Typ 2** 315

Richard Fux, Klaus Mörike, Tübingen, Udo-Frank Gundel,
Reutlingen, Rüdiger Hartmann, Münsingen, und
Christoph H. Gleiter, Tübingen

Ezetimib und Myopathie 319

Zwei Fallberichte und aktueller Stand des Wissens

Übersicht

Robert H.G. Schwinger und Jochen Müller-Ehmsen, Köln

**AT₁-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie der
chronischen Herzinsuffizienz** 322

Referiert & kommentiert

Klinische Studien 329

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie: Symptomatische Behandlung mit Pregabalin
Diabetes mellitus Typ 2: Frühe Insulin-Gabe verbessert Stoffwechseleinstellung
Kardiovaskuläre Ereignisse: Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur
Primärprävention bei Frauen
Nicht-diabetische chronische Nierenerkrankung: Felodipin verstärkt Wirksamkeit von
ACE-Hemmern nicht

Aus Forschung & Entwicklung 333

Hyperlipoproteinämie: Höhere HDL-Cholesterol-Spiegel durch Hemmung des
Cholesteryl-Ester-Transferproteins
Direkte Thrombin-Inhibitoren: Pharmakokinetik von Dabigatran etexilat

Therapiehinweise

335

Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2: Acarbose senkt kardiovaskuläres Risiko
Diabetes mellitus: Thiazolidindione zur Prävention kardiovaskulärer Folgeerkrankungen
Ovarialkarzinom: Rezidivtherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin
Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Der Einsatz von Docetaxel

Impressum

342

Haben Sie die Grippe im Griff?

Menschen, die im Gesundheitswesen arbeiten, haben ein erhöhtes Risiko, an ansteckenden Krankheiten zu erkranken und sind zudem selbst an der Verbreitung einer Infektion häufig beteiligt. Dies gilt auch für die Grippe. Mit der Impfung steht eine weithin anerkannte und wirksame Methode zur Prävention der Erkrankung und zur Eindämmung der weiteren Ausbreitung zur Verfügung. Aber: nur ein Bruchteil der Personen, die im Gesundheitswesen arbeiten, sind auch tatsächlich geimpft.

Nach den Empfehlungen der STIKO (der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut) ist die Grippe-Impfung insbesondere anzuraten für

- Personen über 60 Jahre
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung, beispielsweise chronischen Erkrankungen, die das Risiko einer Influenza und von Komplikationen erhöhen
- Personen mit erhöhter Gefährdung, zum Beispiel medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit starkem Publikumsverkehr sowie Personen, die häufig Kontakt zu Menschen aus den Risikogruppen haben.

Bei Gesundheitsberufen ist eine 100%ige Impfquote unbedingtes Ziel.

Dies gilt besonders jetzt, da nach Meinung der WHO und von Experten das Risiko einer Grippe-Pandemie derzeit sehr hoch. Eine Influenza-Pandemie ist dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine *weltweit* ausbreitende Grippe-Epidemie durch ein *neuartiges Virus* handelt. Dieses neuartige Virus kann sich von Mensch zu Mensch verbreiten und löst schwere Erkrankungen aus.

Das erneute Auftreten einer Influenza-Pandemie ist nach Meinung der Experten nur eine Frage der Zeit. Der Pandemiefall wird dann ausgerufen, wenn das neue Virus mehrere Ausbrüche mit anhaltender Verbreitung in der Bevölkerung in min-

destens einem Staat auslöst und auf andere Länder übergreift. Es ist davon auszugehen, dass die Pandemie nicht in Deutschland beginnen wird, sondern voraussichtlich in einem asiatischen Land. Aufgrund der globalen Überwachungssysteme ermöglicht dies eine gewisse *Vorlaufzeit*.

Die Impfung mit dem derzeit verfügbaren Grippe-Impfstoff ist aus folgenden Gründen sinnvoll

- Mit großer Sicherheit gibt es Kreuzreaktivitäten der bisher bekannten Grippeviren und des neuen Virus
- Bei geimpften Personen erwartet man sich einen leichteren Krankheitsverlauf
- Verhinderung des Reassortments durch Hemmung der Grippevirus-Ausbreitung

Tritt eine Pandemie auf, dauert es einige Monate, bis ein neuer Impfstoff, der gegen das neue Virus wirksam ist, zur Verfügung steht. In diesem Fall ist aber auf jeden Fall damit zu rechnen, dass die Vorräte an normalem Grippe-Impfstoff nicht ausreichen werden. Deshalb ist rechtzeitige Vorsorge unerlässlich. Optimaler Impfzeitpunkt sind die Monate Oktober/November.

W Weil die *Pneumokokkeninfektion* eine wichtige Sekundärfolge bei einer Influenzavirus-Infektion ist, ist auch die *Pneumokokkenschutzimpfung* zu empfehlen.

Die STIKO empfiehlt eine Impfung mit Polysaccharid-Impfstoff bei Personen über 60 Jahren. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Immundefekten oder chronischen Krankheiten wird eine Impfung mit Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff bzw. mit Polysaccharid-Impfstoff empfohlen (siehe aktuelle STIKO-Empfehlungen vom Juli 2005). Auch für die Pneumokokkenimpfung gilt, dass *bei Gesundheitsberufen eine 100%ige Impfquote unbedingtes Ziel* ist.

Susanne Heinzl

Cinacalcet bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

Helmut Reichel, Villingen-Schwenningen

Mit Cinacalcet steht seit kurzem ein neues Medikament für die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischen Dialyse-Patienten zur Verfügung. Cinacalcet senkt über die Manipulation der Aktivität des Calcium-sensitiven Rezeptors an der Nebenschilddrüsenzelle zirkulierendes Parathormon signifikant. Bemerkenswerterweise ist damit auch eine signifikante Reduktion von Ca^{2+} - und Phosphat-Serumspiegeln verbunden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Daten der letzten Jahre belegen, dass sowohl Hyperphosphatämie als auch Hyperkalzämie mit erhöhter Letalität bei Dialyse-Patienten assoziiert sind [15–17]. Wahrscheinlich ist dies mit einer Zunahme kardiovaskulärer Verkalkungen mit nachfolgend gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität und Letalität bei höherem $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt zu erklären [18].

Dies ist auch deshalb von Bedeutung, weil Vitamin-D-Derivate, die bis zur Einführung von Cinacalcet als einzige Therapie zur Suppression der Parathormon-Aktivität bei Dialyse-Patienten zur Verfügung standen, über eine Förderung der intestinalen Ca^{2+} - und Phosphat-Resorption das $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt steigern. Die Wirkung von Cinacalcet besteht unabhängig von demographischen Patientenmerkmalen, Schweregrad des sekundären Hyperparathyreoidismus und Begleittherapie. Die Ergebnisse belegen auch die Wirksamkeit von Cinacalcet als primäre Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz.

Arzneimitteltherapie 2005;23:310–4.

Ende 2004 wurde in Deutschland das Kalzimetikum Cinacalcet (Mimpara®) für die klinische Therapie zugelassen. Indikationen zum Einsatz von Cinacalcet sind die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie die Verminderung einer Hyperkalzämie bei Patienten mit Nebenschilddrüsen-Karzinom.

Bei Cinacalcet konnte in bemerkenswert kurzer Zeit biochemische Grundlagenforschung in therapeutische Fortschritte beim Patienten umgesetzt werden. 1993 publizierten Brown et al. [1] die Klonierung des Calcium-sensitiven Rezeptors (CaR) und die Aufklärung der Struktur dieses Rezeptors in den Nebenschilddrüsen. Bereits ab Ende 1993 begannen erste experimentelle Untersuchungen mit Substanzen, die die Aktivität des Calcium-sensitiven Rezeptors in den Nebenschilddrüsen manipulierten: Ein

Kalzimetikum der ersten Generation (NPS R-568) wurde in experimentellen und klinischen Studien getestet. Diese Substanz wurde später wegen der niedrigen Bioverfügbarkeit und relativ hoher intra- und interindividueller pharmakokinetischer Variabilität klinisch nicht weiterentwickelt. Ab 1998 wurde ein Kalzimetikum der zweiten Generation geprüft – AMG 073, INN Cinacalcet. Die Phase III der klinischen Prüfung begann ab Dezember 2001, im März 2004 wurde Cinacalcet zur medikamentösen Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus in den USA zugelassen, und im Herbst 2004 erfolgte die Zulassung von Cinacalcet in der Europäischen Union.

Pharmakodynamik

Cinacalcet ist ein so genannter *allosterischer Aktivator* des Calcium-sensitiven Rezeptors. Das Medikament bin-

det an die extrazelluläre Domäne dieses Rezeptors außerhalb der Calcium-Bindungsstelle. Wahrscheinlich wird die Sensitivität des Calcium-sensitiven Rezeptors gegenüber extrazellulären Calciumionen durch eine Änderung der dreidimensionalen Struktur erhöht [2]. Dies bedeutet, dass der Calcium-sensitive Rezeptor bei gegebener extrazellulärer Calciumionen-Konzentration in Anwesenheit von Cinacalcet stärker aktiviert wird und konsekutiv die *Parathormon-Freisetzung* stärker supprimiert ist. Damit ist Cinacalcet für die Therapie des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus geeignet. Diese Erkrankung, die den Großteil der chronischen Dialyse-Patienten betrifft, ist pathogenetisch mit einer Überproduktion von

Prof. Dr. med. Helmut Reichel, Nephrologisches Zentrum, Schramberger Str. 28, 78054 Villingen-Schwenningen, E-Mail: helmut.reichel@dialyse-schwenningen.de

Parathormon und überhöhten Parathormon-Plasmaspiegeln assoziiert. Der Calcium-sensitive Rezeptor spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus. Über den Calcium-sensitiven Rezeptor wird die Parathormon-Sekretion in der kurzfristigen Regulation des Ca^{2+} -Serumspiegels moduliert.

Längerfristig werden durch die Manipulation der Aktivität des Calcium-sensitiven Rezeptors auch die *Parathormon-Synthese* (Hemmung der Parathormon-mRNS) und die *Nebenschilddrüsen-Proliferation*, die bei chronischer Urämie entscheidend an der Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus beteiligt ist, gehemmt. Weitere Faktoren in der Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus sind der Mangel an renal gebildetem Calcitriol (1,25-Dihydroxycoleciferol), die Hyperphosphatämie aufgrund verminderter renaler Phosphat-Elimination sowie die Tendenz zur negativen Calcium-Bilanz und – zumindest in frühen Stadien der chronischen Urämie – die Tendenz zur Hypokalzämie [3].

Durch Modulation der Aktivität des Calcium-sensitiven Rezeptors greift Cinacalcet auf verschiedenen Ebenen in die Regulation der Parathormon-Freisetzung ein:

- Hemmung der Parathormon-Sekretion,
- Hemmung der Parathormon-Synthese und
- Hemmung der Nebenschilddrüsen-Proliferation.

Pharmakokinetik

Cinacalcet wird gut und zuverlässig resorbiert. Die Einnahme mit Mahlzeiten wird empfohlen. Dann ist von einer Bioverfügbarkeit von über 80% auszugehen. Die Substanz wird fast vollständig an Proteine gebunden. Die Metabolisierung erfolgt durch Cytochrom-P450-abhängige mikrosomale Enzyme in der Leber. Die effektive Plasma-Halbwertszeit beträgt 30 bis 40 Stunden. Es ist von einem raschen Wirkungseintritt von Cinacalcet auszugehen. Das Ausmaß der Parathormon-Senkung ist dosis-

Tab. 1. Phase-III-Studien mit Cinacalcet – Daten zu Studienbeginn [nach 9]

Demographische Daten	Kontrolle (n=471)	Cinacalcet (n=665)
iPTH-Plasmaspiegel [pg/ml]	564 (411; 785)	596 (428; 863)
Ca^{2+} -Serumspiegel [mg/dl]	9,8 (9,4; 10,5)	9,9 (9,3; 10,4)
Phosphat-Serumspiegel [mg/dl]	6,2 (5,1; 7,1)	6,0 (5,1; 7,1)
Dauer der Dialyse-Behandlung [Monate], Mittelwert \pm Standardabweichung	72 \pm 68	72 \pm 36
Gebrauch von Phosphatbindern [n (%)]	438 (93)	617 (93)
Gebrauch von Vitamin-D-Derivaten [n (%)]	318 (68)	437 (66)

Angegeben ist der Median (25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile) für iPTH-Plasmaspiegel, Ca^{2+} - und Phosphat-Serumspiegel; Umrechnungsfaktoren: Parathormon von pg/ml in pmol/l, Multiplikation mit 0,1053; Ca^{2+} -Serumspiegel von mg/dl in mmol/l, Multiplikation mit 0,2495; Phosphat-Serumspiegel von mg/dl in mmol/l, Multiplikation mit 0,3229.

abhängig, wobei die Maximalwirkung etwa 2 bis 6 Stunden nach oraler Aufnahme zu erwarten ist. Bei sekundärem Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz wird die einmal tägliche Einnahme empfohlen.

Klinische Daten bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

Cinacalcet wurde in drei großen, vom Aufbau her weitgehend vergleichbaren Phase-III-Studien bei über 1 100 Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten geprüft [4–7].

Hauptauswahl-Kriterien für den Einschluss der chronischen Hämodialyse-Patienten (Erwachsenen) in die Studien waren:

- Plasmaspiegel für intaktes Parathormon (iPTH) ≥ 300 pg/ml (31,6 pmol/l)
- Ca^{2+} -Serumspiegel $\geq 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l)
- Stabile Dosierung von Vitamin-D-Derivaten und von Phosphatbindern, sofern verordnet

Primärer Endpunkt der Studien war der Prozentsatz der Patienten mit einem durchschnittlichen iPTH-Plasmaspiegel im Beobachtungszeitraum ≤ 250 pg/ml (26,3 pmol/l). Sekundäre Studienendpunkte waren der Prozentsatz der Patienten mit einer $>30\%$ igen Abnahme des iPTH-Plasmaspiegels und die prozentuale Änderung des Calcium-Phosphat-Produkts ($\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt).

Der Studienaufbau war in allen Untersuchungen vergleichbar. Während einer 12-wöchigen Titrationsphase wurde die Cinacalcet-Dosis anhand des iPTH-

Plasmaspiegel-Verlaufs titriert. In den Wochen 13 bis 26 wurde die Wirkung der Substanz beurteilt. Alle Studien wurden randomisiert, Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt.

Demographische Daten und Ausgangscharakteristika der Patienten sind in **Tabelle 1** dargestellt [9]. Aus **Tabelle 1** geht hervor, dass es sich um Langzeit-Dialyse-Patienten und um Patienten mit ausgeprägtem und fortgeschrittenem sekundärem Hyperparathyreoidismus handelte (durchschnittliche iPTH-Werte zu Studienbeginn um 600 pg/ml). Der Phosphatbinder-Gebrauch lag in beiden Gruppen bei etwa 90%. Etwa zwei Drittel aller Patienten erhielten wegen des Hyperparathyreoidismus Vitamin-D-Derivate. Die Therapie mit diesen Vitamin-D-Derivaten wurde während der Studie bei fast allen Patienten aufgrund des Studien-Algorithmus unverändert fortgeführt.

Der Verlauf der iPTH-Plasmaspiegel in beiden Gruppen während der 26-wöchigen Studie ist in **Abbildung 1** dargestellt [8]. Es handelt sich um Daten einer Phase-III-Studie aus Europa und Australien, die deshalb von besonderem Interesse ist, weil an dieser Studie viele Dialyse-Patienten aus deutschen Zentren teilnahmen.

In der Kontroll-Gruppe (Plazebo) blieb der iPTH-Plasmaspiegel während der Studienphase im Wesentlichen unverändert, obwohl etwa zwei Drittel aller Patienten weiterhin Vitamin-D-Derivate in gleichbleibender Dosis erhielten. In der Cinacalcet-Gruppe war während der Dosistitrationsphase ein deutlicher Abfall der mittleren iPTH-Werte zu ver-

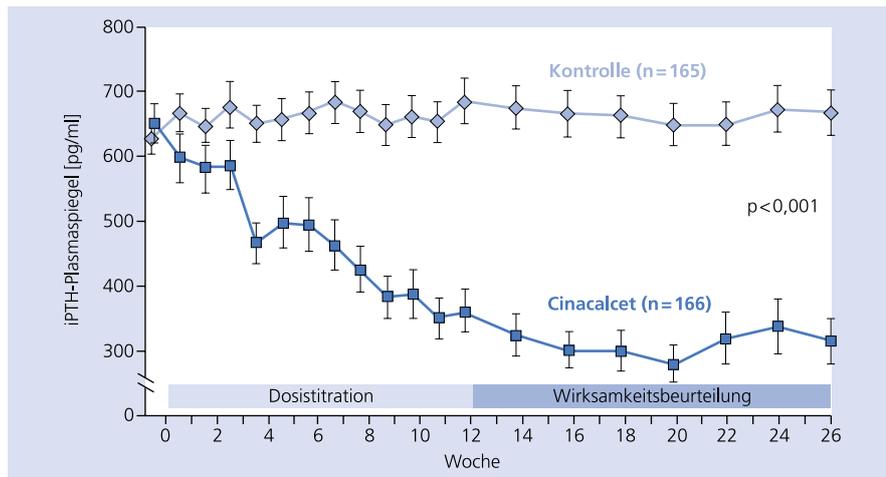


Abb. 1. Wirkung von Cinacalcet auf iPTH-Plasmaspiegel in der europäisch/australischen Phase-III-Studie (Mittelwert und Standardabweichung) [8]

zeichnen. In der Wirksamkeitsbeurteilungsphase (Wochen 13 bis 26) blieben die iPTH-Werte dann im Vergleich zum Ausgangswert stabil erniedrigt. Den primären Endpunkt erreichten in der europäisch/australischen Phase-III-Studie 46% der Cinacalcet-Patienten und 7% der Kontroll-Patienten. Hierbei handelt es sich um die Durchschnittswerte aller während der Wirksamkeitsbeurteilungsphase erhobenen Daten. Den sekundären Endpunkt (Anteil von Patienten mit einer Abnahme der iPTH-Plasmaspiegel $\geq 30\%$) erreichten 68% aller Cinacalcet-Patienten und 12% aller Kontroll-Patienten ($p < 0,001$). Das $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt fiel während der Dosistitratonsphase unter Therapie

mit Cinacalcet signifikant und verblieb während der Wirksamkeitsbeurteilungsphase auf dem niedrigen Niveau. In **Abbildung 2** ist dargestellt, dass der Abfall des $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkts auf eine Reduktion sowohl des Ca^{2+} - als auch des Phosphat-Serumspiegels zurückzuführen war. Das $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt lag während der Therapie mit Cinacalcet durchschnittlich 17% niedriger als in der Placebo-Gruppe. Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass Cinacalcet zu einer hochsignifikanten Reduktion des Parathormon-Plasmaspiegels führt, wobei bemerkenswerterweise, und im Gegensatz zu bisher verfügbaren Therapien, gleichzeitig Ca^{2+} - und Phosphat-Serumspiegel gesenkt wurden. Zu beachten ist hierbei, dass die Placebo-Gruppe neben der Phosphatbinder-Therapie zu etwa zwei Drittel Vitamin-D-Derivate erhielt. Die Veränderungen der iPTH-Plasmaspiegel sowie der Ca^{2+} - und Phosphat-Serumspiegel in der Cinacalcet-Gruppe sind daher vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Patienten der Placebo-Gruppe nach dem bisher verfügbaren festen Therapiestandard weiter behandelt worden waren.

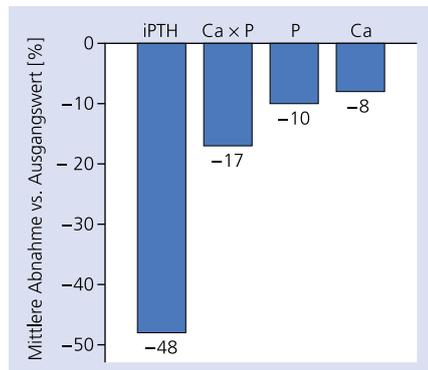


Abb. 2. Metabolische Endpunkte in der europäisch/australischen Phase-III-Cinacalcet-Studie [8]

iPTH (Plasmaspiegel intakten Parathormons), $\text{Ca} \times \text{P}$ (Calcium-Phosphat-Produkt), P (Phosphat-Serumspiegel), Ca (Ca^{2+} -Serumspiegel). Die Daten stellen die Mittelwerte aller während der 14-wöchigen Wirksamkeitsbeurteilungs-Phase durchgeführten Bestimmungen dar.

Subgruppenanalysen

Weiterhin wurde geprüft, ob Cinacalcet eventuell in Subgruppen der geprüften Patientenpopulation unterschiedlich wirksam ist. In einer ausführlichen Analyse konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Cinacalcet im Ver-

gleich zu Placebo unabhängig von demographischen Merkmalen war (Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung, definiert als die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen iPTH-Plasmaspiegel ≤ 250 pg/ml zu erreichen). Die Wirkung von Cinacalcet im Vergleich zu Placebo war ebenfalls unabhängig von folgenden Faktoren [6]:

- Dauer der chronischen Dialysebehandlung
- iPTH-Plasmaspiegel zu Beginn der Studie, unterteilt nach iPTH-Subgruppen 300–500 pg/ml, 501–800 pg/ml, > 800 pg/ml
- Ca^{2+} -Serumspiegel zu Beginn der Studie, unterteilt nach $\leq 10,2$ mg/dl (2,55 mmol/l) und $> 10,2$ mg/dl (2,55 mmol/l)
- Phosphat-Serumspiegel zu Beginn der Studie, unterteilt nach $\leq 6,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) und $> 6,0$ mg/dl (2,0 mmol/l)
- $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt zu Beginn der Studie, unterteilt nach ≤ 60 mg^2/dl^2 und > 60 mg^2/dl^2
- Diagnose eines Diabetes mellitus
- Gleichzeitige Verabreichung von Vitamin-D-Derivaten

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass Cinacalcet über das ganze Spektrum des Hyperparathyreoidismus, unabhängig von einer gleichzeitigen Therapie mit Vitamin-D-Derivaten sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Vitamin-D-Derivaten und unabhängig von demographischen oder Krankheitsmerkmalen wirksam ist. Cinacalcet ist sowohl bei Hämodialyse- als auch bei Peritonealdialyse-Patienten geprüft [7].

Klinische Endpunkte

In der Post-hoc-Analyse nach einem Jahr Beobachtungszeit (Phase-III-Studien) wurden im Vergleich zur Standardtherapie (Phosphatbinder und Vitamin-D-Derivate, soweit verordnet), die Situation unter Cinacalcet und Standardtherapie geprüft [10]. In die Analyse eingeschlossen wurden 697 Patienten, die Cinacalcet und Standardtherapie (Phosphatbinder und Vitamin-D-Deri-

Tab. 2. Zielwertvorgaben der K/DOQI-Guidelines für iPTH-Plasmaspiegel, Ca x P-Produkt, Phosphat- und Ca²⁺-Serumspiegel bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [11]

Parameter	Zielbereich
iPTH-Plasmaspiegel	150–300 pg/ml [15,8–31,6 pmol/l]
Ca x P-Produkt	<55 mg ² /dl ² [$<4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$]
Phosphat-Serumspiegel	3,5–5,5 mg/dl [1,13–1,78 mmol/l]
Ca ²⁺ -Serumspiegel, „korrigiert“*	8,4–9,5 mg/dl [2,10–2,37 mmol/l]

* Korrigiert auf Albumin-Serumspiegel 4 g/dl; korrigierter Ca²⁺-Serumspiegel (mg/dl) = gemessener Ca²⁺-Serumspiegel (mg/dl) – Albumin-Serumspiegel (g/dl) + 4,0, wenn Albumin-Serumspiegel < 4 g/dl

vate, soweit verordnet) erhielten, sowie 407 Patienten, die Standardtherapie erhielten. Nach einem Jahr war eine hochsignifikante Abnahme der erforderlichen Parathyreoidektomien in der Cinacalcet-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie um 93 % (0,3 vs. 4,1 pro 100 Patientenjahre, $p < 0,009$) nachweisbar. In der Cinacalcet-Gruppe war ebenfalls eine signifikante Reduktion ($p = 0,04$) der Häufigkeit von Knochenfrakturen im Vergleich zur Standardtherapie um 54 % (3,2 vs. 6,9 pro 100 Patientenjahre) nachweisbar. Die kardiovaskuläre Hospitalisationshäufigkeit war in der Cinacalcet-Gruppe ebenfalls signifikant erniedrigt (15,0 vs. 19,7 pro 100 Patientenjahre, $p < 0,01$). Um die Wirkung von Cinacalcet in den genannten klinischen Endpunkten besser beurteilen zu können, sind sicherlich noch längere Beobachtungszeiten erforderlich.

Zielbereiche in der Therapie des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus

Im Herbst 2003 wurden die K/DOQI-Leitlinien („Kidney disease outcomes quality initiative“) zum Mineral- und Knochenstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz publiziert [11]. Zielbereiche für Ca²⁺- und Phosphat-Serumspiegel und iPTH-Plasmaspiegel, mit denen die nach derzeitigem Wissensstand mutmaßlich beste Patientenprognose assoziiert ist, wurden definiert (Tab. 2). Das Nichterreichen dieser K/DOQI-Zielbereiche ist mit einer höheren Letalität bei chronischen Dialyse-Patienten assoziiert [12]. In einer Analyse bei allen Patienten der Phase-III-Studien hatten bei Studienabschluss nur 6 % aller

Patienten unter Standardtherapie (Vitamin-D-Derivate und Phosphatbinder, soweit verordnet) die Zielbereiche für iPTH-Werte und Ca x P-Produkt erreicht. Bei den Patienten, die Cinacalcet und Standardtherapie erhielten, erreichten 41 % der Patienten beide Zielbereiche ($p < 0,001$) [9]. Erwartungsgemäß konnten Moe et al. [9] auch zeigen, dass das Erreichen von *Parathormon-Zielbereichen* umso schwieriger war, je höher die iPTH-Ausgangswerte lagen. Dies ist ein weiteres Argument dafür, bereits früher im Verlauf des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus therapeutisch zu intervenieren, um weit fortgeschrittene Stadien der Erkrankung zu vermeiden.

Praktische Gesichtspunkte

Zugelassene Anwendungsgebiete von Cinacalcet in Deutschland sind

- die Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und
- die Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit Nebenschilddrüsen-Karzinom.

Die empfohlene Anfangsdosis für Cinacalcet bei der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten ist 30 mg einmal täglich. Es wird empfohlen, eine Hochtitration der Dosis in 30-mg-Schritten in mehrwöchigen Abständen in Abhängigkeit vom iPTH-Plasmaspiegel-Verlauf vorzunehmen. Die empfohlene Maximaldosis ist 180 mg, da bei einer Dosissteigerung über 180 mg hinaus keine weitere zusätzliche Senkung

des iPTH-Plasmaspiegels festgestellt wurde.

Während der Titrationsphase von Cinacalcet werden bei Dialysepatienten monatliche Parathormon-Messungen empfohlen. Während der Erhaltungsphase werden 2- bis 3-monatliche Parathormon-Messungen empfohlen. Häufige (1- bis 2-wöchentliche) Kontrollen des Ca²⁺-Serumspiegels sind während der Titrationsphase erforderlich. Nach Neubeginn der Therapie oder Dosiserhöhung muss nach spätestens einer Woche eine Kontrolle des Ca²⁺-Serumspiegels vorgenommen werden. In der Erhaltungsphase sind monatliche Kontrollen des Ca²⁺-Serumspiegels zur Therapieüberwachung anzuraten.

Für die Therapie der Hyperkalzämie bei Nebenschilddrüsen-Karzinom wird eine Anfangsdosis von 30 mg zweimal täglich empfohlen. Die Dosis kann in 30-mg-Schritten bis auf 90 mg drei- bis viermal täglich gesteigert werden.

Nebenwirkungen

In den Phase-III-Studien war die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse in der Placebo- und der Cinacalcet-Gruppe vergleichbar. Signifikant häufiger in der Cinacalcet-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe waren Übelkeit (31 % versus 19 %) sowie Erbrechen (27 % versus 15 %). Bei allen anderen häufigen unerwünschten Ereignissen (definiert als ≥ 10 % Inzidenz in der Cinacalcet-Gruppe) bestand kein Unterschied zwischen Patienten, die Placebo oder Cinacalcet erhielten. Eine genauere Analyse zeigte, dass die überwiegende Mehrzahl der Episoden mit Übelkeit und Erbrechen leicht- bis mäßiggradig ausgeprägt war und nach wenigen Tagen spontan oder nach einer Dosisreduktion sistierte.

Zu beachten ist, dass Cinacalcet (über eine Senkung des Parathormon-Plasmaspiegels) den Ca²⁺-Serumspiegel senkt. Eine Analyse der Phase-III-Studien zeigte, dass 5 % der Patienten, die Cinacalcet erhielten, eine Hypokalzämie-Episode mit Werten $< 1,9 \text{ mmol/l}$ hatten. In der Kontrollgruppe betraf dies nur < 1 % der Patienten. Umgekehrt war

die Häufigkeit von Hyperkalzämie- und/oder ausgeprägter Hyperphosphatämie-Episoden in der Kontroll-Gruppe signifikant höher als in der Cinacalcet-Gruppe.

Ausblick: Primärer Hyperparathyreoidismus

Cinacalcet ist auch für die medikamentöse Therapie des primären Hyperparathyreoidismus in der Patienten-Gruppe, bei der konservativ vorgegangen werden kann [13], geeignet.

Bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus wurde Cinacalcet in den USA in einer Dosis von 2 x 30 mg bis 2 x 50 mg pro Tag eingesetzt. Der primäre Endpunkt (Serum-Calcium $\leq 10,3$ mg/dl [2,57 mmol/l]) wurde bei 73 % der Cinacalcet-behandelten Patienten im Vergleich zu 5 % der Placebo-behandelten Patienten ($p < 0,001$) erreicht [14]. Zu Beginn der Studie lag der mittlere Ca^{2+} -Serumspiegel bei 10,7 mg/dl (2,65 mmol/l), und der mittlere iPTH-Plasmaspiegel bei 105 pg/ml (11,0 pmol/l).

Literatur

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
2. Brown EM, McLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001;81:239–97.
3. Reichel H. Renale Osteopathie und Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. In: Hörl WH, Wanner C (editors). *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme, 2003: 496–533.
4. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575–83.
5. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–54.
6. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–25.
7. Lindberg JS, Culeton B, Wong G, Borah MF, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 800–7.
8. De Francisco ALM, Suranyi M, Cunningham J, Messa P, et al. Oral cinacalcet HCl (AMG 073) for the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT): Results of a European/Australian phase 3 study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 461A.
9. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760–71.
10. Cunningham J, Chertow G, Goodman W, Danese M, et al. The effect of cinacalcet HCl on parathyroidectomy, fracture, hospitalization, and mortality in dialysis subjects with secondary hyperparathyroidism (HPT). *Kidney Int*. Im Druck.
11. Eknoyan G, Levin A, Levin N. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):S1–S201.
12. Block GA, Klassen P, Danese M, Ofsthun N, et al. Association between proposed NKF K/DOQI bone metabolism and disease guidelines and mortality risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:474A.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350:1746–51.
14. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135–41.
15. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 607–17.
16. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon TE, et al. Association of elevated serum PO_4 , $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–8.
17. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–18.
18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938–42.

Exenatid – Inkretin-Mimetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Bericht von Annemarie Musch und Susanne Heinzl, Stuttgart

Exenatid (Byetta®) wurde im Frühjahr 2005 in den USA in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen für die Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, wenn keine ausreichende Blutzucker-Kontrolle mit oralen Antidiabetika mehr erreicht werden kann. Aktuelle Daten zu dieser neuen Therapie-Option wurden bei der Jahrestagung der American Diabetes Association im Juni 2005 in San Diego und im Rahmen einer Pressekonferenz der Lilly Deutschland GmbH Ende Juni 2005 in Frankfurt vorgestellt.

Arzneimitteltherapie 2005;23:315–8.

Ziel der Therapie mit Inkretin-Mimetika ist es, die körpereigene Modulation der Glucose-abhängigen Insulin-Sekretion über die entero-insuläre Achse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wiederherzustellen: Die beiden postprandial freigesetzten Dünndarm-Hormone (Inkretine) „Glucose-dependent insu-

lin-releasing polypeptide“ („Gastric inhibitory peptide“, GIP) und „Glucagon-like-peptide-1“ (GLP-1) verstärken die Insulin-Sekretion der Beta-Zellen des Pankreas. Die Steigerung der Insulin-Sekretion nach oraler Glucose-Zufuhr durch GIP und GLP-1 wird als Inkretin-Effekt (**Abb. 1**) bezeichnet, der nicht

auftritt, wenn Glucose parenteral zugeführt wird. Bei Typ-2-Diabetikern sind die GLP-1-Sekretion und – unter anderem dadurch – der Inkretin-Effekt vermindert. Die Signaltransduktion über den GLP-1-Rezeptor ist bei Diabetes mellitus nicht beeinträchtigt, so dass der Einsatz von Inkretin-Mimetika, die ebenso wie körpereigenes GLP-1 den Glucose-Stoffwechsel beeinflussen, sinnvoll scheint.

Das Inkretin-Mimetikum Exenatid (Byetta®) wurde in den USA Ende April 2005 in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen zugelassen für die Therapie von Typ-2-Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend behandelt werden konnten.

Exenatid ist ein synthetisches Analogon von Exendin-4, einem Protein, das im Speichel der nordamerikanischen Krustenechse, *Heloderma suspectum* (**Abb. 2**), entdeckt wurde. Exenatid ähnelt humanem GLP-1 strukturell (>50% Homologie) und wirkt am humanen GLP-1-Rezeptor. Es besteht aus 39 Aminosäuren und unterliegt im Gegensatz zu humanem GLP-1 nicht dem schnellen Abbau durch Dipeptidylpep-

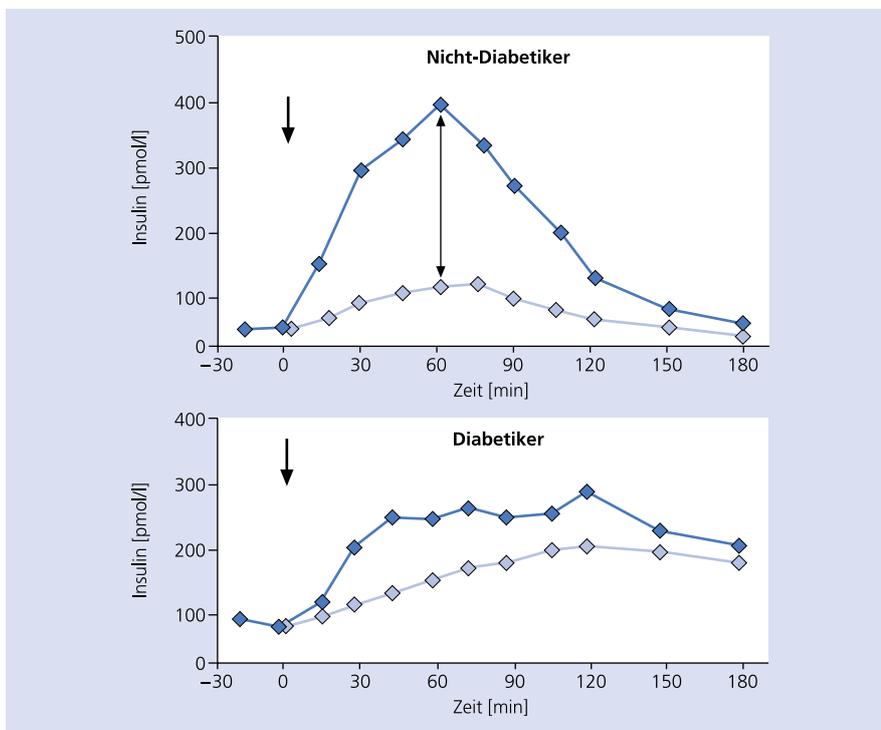


Abb. 1. Inkretin-Effekt bei Nicht-Diabetikern (oben) und bei Diabetikern (unten) – Plasmainsulinspiegel jeweils nach oraler (dunkelblaue Kurven) und nach intravenöser Glucose-Belastung (hellblaue Kurven) [nach 45]: Nach oraler Glucose-Gabe ist der Plasmainsulinspiegel nahezu 4fach erhöht im Vergleich zu Spiegel nach intravenöser Applikation. Der Inkretin-Effekt ist bei Typ-2-Diabetes wesentlich geringer ausgeprägt.

Dr. Annemarie Musch, Dr. Susanne Heinzl, Redaktion *Arzneimitteltherapie*, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de



Abb. 2. Die Krustenechse *Heloderma suspectum*

tidase IV, es kann deshalb therapeutisch eingesetzt werden. Interessant sind vor allem folgende Wirkungen des Inkretin-Mimetikums:

- Die *Glucose-abhängige Stimulation* der *Insulin-Sekretion* an den Beta-Zellen des Pankreas (keine Hypoglykämien, Stimulation der Beta-Zellen erst ab einem Blutzucker-Spiegel von >70 mg/dl)
- Die *Verzögerung* der *Magenentleerung*
- Die *Glucose-abhängige Reduktion* der *Glucagon-Sekretion* (Blutzucker-Spiegel <50 mg/dl: keine Reduktion der Glucagon-Sekretion mehr)

Das Inkretin-Mimetikum senkt so Glucose-abhängig Nüchtern- und postprandiale Blutzucker-Spiegel. Weiterhin ist eine Gewichtsreduktion durch gesteigerte gastrale Perzeption sowie reduziertes Hungergefühl und reduzierte Nahrungsaufnahme (zentrale Effekte im Hirnstamm und Hypothalamus) möglich (Abb. 3).

Pharmakokinetik

Nach subkutaner Applikation werden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 maximale Plasmaspiegel nach 2,1 Stunden erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt proportional bei einer Dosissteigerung von 5 auf 10 µg zu. Die Plasmakonzentration ist vom Applikationsort weitgehend unabhängig. Exenatid wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 2,4 Stunden.

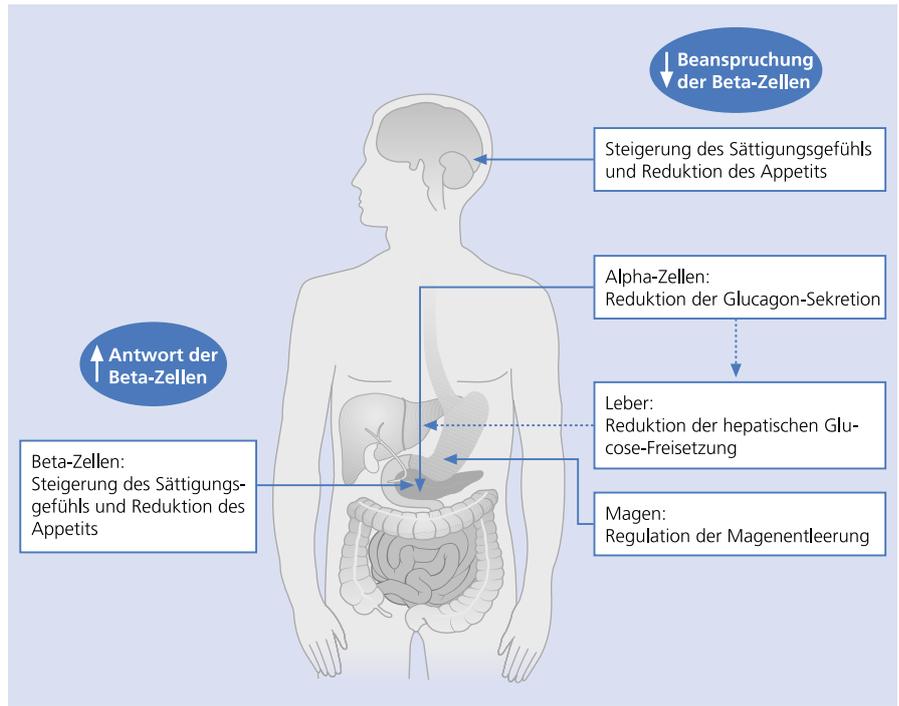


Abb. 3. Wirkungen von GLP-1 beim Menschen

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist nach bisher vorliegenden Daten keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit sehr schweren Nierenerkrankungen sollte Exenatid nicht angewendet werden.

Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen bislang nicht vor. Da Exenatid primär über die Nieren ausgeschieden wird, dürften Lebererkrankungen keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik haben. Auch Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergewicht beeinflussen pharmakokinetische Parameter des Inkretin-Mimetikums nicht.

Klinische Studien

In drei dreifachblinden (statistische Auswertung auch verblindet), Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien in den USA wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Exenatid bei Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin (z. B. Glucophage®) und/oder Sulfonylharnstoffen (z. B. Glimepirid, Amaryl®) nicht (mehr) zufrieden stellend therapiert werden konnten, untersucht: Die Wirksamkeit von Exenatid wurde primär an der Senkung des

HbA_{1c}-Werts gemessen. Sekundäre Studienziele waren unter anderem der Einfluss der Behandlung mit Exenatid auf das *Körpergewicht*.

In diesen drei Studien wurden die Patienten jeweils zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen mit Exenatid oder Placebo behandelt. Die Dosis von Metformin betrug mindestens 1 500 mg/Tag (in Kombination mit Sulfonylharnstoffen 1 500 mg/Tag) und bei den Sulfonylharnstoffen wurde die maximal effektive Dosis eingesetzt. In den ersten vier Behandlungswochen injizierten alle Patienten der Exenatid-Gruppen jeweils zweimal täglich 5 µg Exenatid subkutan. Anschließend wurde bei einem Teil dieser Patienten die Dosis verdoppelt: Die Patienten injizierten nun zweimal täglich 10 µg Exenatid. Nach 30 Wochen wurden die Ergebnisse der drei Behandlungsgruppen verglichen (Exenatid-5-µg-, Exenatid-10-µg- und Placebo-Gruppe (n=480, 483 und 483). Dafür wurden die Daten der drei Studien gepoolt.

Wie **Abbildung 4** zeigt, senkte die Behandlung mit Exenatid den HbA_{1c}-Wert signifikant um 0,6 Prozentpunkte (Exenatid-5-µg-Gruppe) und um 0,9 Prozentpunkte (Exenatid-10-µg-Gruppe). Das

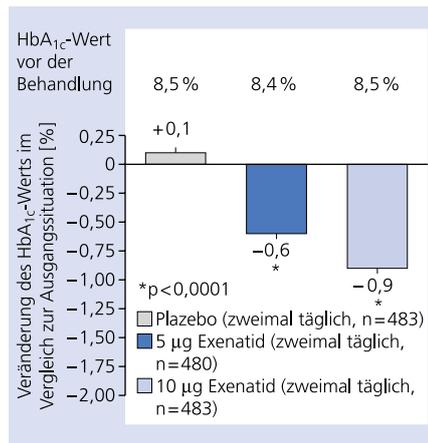


Abb. 4. Wirkung von Exenatid auf den HbA_{1c}-Wert (gepoolte Daten von drei Phase-III-Studien, durchschnittliche Veränderungen nach 30 Wochen)

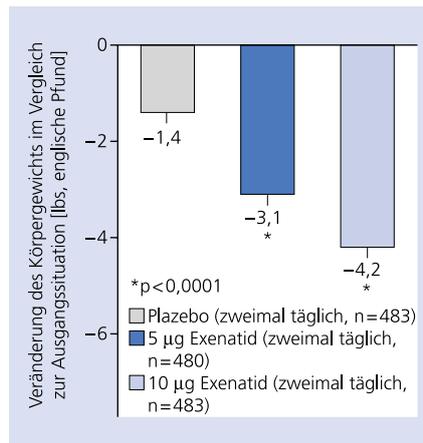


Abb. 5. Wirkung von Exenatid auf das Körpergewicht (gepoolte Daten von drei Phase-III-Studien, durchschnittliche Veränderungen nach 30 Wochen (1 lb = 0,4536 kg))

Körpergewicht wurde in den Exenatid-Gruppen ebenfalls signifikant verringert (Abb. 5). Die Ergebnisse jeder der drei Phase-III-Studien werden im Folgenden einzeln wiedergegeben.

Exenatid versus Metformin

In diese Phase-III-Studie wurden 272 Patienten (mittleres Alter 53 Jahre, durchschnittlicher „Body Mass Index“ [BMI] 34,2 kg/m² und durchschnittlicher HbA_{1c}-Wert 8,2 %) aufgenommen: Die zusätzliche Behandlung der Patienten mit Exenatid (5 und 10 µg) senkte den HbA_{1c}-Wert signifikant um 0,40 bzw. 0,78 Prozentpunkte (Plazebo +0,08). 46 % der Patienten in der Exenatid-10-µg- und 32 % der Patienten in der Exenatid-5-µg-Gruppe (Plazebo-Gruppe: 13 %, p < 0,01) erreichten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 %.

Exenatid versus Sulfonylharnstoff

In diese Phase-III-Studie wurden 260 Patienten (im Durchschnitt 55 Jahre alt, mittlerer BMI 33 kg/m² und durchschnittlicher HbA_{1c}-Wert 8,6 %) aufgenommen. Auch hier wurde der HbA_{1c}-Wert in den Exenatid-Gruppen signifikant stärker reduziert als bei Patienten der Plazebo-Gruppe und im Vergleich zur Plazebo-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten bei Therapie mit Exenatid einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (41 und 33 % in der Exenatid-10-µg- und -5-µg-Gruppe versus 9 % un-

ter Plazebo, p < 0,001). Eine im Vergleich zu Plazebo signifikante Gewichtsreduktion (-1,6 kg) wurde in der Exenatid-10-µg-Gruppe beobachtet (p < 0,05).

Exenatid versus Metformin plus Sulfonylharnstoff

In dieser Phase-III-Studie erhielten 733 Patienten Exenatid oder Metformin plus Sulfonylharnstoff (mittleres Alter 55 Jahre, durchschnittlicher BMI 33,6 kg/m² und durchschnittlicher HbA_{1c}-Wert 8,5 %). Auch hier sank der HbA_{1c}-Wert bei Patienten, die zusätzlich mit Exenatid behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Plazebo erhielten, signifikant stärker, und signifikant mehr Patienten in den beiden Exenatid-Gruppen erreichten einen HbA_{1c}-Wert < 7 % (34 und 27 % der Patienten in der Exenatid-10-µg- und der Exenatid-5-µg-Gruppe versus 9 % der Patienten in der Plazebo-Gruppe, p < 0,0001). Ebenso wurde in beiden Exenatid-Gruppen ein im Vergleich zu Plazebo signifikanter Gewichtsverlust beobachtet (-1,6 kg in beiden Gruppen versus -0,9 kg in der Plazebo-Gruppe, p < 0,01).

Langzeitwirkungen

Fast 90 % der Patienten der drei Phase-III-Studien wurden in einer offenen Studie mit 10 µg Exenatid zweimal täglich zusätzlich zur Therapie mit oralen Antidiabetika weiter behandelt. Daten von

265 Patienten nach 82 Wochen zeigten eine anhaltende Senkung des Blutglucosespiegels und des Körpergewichts. Der HbA_{1c}-Wert war um durchschnittlich 1,2 % verringert. Darüber hinaus konnte eine Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Erhöhung von HDL-Cholesterol-Werten (+4,46 mg/dl), Senkung von Triglycerid-Werten (-36,94 mg/dl) und Blutdruck (-1,48/-3,24 mm Hg) gezeigt werden, und zwar umso ausgeprägter, je stärker das Körpergewicht verringert war. Bei 146 Patienten, die zwei Jahre Exenatid erhalten hatten, war der HbA_{1c}-Wert um 1,2 Prozentpunkte verringert, das Körpergewicht im Mittel um 5,5 kg gesenkt.

Exenatid versus Insulin glargin

In einer weiteren Phase-III-Studie, die offen und randomisiert über 26 Wochen durchgeführt wurde, erhielten 283 Patienten Exenatid (5 µg zweimal täglich in den ersten 4 Wochen, dann 10 µg zweimal täglich) oder Insulin glargin (n = 268) (Lantus®) zusätzlich zu oralen Antidiabetika. Am Ende der Untersuchung war der HbA_{1c}-Wert in beiden Therapiearmen vergleichbar gut um etwa 1 Prozentpunkt verringert. Die Patienten der Exenatid-Gruppe hatten 2,3 kg abgenommen, die der Insulin-Gruppe 1,8 kg zugenommen (p < 0,001). Symptomatische Hypoglykämien waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig. Nächtliche Hypoglykämien traten in der Exenatid-Gruppe seltener auf.

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen (> 5 %) von Exenatid (5 und 10 µg zweimal täglich) in Phase-III-Studien über 30 Wochen im Vergleich zu Plazebo

Nebenwirkung	Häufigkeit [%]	
	Plazebo (n=483)	Exenatid (n=963)
Übelkeit	18	44
Erbrechen	4	13
Durchfall	6	13
Zittriges Gefühl	4	9
Benommenheit	6	9
Kopfschmerzen	6	9
Dyspepsie	3	6

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung war *Übelkeit* (Tab. 1). Sie wurde meist als leicht bis mäßig schwer beschrieben. Schwere Formen wurden bei 4% der Exenatid-Patienten (Plazebo 1%) beobachtet. Wegen Übelkeit brachen 3% der Exenatid- und 1% der Plazebo-Patienten die Therapie ab. Mit zunehmender Therapiedauer wurde diese Nebenwirkung seltener.

Da die Nebenwirkung Übelkeit möglicherweise zur Senkung des Körpergewichts beitragen kann, wurde in zwei Post-hoc-Analysen der drei Phase-III-Studien überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Dauer der Übelkeit und Absinken des HbA_{1c}-Werts und des Körpergewichts bestand. Die Ergebnisse zeigten allerdings, dass ein solcher Zusammenhang nicht bestand.

Leichte und moderate *Hypoglykämien* traten bei 28 und 19% der Patienten bei zusätzlicher Behandlung mit Exenatid (10 und 5 µg) und bei 13% der Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Das Risiko für Hypoglykämien scheint nur bei einer Kombinationsbehandlung mit *Sulfonylharnstoffen*, nicht aber in Kombination mit Metformin zu bestehen. Weitere Studien hierzu sind wünschenswert.

Wechselwirkungen

Exenatid verlangsamt die Magenentleerung, dies kann sich auf die Absorption oral verabreichter Arzneimittel auswirken. Vorsicht ist deshalb bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln angezeigt, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erforderlich ist. Arzneimittel, für deren Wirkung ein Mindestspiegel erforderlich ist, wie orale Kontrazeptiva oder Antibiotika, sollten mindestens 1 Stunde vor der Exenatid-Applikation eingenommen werden.

Offene Fragen

Bislang ist noch offen, inwieweit sich die zusätzliche Gabe von Exenatid zu oralen Antidiabetika beispielsweise gegenüber der zusätzlichen Gabe eines langwirksamen Insulins durchsetzen kann, insbesondere weil Exenatid ebenfalls subkutan injiziert werden muss. Bei der Therapie mit Exenatid entfällt allerdings eine Dosisanpassung an Mahlzeiten oder den Blutzucker-Spiegel, die Dosierung beträgt immer 5 oder 10 µg.

In weiteren Studien wird sich zeigen, welche *Vorteile* die Therapie mit Exenatid besitzt und wie der Arzneistoff am sinnvollsten eingesetzt werden kann.

Ist beispielsweise ein früherer Therapiebeginn bei Typ-2-Diabetikern sinnvoll? Kann das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden? Im Tierversuch konnte bereits gezeigt werden, dass Exenatid die Beta-Zellmasse erhöht – beim Menschen ist dies bislang in vivo aus technischen Gründen nicht messbar. In Kombination mit Immunsuppressiva könnte diese Wirkung dann auch genutzt werden, um Typ-1-Diabetiker früher kausal zu behandeln. Dies wird derzeit in einer Studie der National Institutes of Health (NIH) untersucht. Phase-III-Studien für die Zulassung in Europa laufen derzeit noch.

Quellen

Buse J, Fineman MS, Henry RR, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628–35.

DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:1092–100.

Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–91.

Heine RJ, van Gaal L, Johns D, Mihm MJ, et al. Comparison of exenatide and insulin glargine in metformin and sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes: Exenatide achieved equivalent glycemic control, with weight reduction and less nocturnal hypoglycemia. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Blonde L, Han J, Mac S, Poon T, et al. Exenatide (exendin-4) reduced A1C and weight over 82 weeks in overweight patients with type 2 diabetes. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Linnebjerg H, Kothare P, Park S, Mace K, et al. Exenatide pharmacokinetics in patients with mild to moderate renal dysfunction and end stage renal disease. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Maggs D, Kim D, Holcombe J, Han J, et al. Exenatide-induced reductions in A1C and body weight in long-term trials are not explained by gastrointestinal side effects. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Kendall DM, Kim D, Poon T, Han J, et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 weeks. 65. Jahrestagung der American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Schirra (München), Dr. med. Michael Trautmann (Indianapolis). Pressekonferenz „Neue Behandlungsmöglichkeit bei Diabetes mellitus – Zulassung für Exenatid in den USA“, veranstaltet von der Lilly Deutschland GmbH, Frankfurt, 29. Juni 2005.

Ezetimib und Myopathie

Zwei Fallberichte und aktueller Stand des Wissens

Richard Fux, Klaus Mörike, Tübingen, Udo-Frank Gundel, Reutlingen, Rüdiger Hartmann, Münsingen, und Christoph H. Gleiter, Tübingen

Ezetimib ist ein neuartiger Cholesterol-Resorptionshemmer. Ob Myopathien oder Anstiege der Creatinkinase häufiger auftreten, wenn Ezetimib zusätzlich zu einem CSE-Hemmer („Statin“) gegeben wird, ist bislang nicht systematisch untersucht worden. Die hier berichteten Fälle werfen die Frage auf, ob Ezetimib möglicherweise Statin-assoziierte Myopathien begünstigen kann.

Arzneimitteltherapie 2005;23:319–21.

Ezetimib (Ezetrol®) ist als selektiver Cholesterol-Resorptionshemmer zur Behandlung der primären Hypercholesterolemie, der familiären homozygoten Hypercholesterolemie und der homozygoten Sitosterinämie zugelassen. Ezetimib wird in der Praxis meist in Kombination mit einem CSE-Hemmer („Statin“) verordnet.

Das myotoxische Potenzial der CSE-Hemmer reicht von asymptomatischen Creatinkinase-(CK-)Erhöhungen über Myalgien bis hin zu Rhabdomyolysen [1]. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) liegt bei 1 bis 7 % [1–3], für Fibrate wird sie etwa 5- bis 6-mal höher geschätzt [3, 4]. Unter CSE-Hemmern sind in Einzelfällen auch Tendinopathien aufgetreten [5].

Für Ezetimib allein sind diese Nebenwirkungen nicht beschrieben [6–12] oder sie unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit nicht von Placebo [13–17].

Fallberichte

Im Rahmen unseres Pharmakotherapie-Beratungsdienstes wurde über folgende zwei Patienten berichtet. In beiden Fällen wurden CK-Erhöhungen beobachtet, nachdem Ezetimib zusätzlich zu einer vorbestehenden CSE-Hemmer-Therapie gegeben worden war. Einer der Patienten zeigte darüber hinaus starke Muskel- und Sehnenschmerzen. Nähere

Einzelheiten enthält unsere Originalpublikation [18].

Fall 1

Ein 43-jähriger Patient suchte wegen starker Schmerzen in beiden Oberschenkeln und Achillessehnen seinen Hausarzt auf. Die CK-Serumaktivität war mit 223 U/l erhöht (obere Normgrenze: 80 U/l). 18 Monate zuvor hatte er einen Myokardinfarkt erlitten. Aufgrund einer familiären Hypercholesterolemie mit Cholesterol-Werten um 500 mg/dl (unbehandelt) war eine Therapie mit hoch dosiertem Atorvastatin (80 mg/Tag) begonnen worden. Bei Routinebesuchen war die CK-Serumaktivität jeweils unauffällig (etwa 30 U/l) gewesen. Aufgrund einer unzureichenden Cholesterol-Senkung (auf etwa 240 mg/dl) war 3 Wochen vor dem Beginn der Muskel- und Sehnenschmerzen eine zusätzliche Therapie mit Ezetimib (10 mg/Tag) begonnen worden.

Beide Arzneimittel wurden nun abgesetzt, die Schmerzen verschwanden darauf rasch, und die CK-Serumaktivität normalisierte sich im Laufe von 5 Tagen. 3 Wochen später wurde erneut eine Behandlung mit Atorvastatin (80 mg/Tag) begonnen. Danach wurden weder Muskel- oder Sehnenschmerzen noch CK-Anstiege beobachtet.

Fall 2

Bei einem 52-jährigen Patienten wurde während einer hausärztlichen Rou-

tine-Untersuchung eine erhöhte CK-Serumaktivität (153 U/l) festgestellt, die ohne Muskelbeschwerden einherging. Frühere CK-Werte lagen nicht vor. Der Patient nahm seit 8 Monaten Fluvastatin (80 mg/Tag) aufgrund einer Hypercholesterolemie und seit 8 Wochen zusätzlich Ezetimib (10 mg/Tag) ein. Nach dem Absetzen von Ezetimib nahm die CK-Serumaktivität innerhalb von 2 Wochen auf 91 U/l ab und normalisierte sich nach weiteren 2 Wochen (auf 65 U/l). Die Fluvastatin-Therapie wurde kontinuierlich fortgeführt, und es wurden keine UAW oder weiteren CK-Anstiege beobachtet.

Zusammenfassung der beiden Fallberichte

In beiden Fällen wurden Arzneimittelnebenwirkungen (CK-Anstieg mit und ohne Myalgie) beobachtet, die für CSE-Hemmer bekannt sind, bislang jedoch nicht für Ezetimib. Die Nebenwirkungen

Dr. med. Richard Fux, Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen

Dr. med. Udo-Frank Gundel, Praxis für Allgemeinmedizin, Römersteinstr. 4, 72766 Reutlingen-Sondelfingen

*Dr. med. Rüdiger Hartmann, Praxis für Allgemeinmedizin, Bismarckstr. 4, 72525 Münsingen
Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, E-Mail: christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de*

gen traten auf, nachdem zusätzlich zum CSE-Hemmer eine Ezetimib-Behandlung begonnen worden war. Folgende Punkte sprechen für eine ursächliche Beteiligung von Ezetimib:

- (a) Zeitlicher Zusammenhang mit der Zugabe von Ezetimib,
- (b) Rückbildung der Symptome nach Absetzen von Ezetimib und
- (c) Fortbestehen normaler CK-Werte bei Wiedereinführung (Fall 1) bzw. Fortsetzung (Fall 2) der CSE-Hemmer-Monotherapie.

Aktueller Stand des Wissens

Seit 2001 sind Ergebnisse aus einer Vielzahl von Studien zu Ezetimib veröffentlicht worden, bei denen die lipidsenkende Wirkung primäres Studienziel war. In mehreren großen Studien, in denen 951, 379, 274, 204 bzw. 201 Patienten Ezetimib 10 mg/Tag und einen CSE-Hemmer erhielten, wurden keine Muskelsymptome oder laborchemische Anzeichen (in der Regel als CK-Erhöhung über das 10-fache der oberen Normgrenze definiert) berichtet [6, 12, 13, 16, 19].

In weiteren sieben Studien wurde zwar über Muskelsymptome bei Behandlung mit einer Kombination aus Ezetimib 10 mg/Tag und einem CSE-Hemmer berichtet, die Häufigkeit unterschied sich jedoch nicht von den Personen, die einen CSE-Hemmer allein, Ezetimib allein oder Placebo erhalten hatten. In drei 14-tägigen Interaktionsstudien mit gesunden Teilnehmern traten Myalgien auf; und zwar jeweils in

- 1 von 35 Fällen (2,9 %; Ezetimib 10 mg/Tag und Simvastatin 10 mg/Tag [9]),
- in 2 von 32 Fällen (6,3 %; Ezetimib 10 bzw. 20 mg/Tag und Lovastatin 40 bzw. 20 mg/Tag [20]) und
- in 2 von 12 Fällen (16,7 %; Ezetimib 10 mg/Tag und Rosuvastatin 10 mg/Tag [17]).

Bei 3 von 925 Patienten (0,3 %), die mit Ezetimib 10 mg/Tag und einem beliebigen CSE-Hemmer behandelt wurden, traten klinische Symptome (Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe) ohne eine CK-Erhöhung über das 10-fache

der oberen Normgrenze auf [11]. Bei 2 von 353 Patienten (0,6 %), die Ezetimib 10 mg/Tag und Simvastatin einnahmen, wurden CK-Anstiege über das 10-fache der oberen Normgrenze ohne muskuläre Beschwerden beobachtet [8]. Von 255 Patienten, die mit Ezetimib 10 mg/Tag und Atorvastatin in unterschiedlichen Dosen behandelt wurden, wurde bei einem Patienten (0,4 %) unter Ezetimib und Atorvastatin (40 mg/Tag) über Myalgien sowie einen CK-Anstieg auf >5000 U/l berichtet [14]. Von 192 Patienten, die Ezetimib 10 mg/Tag und Lovastatin erhielten, klagten sieben (3,6 %) über muskuloskelettale Beschwerden [10].

Nach einer Übersichtsarbeit von 2002, in der die bis dahin erschienenen Studien mit über 1100 untersuchten Patienten zusammenfassend kommentiert wurden, lag die Häufigkeit unerwünschter muskuloskelettaler Ereignisse bei einer Kombinationstherapie (CSE-Hemmer plus Ezetimib) bei 4,9 %, bei Monotherapie mit einem CSE-Hemmer allein bei 4,5 % und mit Ezetimib bei 3,2 % [21].

Versucht man aus diesen Daten die NNH (*number needed to harm*) zu berechnen, so kommt man zu dem Ergebnis, dass 250 Patienten zusätzlich zum CSE-Hemmer mit Ezetimib behandelt werden müssen, damit ein Patient ein muskuloskelettales Ereignis erleidet. (Diese Zahl ist gleich dem Kehrwert der absoluten Risikozunahme von 0,4 % unter CSE-Hemmer plus Ezetimib im Vergleich zum CSE-Hemmer allein.) Allerdings ist die Aussagekraft dieser Zahlen gering, da der Behandlungszeitraum nur 12 Wochen umfasst.

Die genaue Berechnung der Häufigkeit muskuloskelettaler Ereignisse ist schwierig, da in den publizierten Studien keine Intervalle für regelmäßige Kontrollen vorgegeben waren oder entsprechende Angaben zu Kontrollintervallen fehlen. Abgesehen von Interaktionsstudien mit gesunden Probanden [9, 17, 20], ist nicht ersichtlich, wie systematisch nach klinischen und laborchemischen Zeichen einer Myopathie gesucht wurde. Denn die bisherigen Studien waren primär auf die li-

pidsenkende Wirkung und nicht auf die Bestimmung klinischer und laborchemischer Myopathie-Befunde ausgerichtet, so dass die statistische Aussagekraft dafür zu gering ist. Zusammenfassend lässt sich die Frage, ob Ezetimib bei Zugabe zu einem CSE-Hemmer das Risiko für Myopathien erhöht, bislang durch Daten aus publizierten Studien nicht beantworten.

Die klinische Bedeutung des Zusammenwirkens zwischen Ezetimib und CSE-Hemmern wird durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) betont [22]. Bis März 2004 lagen der AkdÄ 15 Berichte über eine Myopathie oder eine Myalgie, mit oder ohne CK-Erhönungen, unter Ezetimib vor. In zehn dieser Fälle wurde gleichzeitig mit einem CSE-Hemmer behandelt. Die von uns berichteten Fälle sind darin enthalten. In diesem Zusammenhang gibt es auch einen Warnhinweis, den das kanadische Bundesministerium Anfang 2005 herausgegeben hat [23]. Auch hier sind Berichte über Myalgien und Rhabdomyolysen eingegangen, die unter Ezetimib allein oder in Kombination mit einem CSE-Hemmer aufgetreten sind.

Eine Kausalbeziehung zwischen Myopathie und einer Kombinationstherapie mit Ezetimib und CSE-Hemmer lässt sich bislang nicht etablieren; aufgrund dieser Unklarheit sollten bei der gleichzeitigen Gabe von Ezetimib mit einem CSE-Hemmer engmaschigere CK-Kontrollen erwogen werden. Prospektive Studien zu dieser Nebenwirkung sind wünschenswert.

Neben CSE-Hemmern können auch Fibrat zu einer Myopathie führen. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass das Myopathie-Risiko unter einer CSE-Hemmer-Fibrat-Kombination höher ist als unter einer Monotherapie mit CSE-Hemmern [24, 25]. In Einzelfällen sind auch für die Kombination aus Niacin mit einem CSE-Hemmer (Lovastatin, Pravastatin oder Simvastatin) Myopathien und Rhabdomyolysen beschrieben worden [3, 26].

Die Pathogenese der Myopathie unter lipidsenkenden Substanzen ist nicht geklärt. Möglicherweise spielen Störun-

gen im intramitochondrialen Fettstoffwechsel eine Rolle. Dies geht auf eine Untersuchung an Patienten zurück, bei denen Arzneimittel-induzierte Myopathien aufgetreten sind [27]. Da offensichtlich Lipidsenker aus verschiedenen Substanzklassen (mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen) damit in Zusammenhang stehen [28], kommt möglicherweise die Lipidsenkung per se als entscheidender pathogenetischer Faktor in Betracht.

Finanzierung

Der Pharmakotherapie-Beratungsdienst der Abteilung Klinische Pharmakologie wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen Südwürttemberg und Südbaden unterstützt. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF; FKZ 01EC0001) förderte den Beratungsdienst von Oktober 2000 bis Mai 2004.

Literatur

- Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:415–20.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681–90.
- Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–64.
- Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12:565–9.
- Chazerain P, Hayem G, Hamza S, et al. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine* 2001;68:430–3.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084–91.
- Kosoglou T, Meyer I, Musiol B, et al. Pharmacodynamic interaction between fluvastatin and ezetimibe has favorable clinical implications [Abstract]. *Atherosclerosis* 2001;2(Suppl):89.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620–9.
- Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:309–19.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418–24.
- Lipka L, Sager P, Strony J, et al. Efficacy and safety of co-administration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2004;21:1025–32.
- Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin co-administration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:653–8.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–34.
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe co-administered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409–15.
- Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–7.
- Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–28.
- Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185–95.
- Fux R, Mörike K, Gundel UF, et al. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;140:671–2.
- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464–73.
- Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, et al. Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:955–65.
- Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62:2333–47.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Myopathien bzw. Leberreaktionen unter Ezetimib (Ezetrol®). *Dtsch Ärztebl* 2004;101:A959.
- Association of Ezetrol® (ezetimibe) with myalgia, rhabdomyolysis, hepatitis, pancreatitis, and thrombocytopenia. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol_pa_e.pdf; date: Feb-01, 2005.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585–90.
- Wiklund O, Angelin B, Bergman M, et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1993;94:13–20.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288–95.
- Phillips PS. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;141:649.
- Schneider J, Mühlfellner G, Kaffarnik H. Creatinekinase in hyperlipoproteinemic patients treated with clofibrate. *Artery* 1980;8:164–70.

AT₁-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Robert H.G. Schwinger und Jochen Müller-Ehmsen, Köln*

Die bisher vorliegenden klinischen Studien weisen darauf hin, dass AT₁-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die keinen ACE-Hemmer einnehmen können, die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität verringern (CHARM-Alternative). Außerdem könnte die Gabe von AT₁-Rezeptor-Blockern zusätzlich zu ACE-Hemmern und der übrigen etablierten Herzinsuffizienz-Therapie (Betablocker, Spironolacton, herzirksame Glykoside) einen zusätzlichen Nutzen zumindest für die Morbidität der Patienten bringen (ValHeFT und CHARM-Added). Dieser zusätzliche Nutzen lässt sich aber nicht nach einem Myokardinfarkt nachweisen (VALIANT). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener LV-Funktion kann mit AT₁-Rezeptor-Blockern zwar nicht die kardiovaskuläre Sterblichkeit, aber die Häufigkeit der Krankenhausaufnahmen reduziert werden (CHARM-Preserved). Nach Myokardinfarkt scheinen AT₁-Rezeptor-Blocker ebenso wirksam zu sein wie ACE-Hemmer (VALIANT). Eine Überlegenheit von AT₁-Rezeptor-Blockern gegenüber ACE-Hemmern wurde jedoch in keiner Studie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt nachgewiesen.

Arzneimitteltherapie 2005;23:322–8.

Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei Herzinsuffizienz

Bei der chronischen Herzinsuffizienz entsteht eine neurohumorale Gegenregulation mit Erhöhung der Catecholamin-Konzentration und einer gesteigerten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Durch diese Gegenregulation kann kurzfristig die kardiale Auswurfleistung erhalten werden, mittel- und längerfristig führt dieser zunächst physiologisch sinnvolle Mechanismus jedoch zu einer weiteren Zunahme der Herzinsuffizienz. Daraufhin wird die neurohumorale Gegenregulation weiter gesteigert, so dass ein Circulus vitiosus aus verminderter Auswurfleistung, Anstieg von Catecholaminen, Angiotensin und anderen neurohumoralen Faktoren und einer weiteren Minderung der Auswurfleistung entsteht.

Ein Teil der neurohumoralen Gegenregulation erfolgt über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS),

welches bei Herzinsuffizienz systemisch, aber auch lokal am Herzen aktiviert ist. So sind bei Herzinsuffizienz im Myokard das Angiotensin-converting-Enzym (ACE), die Chymasen und die Aldosteronsynthase vermehrt exprimiert [25]. Folge ist eine erhöhte Konzentration von Angiotensin II (Abb. 1), welche zur Hypertrophie der Herzmuskelzellen, zur Myokardfibrose und zu Apoptose führt [10]. Die Folge ist eine weiter zunehmende Herzinsuffizienz. An der Gefäßmuskulatur führt die erhöhte Angiotensin-II-Konzentration zur Vasokonstriktion, zu einer gesteigerten Nachlast, aber auch zur Hypertrophie glatter Gefäßmuskelzellen und zum Fortschreiten von Atherosklerose [16]. Wegen dieser vielen ungünstigen Wirkungen einer dauerhaften Aktivierung des RAAS überrascht es nicht, dass zahlreiche klinische Studien gezeigt haben, dass eine Hemmung des RAAS-Systems durch ACE-Hemmung und Aldosteron-Antagonismus klinisch günstig ist und zu einem verlängerten Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz

führt. Dementsprechend gehören diese Substanzen fraglos zu den Hauptsäulen der Herzinsuffizienz-Therapie.

Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1(AT₁)-Blockade versus ACE-Hemmung

Theoretische Überlegungen und experimentelle Daten

Seit der Entwicklung der AT₁-Rezeptor-Antagonisten gibt es neben der ACE-Hemmung und dem Aldosteron-Antagonismus eine weitere Möglichkeit, die Aktivierung des RAAS zu inhibieren. Während ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II (teilweise) blockieren, verhindern AT₁-Rezeptor-

Aus: Erdmann E (Hrsg). *Herzinsuffizienz. Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 4., völlig neu bearbeitete Auflage 2005. XXI, 538 S., 142 s/w Abb., 117 s/w Tab. 2005.*

Prof. Dr. Robert H. G. Schwinger, Dr. Jochen Müller-Ehmsen, Klinik III für Innere Medizin, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln

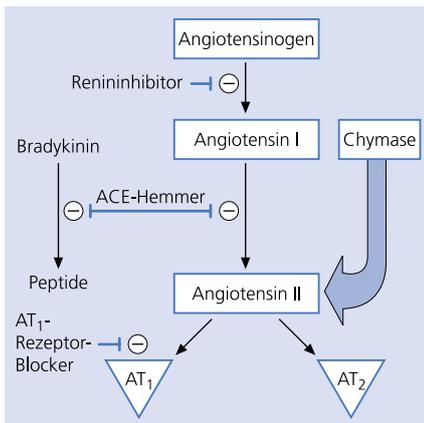


Abb. 1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und seine pharmakologische Beeinflussbarkeit

Blocker die Bindung von Angiotensin II an seinen Rezeptor.

Der Angriffspunkt ist also *selektiver* und *weiter distal* in der Signaltransduktionskaskade (**Abb. 1**). Es gibt einige experimentelle Befunde, die dafür sprechen, dass eine selektive Hemmung von AT₁-Rezeptoren der Hemmung des ACE zumindest ebenbürtig, möglicherweise aber auch überlegen sein könnte:

1. Viele für die Herzinsuffizienz ungünstige Wirkungen des Angiotensin II (Vasokonstriktion, Hypertrophie) werden vor allem auf seine Aktivität am AT₁-Rezeptor zurückgeführt. Demgegenüber scheint eine Aktivierung des AT₂-Rezeptors sogar die NO-Freisetzung und eine Vasodilatation zu begünstigen (**Tab. 1**) [3]. Diese möglicherweise wünschenswerte Stimulation von AT₂-Rezeptoren wird durch ACE-Hemmer, nicht aber durch eine selektive Blockade des AT₁-Rezeptors gehemmt.

2. Auf die Hämodynamik wirken AT₁-Rezeptor-Blocker nach frühen Studien ähnlich günstig wie ACE-Hemmer [8].

3. AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind im pharmakodynamischen Sinne eine „reiner“ Substanz als ACE-Hemmer, da sie selektiv die Aktivierung des AT₁-Rezeptors blockieren, während durch ACE-Hemmung die Aktivierung von AT₁- und AT₂-Rezeptoren und zusätzlich der Abbau von Bradykininen gehemmt wird. Dadurch erklären sich zumindest einige der Nebenwirkungen von ACE-Hemmern (z. B. der Husten) [19].

4. Ein Teil des Angiotensin II wird unabhängig vom ACE gebildet und kann deshalb durch ACE-Hemmer nicht blockiert werden. Am menschlichen Herzen gibt es Hinweise dafür, dass sogar 85 % des Angiotensin II durch Chymasen gebildet werden, und dass Chymasen im insuffizienten Myokard stärker exprimiert werden [26]. Daher ist die RAAS-Blockade durch AT₁-Rezeptor-Antagonisten möglicherweise vollständiger (**Abb. 1**).

Daneben ist auch denkbar, dass die Kombination aus ACE-Hemmung und AT₁-Rezeptor-Blockade Vorteile bringen könnte. Die Rationale hierfür liegt in der Hypothese, dass Bradykinine, die durch eine ACE-Hemmung gesteigert werden (durch Hemmung des Abbaus), eher *günstige* als ungünstige Wirkungen haben könnten. So wurde beschrieben, dass Bradykinine die Produktion von NO und anderen vasoaktiven Substanzen erhöhen können [7]. Darüber hinaus könnte der *proangiogene Effekt* von ACE-Hemmern auch auf die gesteigerte Aktivität von Bradykininen zurückzuführen sein [24]. Durch eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Blocker könnte also sowohl eine Hemmung des Bradykinin-Abbaus als auch eine vollständige Blockade des AT₁-Rezeptors erreicht werden. Ob aufgrund dieser theoretischen Überlegungen eine *Kombinationstherapie* aus AT₁-Rezeptor-Blocker und ACE-Hemmer tatsächlich vorteilhaft gegenüber einer Monotherapie mit den Einzelsubstanzen ist, muss in klinischen Studien geklärt werden.

Pharmakologie der AT₁-Rezeptor-Blocker

Obwohl die einzelnen AT₁-Rezeptor-Blocker in ihrem Wirkungsmechanismus weitgehend übereinstimmen, zeigen sie gewisse Unterschiede in ihrer Pharmakokinetik, die klinisch von Bedeutung sein könnten (**Tab. 2**). Einige AT₁-Rezeptor-Blocker (Eprosartan, Irbesartan, Telmisartan und Valsartan) werden als aktive Substanz appliziert, andere (Candesartan und Olmesartan) werden als *Prodrugs* verabreicht (Can-

Tab. 1. Unterschiedliche physiologische und pathophysiologische Wirkungen bei Stimulation von AT₁- und AT₂-Rezeptoren

AT ₁ -Rezeptor
Vasokonstriktion
Flüssigkeits- und Na ⁺ -Retention
Fibrose des Myokards und der Gefäßwand
Hypertrophie des Myokards
Vermehrte Endothelin-Sekretion
Bahnung der sympathoadrenergen Aktivierung
Stimulierung der Sauerstoff-Radikalbildung
Negativer Einfluss auf Gerinnung (PAI-1)
AT ₂ -Rezeptor
Vasodilatation
Antiproliferative Effekte
Reparative Vorgänge am Gewebe
Vermehrte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO)
Vermehrte Sensitivität von Bradykinin-2-Rezeptoren

desartancilexetil und Olmesartanmedomil), die schon während der gastrointestinalen Absorption vollständig zur aktiven Form metabolisiert werden. Losartan, die erste Substanz, die 1995 zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen wurde und selbst nur eine schwächere rezeptorblockierende Potenz hat, wird in der Leber zum aktiven Metaboliten EXP 3174 umgewandelt (**Tab. 2**).

Beim *Verteilungsvolumen* und in der *Gewebeverteilung* gibt es deutliche Unterschiede unter den AT₁-Rezeptor-Blockern. So können zum Beispiel Candesartan und Telmisartan die Blut-Hirn-Schranke besser überwinden als Irbesartan und Losartan. Zwar könnten diese Unterschiede besonders für die Gewebeprotektion klinisch bedeutsam sein, entsprechend verhinderte Candesartan die Folgen eines experimentellen Schlaganfalls eindrucksvoller als andere AT₁-Rezeptor-Blocker. Andererseits weisen zum Beispiel die Ergebnisse der LIFE-Studie darauf hin, dass auch Losartan trotz schlechterer Penetration ins ZNS in geeigneter hoher Dosierung die Schlaganfall-Inzidenz bei Hypertonikern deutlich senken kann [2]. Alle AT₁-Rezeptor-Blocker haben eine äußerst hohe Selektivität für den AT₁-Rezeptor (Selektivitätsfaktor vs.

Tab. 2. Pharmakokinetische Eigenschaften der zugelassenen AT₁-Rezeptor-Antagonisten [mod. nach 5]

	t _{max} [h]	Bioverfügbarkeit [%]	t _{1/2} [h]	Wirkungsdauer [h]	Proteinbindung [%]	Verteilungsvolumen [l]	Renale Elimination [%]	Dosis/Tag [mg]	Handelsname
Candesartan	3–4,4	42	6–13	24	99,5	9	26–33	4–16*	Atacand® Blopres®
Eprosartan	1–3	13	4,5–9	24	97,9–98,6	13	37	600–800	Teveten® Mono
Irbesartan	1–2	60–80	11–15	24	90–96	53	20–24	75–300	Karvea™ Aprovel™
Losartan	1–1,5	29–43	1–3	4–6	98,7	34	43	50–100	Lorzaar®
EXP3174	3–4	–	5–10	24	99,8	12	–	–	–
Olmesartan	1–3	25–30	11–15	24	>99	16–29	40	10–40**	Votum® Olmotec®
Telmisartan	0,5–3	30–60	21–38	24	>99	500	2	20–80	Micardis® Kinzalmono®
Valsartan	1–2	23	6–9	24	94–97	17	30	80–160	Diovan® Provas®

* Dosis für Candesartancilexetil, ** Dosis für Olmesartanmedoxomil; t_{max}: Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; t_{1/2}: Halbwertszeit

AT₂-Rezeptoren >10 000). Sie binden als kompetitive Hemmstoffe am AT₁-Rezeptor, das heißt, sie können durch hohe Konzentrationen von Angiotensin II wieder von ihrer Bindungsstelle verdrängt werden. Jedoch unterscheiden sie sich in ihrer *Bindungskinetik*, also der Schnelligkeit, mit der sie am Rezeptor binden und sich von ihm wieder ablösen. Die *Ablösezeit* schwankt zwischen wenigen Minuten (Eprosartan, Losartan-Muttersubstanz) und mehreren Stunden (Candesartan, Olmesartan). Irbesartan, EXP3174 (aktiver Metabolit von Losartan), Telmisartan und Valsartan liegen dazwischen. Eine längere Ablösezeit hat zur Folge, dass unter bestimmten experimentellen Bedingungen eine AT₁-Rezeptor-Blockade durch Angiotensin II nicht mehr überwunden werden kann (*insurmountability*). Die klinische Bedeutung dieser pharmakologischen Unterschiede ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Die AT₁-Rezeptor-Antagonisten werden in *unterschiedlicher Dosierung* verabreicht. Ungefähre *Äquivalenzdosen* der einzelnen AT₁-Rezeptor-Blocker sind [5]:

- Losartan 100 mg
- Valsartan 160 mg
- Irbesartan 150 mg
- Telmisartan 40 mg
- Olmesartan 20 mg
- Candesartan 16 mg
- Eprosartan 800 mg

Therapie der Herzinsuffizienz mit AT₁-Rezeptor-Blockern

Aufgrund der experimentellen Daten und theoretischer Überlegungen erscheint es also nicht unwahrscheinlich, dass die selektive Blockade von AT₁-Rezeptoren bei Herzinsuffizienz ebenso gut oder sogar besser wirksam ist als die Hemmung des ACE. Selbst bei gleichwertiger Effektivität aber besserer Verträglichkeit von AT₁-Rezeptor-Blockern sollte diese Substanzklasse einen Stellenwert bei der Herzinsuffizienz-Therapie haben.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie (als Vorstadien der Herzinsuffizienz) zeigte sich, dass eine AT₁-Rezeptor-Blockade mit Losartan wirksamer ist als eine Therapie mit dem Betablocker Atenolol, um die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität zu verringern (LIFE-Studie, Losartan Intervention For Endpoint reduction, n=9 193) [2] (**Tab. 3**). Das Ergebnis dieser Studie weist eindrücklich darauf hin, dass nicht nur die Blutdrucksenkung als solche, sondern auch die Wege dorthin von Bedeutung sind. Andererseits zeigte die VALUE-Studie (Valsartan gegen Amlodipin) bei 15 245 Patienten (≥50 Jahre) mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Diabetes mellitus, Raucher, linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie und erhöhtes Serumcreatinin, mittlerer Beobach-

tungszeitraum 4,2 Jahre), dass auch die *Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung* eine besondere Bedeutung hat [13]. Unter Amlodipin waren die Blutdruckwerte besonders in den ersten 6 Monaten besser eingestellt als unter Valsartan, wodurch sich möglicherweise das verminderte Auftreten von Myokardinfarkt (p=0,02) und Schlaganfall (p=0,08) in der Amlodipin-Gruppe erklären lässt. In Bezug auf die Gesamtmortalität und den „primary composite“ Endpunkt (erstes kardiales Ereignis) zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen, während in der AT₁-Rezeptor-Blocker-Gruppe weniger häufig ein erstdiagnostizierter Diabetes mellitus auftrat. AT₁-Rezeptor-Blocker wurden bei Herzinsuffizienz erstmals in der ELITE-I-Studie im Vergleich zu ACE-Hemmern untersucht (Evaluation of losartan in the elderly) (Losartan vs. Captopril) [21]. Behandelt wurden 722 Patienten über 65 Jahre, die eine Herzinsuffizienz NYHA II–IV und eine linksventrikuläre Auswurfraction <40% hatten. Nach 48 Wochen zeigte sich, dass in beiden Gruppen der primäre Endpunkt (Anstieg des Serumcreatinins um 0,3 mg/dl) gleich häufig erreicht wurde. Interessanterweise zeigte sich aber beim sekundären Endpunkt, der Gesamtmortalität, ein Vorteil in der Losartan-Gruppe (4,8 vs. 8,7%, p=0,035) [21]. ELITE-I war aber nicht konzipiert, um einen Vorteil für Losartan in der Gesamtmortalität nachzuweisen, so dass das Ergebnis nur

eine Hypothese für weitere Studien sein konnte. Andererseits wurde in einer anderen Studie (RESOLVD, Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction), bei der 768 Patienten (NYHA II–IV) entweder mit Candesartan oder mit Enalapril behandelt wurden, kein Mortalitätsunterschied gefunden [14].

Um diese Unklarheiten zu beseitigen, wurde ELITE-II konzipiert [20]. 3 152 Patienten (>60 Jahre, NYHA II–IV, EF <40%) wurden eingeschlossen und im Mittel über 555 Tage beobachtet. Die mittlere jährliche Sterblichkeit war in der Losartan-Gruppe ähnlich hoch wie in der Captopril-Gruppe (11,7 vs. 10,4%). Obwohl in beiden Substanzgruppen eine ähnliche Sterblichkeit nachgewiesen wurde, kann mit der ELITE-II-Studie genau genommen nicht die Frage beantwortet werden, ob Losartan genauso gut oder zumindest nicht schlechter ist als Captopril. Dies liegt daran, dass die Studie statistisch nur konzipiert war, um eine Überlegenheit, nicht aber eine Gleichwertigkeit von Losartan zu zeigen. Im Nachhinein wurde vermutet, dass die Maximaldosis von Losartan mit 50 mg/Tag mögli-

cherweise zu gering gewählt war. In der kürzlich publizierten CHARM-Alternative-Studie (Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity) wurde die Wirkung des AT₁-Rezeptor-Blockers Candesartan bei 2025 Patienten mit Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Unverträglichkeit untersucht. Dies ist damit die einzige Studie, in der die Wirkung von AT₁-Rezeptor-Blockern bei Herzinsuffizienz gegen Placebo untersucht wurde. Dabei zeigte sich, dass der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Krankenhausaufnahme aufgrund einer verschlechterten Herzinsuffizienz durch die AT₁-Rezeptor-Blocker-Therapie seltener erreicht wurde (33 vs. 40%, medianer Beobachtungszeitraum 33,7 Monate) [9]. Dieses Ergebnis wurde durch Reduktion aller Komponenten des kombinierten Endpunkts erreicht (Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Reduktion der Krankenhausaufnahmen). Damit ist erstmals in einer großen randomisierten Studie der Nachweis erbracht, dass AT₁-Rezeptor-Blocker allein eine günstige Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben (Abb. 2).

Literatur-Tipp:

Candesartan bei Herzinsuffizienz. Das CHARM-Programm. Arzneimitteltherapie 2003;21:370–2.

Neben der Hypothese, dass AT₁-Rezeptor-Blocker eine ebenbürtige oder sogar bessere Alternative zu den ACE-Hemmern darstellen könnten, gibt es auch Grund zu der Annahme, dass eine kombinierte Hemmung der AT₁-Rezeptoren und des ACE eine noch bessere Therapie sein könnte. Um dieses zu untersuchen, wurden in der Val-HeFT-Studie (Valsartan in heart failure trial) 5 010 Patienten (NYHA II–IV, LVEF <40%) zusätzlich zur bisherigen Herzinsuffizienz-Therapie (etwa 35% Betablocker, etwa 93% ACE-Hemmer) entweder mit Valsartan (160 mg/Tag) oder Placebo behandelt [1]. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen über den Studienverlauf (im Mittel 23 Monate) gleich (19,7% Valsartan vs. 19,4% Placebo). Der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und Morbidität, definiert als die Inzidenz von Herzstillstand mit Reanimation, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Gabe einer intravenösen

Tab. 3. Große randomisierte klinische Studien zum Einsatz von AT₁-Rezeptor-Antagonisten

Studie	Einschlusskriterien	Therapie	Beobachtungszeitraum	Ergebnis
LIFE (n=9193)	Arterielle Hypertonie, LV Hypertrophie	Losartan vs. Atenolol	Im Mittel 4,8 Jahre	Losartan besser
VALUE (n=15 245)	Alter >50 Jahre, arterielle Hypertonie, plus kardiovaskuläre Risikofaktoren	Valsartan vs. Amlodipin	Im Mittel 4,2 Jahre	Kein Unterschied beim primären kombinierten Endpunkt; Amlodipin besser bei Myokardinfarkt und Schlaganfall (schnellere RR-Senkung)
ELITE-II (n=3 152)	Alter >60 Jahre, LVEF <40%, NYHA II–IV	Losartan vs. Captopril	Im Mittel 555 Tage	Losartan nicht besser als Captopril
Val-HeFT (n=5 010)	NYHA II–IV, LVEF <40%, LVIDD >2,9 cm/m ²	Valsartan vs. Placebo zusätzlich zur bestehenden HI-Therapie	Im Mittel 23 Monate	Valsartan besser als Placebo
CHARM-Overall (n=7 589)	NYHA II–IV	Candesartan vs. Placebo	Im Median 37,7 Monate	Candesartan besser als Placebo
CHARM-Alternative (n=2 025)	NYHA II–IV, LVEF ≤40%, kein ACE-Hemmer	Candesartan vs. Placebo	Im Median 33,7 Monate	Candesartan besser als Placebo
CHARM-Added (n=2 544)	NYHA II–IV, LVEF ≤40%, plus ACE-Hemmer	Candesartan vs. Placebo	Im Median 41 Monate	Candesartan besser als Placebo
CHARM-Preserved (n=3 020)	NYHA II–IV, LVEF >40%	Candesartan vs. Placebo	Im Median 36,6 Monate	Candesartan besser als Placebo
OPTIMAAL (n=5 477)	Post-Myokardinfarkt und Zeichen der HI	Losartan vs. Captopril	Im Mittel 2,7 Jahre	Losartan nicht besser als Captopril
VALIANT (n=14 703)	Post-Myokardinfarkt, LVEF <35%	Valsartan vs. Valsartan plus Captopril vs. Captopril	Im Median 25 Monate	Valsartan gleichwertig mit Captopril; Valsartan plus Captopril ohne zusätzlichen Nutzen

HI, Herzinsuffizienz; LV, linksventrikulär; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NYHA, New York Heart Association; ACE, Angiotensin-converting-Enzym; LVIDD, linksventrikulärer interner Durchmesser in Diastole.

inotropen oder vasodilatatorischen Therapie für mindestens 4 Stunden, wurde jedoch in der Valsartan-Gruppe seltener erreicht (28,8 vs. 32,1 %, $p=0,009$). Dieser Unterschied beruht vor allem auf einer niedrigeren Anzahl von Patienten, die wegen Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden (13,8 vs. 18,2 %, $p<0,001$). Ebenso verbesserte die Therapie mit Valsartan die NYHA-Klasse, die Auswurfraction, Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz und die Lebensqualität [1].

Die günstigen Befunde einer kombinierten ACE-Hemmer- plus AT_1 -Rezeptor-Blocker-Therapie werden durch die Ergebnisse der CHARM-Added-Studie unterstützt [15]. Von 2544 Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (LVEF $\leq 40\%$) und Herzinsuffizienz NYHA II–IV wurden 1273 mit Candesartan und 1271 mit Plazebo zusätzlich zur bestehenden Herzinsuffizienz-Medikation (100 % ACE-Hemmer, 90 % Diuretikum, 55 % Betablocker, 17 % Spironolacton, 58 % herzwirksame Glykoside) behandelt. Die Gabe des AT_1 -Rezeptor-Blockers reduzierte das Erreichen des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz) von 42 auf 38 % ($p=0,01$) (**Abb. 2**). Diese Wirkung betraf alle einzelnen Komponenten des primären Endpunkts. Auch die Patienten, die mit Betablocker (und ACE-Hemmer) behandelt wurden, profitierten von der zusätzlichen Gabe des AT_1 -Rezeptor-Blockers. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil es in der Subgruppenanalyse der ValHeFT Studie so schien, als ob die Patienten, die sowohl mit ACE-Hemmer als auch mit Betablocker vorbehandelt waren, eine erhöhte Sterblichkeit unter der zusätzlichen Therapie mit dem AT_1 -Rezeptor-Blocker Valsartan hätten [1].

In der CHARM-Preserved-Studie wurde als erster und bisher einziger Studie die Wirksamkeit von AT_1 -Rezeptor-Blockern bei Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz, aber erhaltener systolischer LV-Funktion untersucht (LVEF $>40\%$, $n=3020$). Auch bei diesen Patienten zeigte sich unter AT_1 -Rezeptor-Blocker-Therapie ein (zum Teil nicht signifi-

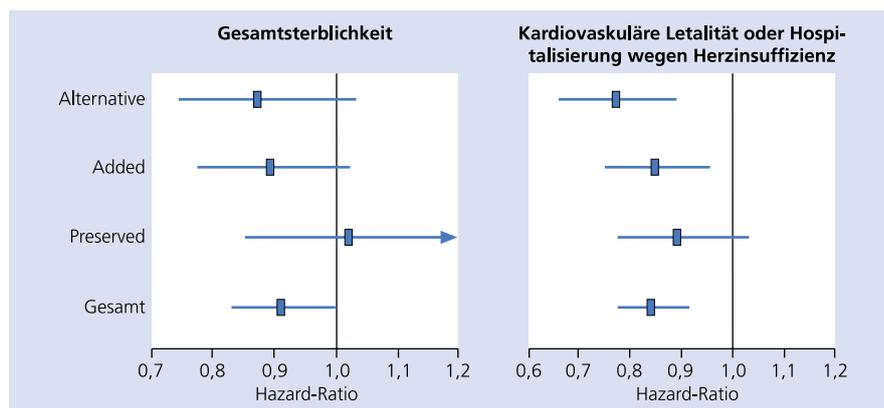


Abb. 2. Ergebnisse der CHARM-Studie für alle Patienten (Overall), für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion ohne ACE-Hemmer (Alternative), für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion mit ACE-Hemmer (Added) und für Patienten mit erhaltener LV-Funktion (Preserved) [18]

fikant) besseres Ergebnis im Vergleich zur konventionellen Therapie plus Plazebo [27]. Unter Candesartan-Therapie wurde der primäre Endpunkt (wie oben beschrieben) in 22 % der Fälle erreicht im Vergleich zu 24 % in der Plazebo-Gruppe ($p=0,05$). Signifikant besser schnitt Candesartan bei der Zahl der Krankenhausaufnahmen ($p=0,047$) und beim sekundären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Schlaganfall ab ($p=0,037$) (**Abb. 2**).

Bei Betrachtung der Gesamtdaten der CHARM-Studie (CHARM-Overall) zeigt sich, dass nach Auswertung von 7599 Patienten mit Herzinsuffizienz, die entweder mit Candesartan (Zieldosis 32 mg/Tag) oder mit Plazebo behandelt wurden, die Gesamtsterblichkeit bei den mit Candesartan behandelten Patienten geringer war (23 vs. 25 %, $p=0,03$), ebenso wie die Sterblichkeit mit kardiovaskulärer Ursache (18 vs. 20 %, $p=0,01$) und die Krankenhausaufnahmen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz (20 vs. 24 %, $p<0,0001$) (**Abb. 2**). Diese günstigen Wirkungen des AT_1 -Rezeptor-Blockers Candesartan zeigten sich in allen drei Studienarmen: CHARM-Alternative ($n=2025$), CHARM-Added ($n=2544$) und CHARM-Preserved ($n=3020$). Die Patienten wurden für mindestens 2 Jahre nachuntersucht (im Mittel 38 Monate).

Aus pathophysiologischer Sicht steht außer Zweifel, dass die Blockade des RAAS ein günstiges Prinzip zur Therapie der Herzinsuffizienz ist. Daher wurde gemeinhin angenommen, dass auch AT_1 -Rezeptor-Blocker bei dieser Indikation effektive Medikamente sind. Bisher gab es aber nur wenige kleine Studien, in denen die Wirksamkeit von AT_1 -Rezeptor-Blockern mit Plazebo bei herzinsuffizienten Patienten (ohne ACE-Hemmer-Therapie) verglichen wurde. Aus Meta-Analysen dieser Studien ließ sich aber schon ein Vorteil von AT_1 -Rezeptor-Antagonisten gegenüber Plazebo im Hinblick auf die Sterblichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz ableiten, der von den Daten aus ELITE-II (im Vergleich mit den Plazebo-Daten aus SOLVD) und von den Daten aus ValHeFT (Subgruppe ohne ACE-Hemmer) unterstützt wurde [6, 23]. Mit den Ergebnissen der CHARM-Studie kann die Überlegenheit von AT_1 -Rezeptor-Blockern gegenüber Plazebo bei der Therapie der Herzinsuffizienz erstmals mit einer großen randomisierten Studie nachgewiesen werden. Darüber hinaus weisen die Daten von CHARM darauf hin, dass AT_1 -Rezeptor-Blocker einen günstigen therapeutischen Einfluss auf herzinsuffiziente Patienten (NYHA II–IV) haben, unabhängig von der Begleitmedikation (insbesondere unabhängig von ACE-Hemmer- und Betablocker-Therapie) und unabhängig von der LV-Auswurfraction (**Abb. 2**).

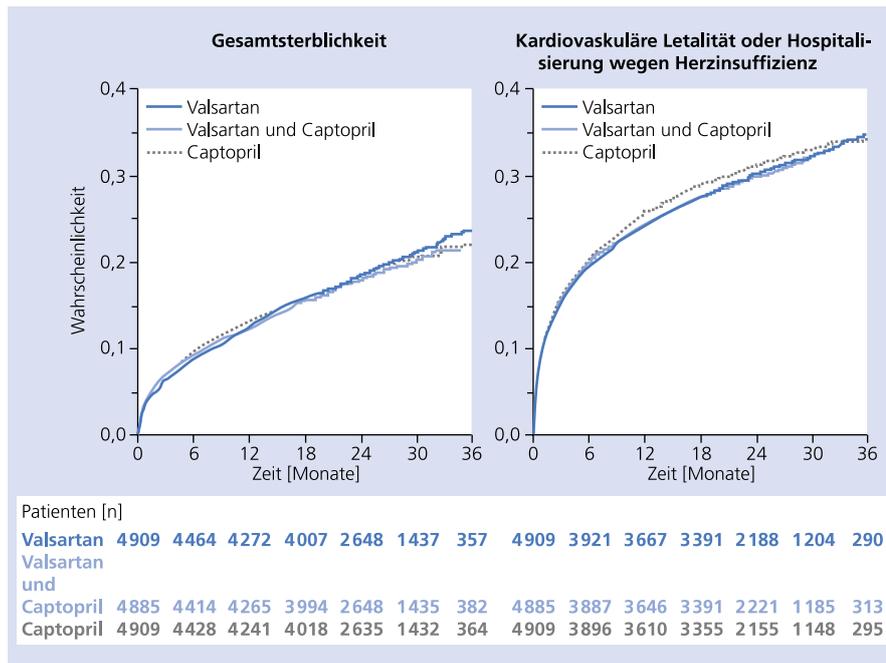


Abb. 3. Ergebnisse der VALIANT-Studie: Gesamtsterblichkeit (A), Sterblichkeit aus kardiovaskulärer Ursache, Reinfarkt oder Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz (B) [17]

Post-Infarkt-Studien

Häufige Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist die ischämische Herzerkrankung und der Herzinfarkt. Für ACE-Hemmer wurde in mehreren großen Studien gezeigt, dass sie das Überleben verlängern, wenn sie kurz nach einem Infarkt ereignis verabreicht werden.

Dieses Therapiekonzept wurde in der OPTIMAAL-Studie (Optimal Trial in myocardial infarction with the Angiotensin II antagonist Losartan) auf AT₁-Rezeptoren-Blocker übertragen, und die Therapie mit Losartan wurde mit Captopril bei 5477 Patienten mit Myokardinfarkt verglichen [4]. Die Mortalität als primärer Endpunkt war vergleichbar in beiden Gruppen (18 vs. 16%, mittlerer Beobachtungszeitraum 2,7 Jahre). Ebenso wurden die sekundären und tertiären Endpunkte wie plötzlicher Herztod, Reinfarkt und Krankenhausaufnahmen in beiden Gruppen gleich häufig erreicht. Wie bei allen AT₁-Rezeptor-Blocker versus ACE-Hemmer-Studien war der AT₁-Rezeptor-Blocker besser verträglich ($p < 0,0001$) [4]. Das Studien-Design erlaubt aber streng genommen keine Aussage darüber, ob Lo-

sartan ebenso gut wirksam ist wie Captopril.

Die VALIANT-Studie (Valsartan in acute myocardial infarction) hatte drei Behandlungsgruppen mit Valsartan, Captopril und einer Kombinationstherapie. Insgesamt wurden 14 703 Patienten mit eingeschränkter kardialer Funktion nach Myokardinfarkt (LVEF $\leq 35\%$) ausgewertet. Zieldosen waren 2 x 160 mg Valsartan/Tag, 3 x 50 mg Captopril/Tag und 2 x 80 mg Valsartan plus 3 x 50 mg Captopril/Tag. Im Median wurden die Patienten 25 Monate beobachtet. Im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit der Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abb. 3). Valsartan erwies sich als ebenso effektiv wie Captopril in dieser Patientengruppe, während die Kombinationstherapie vor allem eine höhere Nebenwirkungsrate ohne zusätzlichen therapeutischen Nutzen aufwies (Abb. 3) [17].

Neben ihrer unmittelbaren Wirkung als Antihypertensiva oder als Nachlastsenker bei Herzinsuffizienz gibt es einige „Nebenbefunde“ der großen klinischen Studien, die den Einsatz von AT₁-Rezeptor-Blockern als vorteilhaft erscheinen lassen:

- Unter AT₁-Rezeptor-Antagonisten treten weniger Nebenwirkungen auf als unter ACE-Hemmern, so dass es zu weniger Therapieabbrüchen kommt
- AT₁-Rezeptor-Blocker wirken wie ACE-Hemmer nephroprotektiv
- Unter AT₁-Rezeptor-Blocker-Therapie wird die Zahl der Diabetes-Neuerkrankungen verringert
- Es kommt seltener zum Auftreten eines Vorhofflimmerns

Empfehlungen und Leitlinien

Die Blockade des RAAS durch ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonisten ist eine sinnvolle und bewährte Therapiestrategie bei Herzinsuffizienz. AT₁-Rezeptor-Blocker scheinen aufgrund ihrer spezifischen Wirkung am AT₁-Rezeptor und der geringen Nebenwirkungen aus pathophysiologischer Sicht ein guter Ersatz oder eine gute Ergänzung für ACE-Hemmer zu sein. Die Verträglichkeit der Substanzen dieser Klasse ist in allen Studien besser als die der ACE-Hemmer.

Die bisher vorliegenden klinischen Studien weisen darauf hin, dass AT₁-Rezeptor-Blocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die keinen ACE-Hemmer einnehmen können, die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität verringern (CHARM-Alternative). Außerdem könnte die Gabe von AT₁-Rezeptor-Blockern zusätzlich zu ACE-Hemmern und der übrigen etablierten Herzinsuffizienz-Therapie (Betablocker, Spironolacton, herzwirksame Glykoside) einen zusätzlichen Nutzen zumindest für die Morbidität der Patienten bringen (ValHeFT und CHARM-Added). Dieser zusätzliche Nutzen lässt sich aber nicht nach einem Myokardinfarkt nachweisen (VALIANT). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener LV-Funktion kann mit AT₁-Rezeptor-Blockern zwar nicht die kardiovaskuläre Sterblichkeit, aber die Häufigkeit der Krankenhausaufnahmen reduziert werden (CHARM-Preserved). Nach Myokardinfarkt scheinen AT₁-Rezeptor-Blocker ebenso wirksam zu sein wie ACE-Hemmer (VALIANT). Eine Überlegenheit

von AT₁-Rezeptor-Blockern gegenüber ACE-Hemmern wurde jedoch in keiner Studie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt nachgewiesen.

Die hier diskutierten neueren Studien (CHARM und VALIANT) werden in den aktuellen Leitlinien nationaler und internationaler kardiologischer Gesellschaften noch nicht berücksichtigt. Hier werden AT₁-Rezeptor-Blocker als möglicherweise therapeutisch nützlich eingestuft (die bisherige Datenlage und die allgemeine Meinung sprechen dafür, Klasse IIa oder B) [11, 12]. Die neueren Studien bestätigen und verstärken jedoch diese positive Einschätzung von AT₁-Rezeptor-Blockern bei Herzinsuffizienz, so dass diese Substanzen bei der nächsten Aktualisierung der Leitlinien stärkere Berücksichtigung finden dürften.

Bei der praktischen Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollten jedoch weiterhin die Möglichkeiten der schon seit langem etablierten, preisgünstigeren und in vielen großen randomisierten Studien als wirksam befundenen Herzinsuffizienz-Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmer, Spironolacton und gegebenenfalls herzwirksamen Glykosiden ausgeschöpft werden, bevor die zusätzliche Gabe von AT₁-Rezeptor-Blockern erwogen wird. Bei Unverträglichkeit für ACE-Hemmer dürfen die AT₁-Rezeptor-Antagonisten jedoch als eine gleichwertige Ersatzsubstanz angesehen werden. Sollten weitere Studien die Ergebnisse der CHARM-Studie belegen, könnte sich jedoch eine Ausweitung der Indikationen für AT₁-Rezeptor-Blocker bei Herzinsuffizienz ergeben.

Literatur

- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415–72.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–60.
- Dominiak P, Hauser W. Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT₁-Rezeptor-Antagonisten. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2315–8.
- Erdmann E, George M, Voet B, Belcher G, et al. The safety and tolerability of candesartan cilexetil in CHF. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1 Suppl 1:31–6.
- Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285–92.
- Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602–9.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
- Helin K, Stoll M, Meffert S, Stroth U, et al. The role of angiotensin receptors in cardiovascular diseases. *Ann Med* 1997;29:23–9.
- Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2001;90:218–37.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation; endorsed by the heart failure society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056–64.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–71.
- Nickenig G. Central role of the AT₁-receptor in atherosclerosis. *J Hum Hypertens* 2002;16, Suppl 3:S26–S33.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
- Pitt B, Chang P, Timmermans PB. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the evaluation of losartan in the elderly (ELITE) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:693–700.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–7.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–52.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. *Am J Cardiol* 2000;85:187–92.
- Silvestre JS, Bergaya S, Tamarat R, Duriez M, et al. Proangiogenic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition is mediated by the bradykinin B₂ receptor pathway. *Circ Res* 2001;89:678–83.
- Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, et al. Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1994;94:301–10.
- Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl N:79–85.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.

Klinische Studien

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

Symptomatische Behandlung mit Pregabalin

Bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie sind 300 und 600 mg/Tag Pregabalin signifikant wirksamer als Placebo zur Reduktion der Schmerzen und zur Verbesserung der Schlafqualität. Pregabalin ist gut verträglich.

Viele Patienten mit diabetischer Polyneuropathie leiden unter chronisch neuropathischen Schmerzen, insbesondere brennenden Schmerzen an den unteren Extremitäten und quälenden Parästhesien. Für Gabapentin, den Vorgänger von Pregabalin, zeigten zwei große randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien eine Wirksamkeit bei der diabetischen Polyneuropathie. Pregabalin (Lyrica®) bindet an spannungsabhängige Calciumkanäle, insbesondere an die Alpha_2 -Delta-Untereinheit. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus wurde postuliert, dass Pregabalin auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam ist.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die seit ein bis fünf Jahren unter einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie litten und auf einer Skala zwischen 0 und 11 Punkten mindestens 4 Punkte für die Ausprägung der Schmerzen über eine Woche hinweg aufwiesen. Die doppelblinde, multizentrische Studie hatte vier Therapiearme, nämlich Placebo, 75, 300 und 600 mg Pregabalin/Tag. Randomisiert wurden 338 Patienten. Für die Intention-to-treat-Analyse standen 337 Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsphase erstreckte sich über 5 Wochen. Für die hohe Pregabalin-Dosis wurde eine Titrierung über 6 Tage vorgenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine numerische Schmerzskala mit Werten zwischen 0 und 10, die einmal täglich ausgefüllt werden musste. Die letzten 7 Tage der Behandlungsphase wurden ausgewertet. Für diesen Endpunkt zeigten Patienten, die 300

oder 600 mg Pregabalin am Tag erhielten, eine signifikante Besserung ihres Schmerzscores. Verbesserungen fanden sich auch in dem summierten Schmerzscores über eine Woche, in einer Skala, die eine Beeinträchtigung des Schlafs misst, beim McGill-Schmerzfragebogen und in einigen Untereinheiten des SF-36-Lebensqualitätsinstruments. Die ersten signifikanten Veränderungen der Schmerzintensität und eine Verbesserung des Schlafs wurden bereits nach *einer Woche* sichtbar und hielten über die 5-wöchige Behandlungsphase an. Eine über 50%ige Reduktion der Schmerzintensität im Vergleich zum Ausgangswert erreichten 46 % der Patienten unter 300 mg/Tag Pregabalin, 48 % unter 600 mg/Tag und 18 % unter Placebo. In der niedrigsten Tagesdosis von 75 mg war Pregabalin nicht wirksam.

Pregabalin wurde relativ gut vertragen. Nur 15 % der Patienten brachen wegen

Nebenwirkungen die Behandlung ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren dosisabhängig und umfassten unsystematischen Schwindel, Benommenheit, periphere Ödeme und Ataxie.

Kommentar

Pregabalin zeigt wie Gabapentin eine statistisch signifikante Wirkung auf die klinischen Symptome einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. Der Effekt ist zwischen 300 und 600 mg/Tag nicht dosisabhängig, so dass offenbar eine Tagesdosis von 300 mg ausreichend ist. Die 75-mg-Dosis dagegen war nicht wirksam. Die Verträglichkeit scheint zumindest vergleichbar, eventuell sogar besser zu sein als bei Gabapentin. Leider gibt es bisher keine direkten Vergleichsstudien zwischen Pregabalin und Gabapentin oder zwischen Pregabalin und trizyklischen Antidepressiva.

Quelle

Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004;63:2104–10.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Diabetes mellitus Typ 2

Frühe Insulin-Gabe verbessert Stoffwechseleinstellung

Die frühe Gabe von Insulin glargin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 senkt HbA_{1c} -Spiegel stärker und zu einem früheren Zeitpunkt als bei einer Weiterbehandlung nur mit Diät oder oralen Antidiabetika. Die Zahl der gefährdeten Hypoglykämien stieg durch die Insulin-Gabe nicht.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden unter einem absoluten oder relativen Insulin-Mangel. Dennoch wird bisher die Insulin-Therapie im Allge-

meinen erst im fortgeschrittenen Krankheitszustand eingesetzt. Exogen zugeführtes Insulin ist jedoch ein *sicheres* Arzneimittel, es besitzt keine Kontrain-

dikationen und kann mit praktisch allen anderen Substanzen kombiniert werden. Zudem wird vermutet, dass durch eine frühe Insulin-Gabe die *Beta-Zellfunktion* erhalten werden kann.

Da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass neuere, lang wirkende Insulin-Analoga wie Insulin glargin Blut-Glucosespiegel sicher, langanhaltend und vorhersehbar senken, wurde in der INSIGHT-Studie (Implementing new strategies with insulin glargine for hyperglycemia therapy) untersucht, welchen Nutzen eine frühe Gabe von Insulin glargin (Lantus®) im Vergleich zu oralen Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hat. Die in Kanada durchgeführte, offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie mit zwei Armen erfasste 405 Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit Typ-2-Diabetes, der seit mindestens sechs Monaten bestand. Sie wurden entweder mit der bisherigen Therapie plus Insulin glargin behandelt oder erhielten ein bis drei orale Antidiabetika.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Erreichen eines HbA_{1c}-Werts ≤6,5 % bei zwei aufeinander folgenden Messungen. Sekundäre Endpunkte umfassten:

- Zeit bis zum Erreichen von zwei nacheinander gemessenen HbA_{1c}-Werten ≤7 %
- Anteil der Patienten, die diesen Zielwert erreichten
- Lipidparameter
- Hypoglykämien
- Zufriedenheit mit der Behandlung

Die Patienten spritzten Insulin glargin einmal täglich vor dem Zubettgehen beginnend mit einer Dosis von 10 I.E. pro Tag. Die Patienten mussten die Dosis um 1 E./Tag erhöhen, bis eine Glucose-Konzentration ≤100 mg/dl erreicht wurde. In der Kontrollgruppe wurde die Dosis der oralen Antidiabetika so angepasst, dass ebenfalls eine Blut-Glucosekonzentration ≤100 mg/dl erzielt wurde. In der Insulin-Gruppe konnten 206 Patienten, in der Gruppe mit den oralen Antidiabetika 199 Patienten ausgewertet werden. Sie waren in den demographischen Parametern vergleichbar. Das Durchschnittsalter lag bei 56,5 Jahren.

In der Insulin-glargin-Gruppe erreichten mehr Patienten (17,5 %) den HbA_{1c}-Zielwert ≤6,5 %, und zwar auch noch rascher als in der Kontrollgruppe (10,6 %, p = 0,032). Bei den sekundären Endpunkten fiel der HbA_{1c}-Wert bei den Insulin-behandelten Patienten

um 1,55 Prozentpunkte, in der Kontrollgruppe um 1,25 Prozentpunkte. Die Blut-Glucosekonzentration sank signifikant stärker in der Insulin-Gruppe. Triglycerid-Spiegel sanken etwas stärker in der Insulin-Gruppe als in der Kontrollgruppe. In der Insulin-Gruppe kam es jedoch erwartungsgemäß zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts um 1,89 kg. Eine Hypoglykämie wurde nicht signifikant häufiger beobachtet. Die INSIGHT-Studie zeigte also, dass die frühe Gabe von Insulin glargin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 rascher und häufiger zur Stoffwechselkontrolle führt als eine Standardtherapie mit oralen Antidiabetika. Das Risiko für eine Hypoglykämie wurde dadurch nicht erhöht. Mit dieser durch den Patienten kontrollierten Therapie kann bei 20 % der Behandelten ein HbA_{1c}-Wert ≤6,5 % und bei 50 % ≤7 % erzielt werden.

Quelle

Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. Randomized trial of early glargine use to achieve optimal HbA_{1c} levels in insulin naive people with type 2 diabetes. 65. Annual Scientific Session of the American Diabetes Association, San Diego, 10. bis 14. Juni 2005.

sh

Kardiovaskuläre Ereignisse

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Primärprävention bei Frauen

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure vermag in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse bei Frauen das Schlaganfallrisiko, aber nicht das Herzinfarkttrisiko zu senken.

Der Nutzen von Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) in der *Sekundärprävention* nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA), Schlaganfall, bei Angina pectoris und nach einem Myokardinfarkt ist gesichert. Unsicher ist bisher die Rolle, die Acetylsalicylsäure in der *Primärprävention* vaskulärer Ereignisse, insbesondere des Schlag-

anfalls, einnimmt. Die bisher durchgeführten Studien wurden überwiegend oder ausschließlich mit Männern durchgeführt und zeigten, dass Acetylsalicylsäure (ASS) zwar das Risiko vaskulärer Ereignisse verringert, gleichzeitig aber die Zahl von Blutungsereignissen, insbesondere zerebralen Blutungen erhöht. Acetylsalicylsäure wurde deshalb bis-

her nicht in der Primärprävention des Schlaganfalls empfohlen.

Die *Women's Health Study* ist die bisher größte Primärpräventionsstudie zum Einsatz von Acetylsalicylsäure bei Frauen. In die Studie wurden 39 876 Frauen im Alter über 45 Jahre aufgenommen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie gesund waren, also kein vaskuläres Ereignis und keine vaskuläre Erkrankung aufwiesen. 19 934 Patientinnen wurden mit 100 mg Acetylsalicylsäure jeden 2. Tag behandelt, 19 942 mit Placebo. Die Studie erstreckte sich über 10 Jahre, und einmal jährlich wurden die Patientinnen nach vaskulären Ereignissen befragt. Der primäre Endpunkt der Studie war das *erste kardiovaskuläre Ereignis* (nicht tödlicher

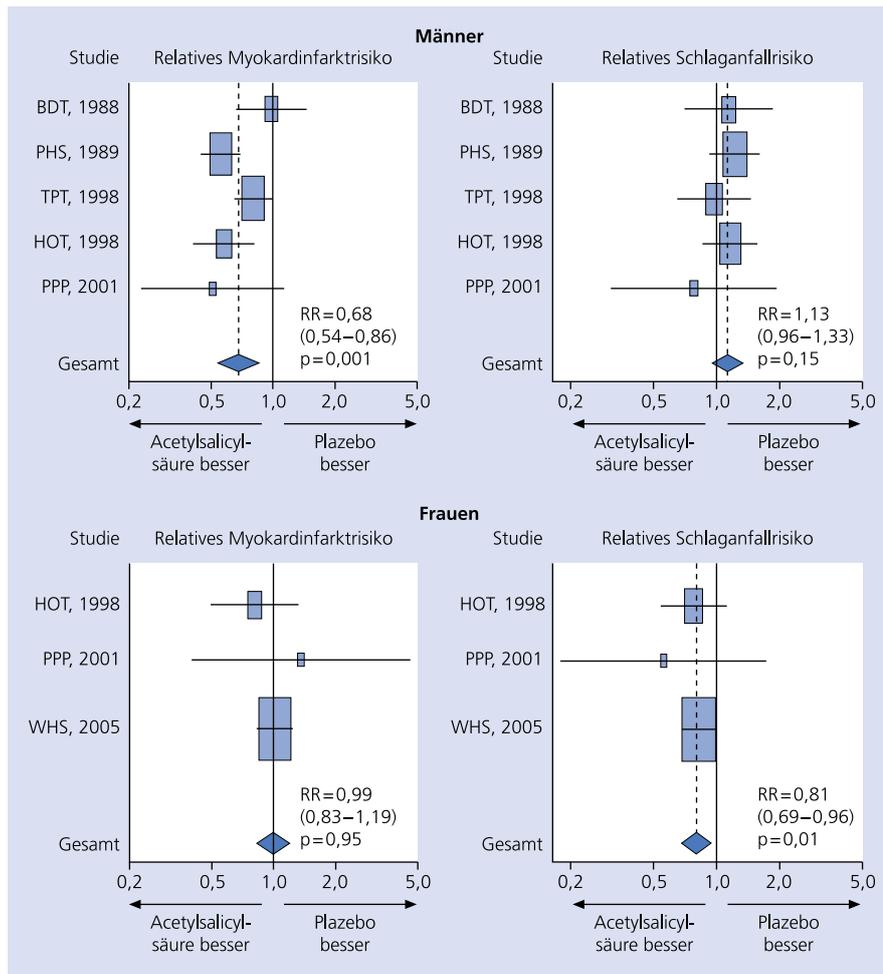


Abb. 1. Primärpräventiver Nutzen von Acetylsalicylsäure bei Männern und Frauen (BDT = British doctor's trial, PHS = Physicians' health study, TPT = Thrombosis prevention trial, HOT = Hypertension optimal treatment, PPP = Primary prevention project, WHS = Women's health study)

Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder vaskulärer Tod). Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen betrug bei Studienbeginn 55 Jahre. 13 % der Frauen rauchten, 18 % waren deutlich übergewichtig, 26 % hatten eine arterielle Hypertonie und 30 % erhielten eine Hormonersatztherapie nach der Menopause. Während der Studie traten in der Acetylsalicylsäure-Gruppe 477 *kardiovaskuläre Endpunkte* auf, in der Placebo-Gruppe 522. Die relative Risikoreduktion betrug 9 % und war nicht signifikant. In der Acetylsalicylsäure-Gruppe kam es zu 221 *Schlaganfällen*, in der Placebo-Gruppe zu 266 Schlaganfällen. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 17 % bei einem p-Wert von 0,04. Der Nutzen beschränkte sich allerdings auf *ischämische Infarkte*. In der Acetylsalicylsäure-Gruppe traten

51 zerebrale Blutungen auf, in der Placebo-Gruppe 41. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In Bezug auf Myokardinfarkte und vaskuläre Todesfälle ergab sich *kein* Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Risiko *gastrointestinaler Blutungen* war unter Acetylsalicylsäure um den Faktor 1,4 erhöht. So kam es zu 127 schweren Blutungen unter Acetylsalicylsäure und 91 unter Placebo. Auch Magen-Darm-Ulzera waren in der Acetylsalicylsäure-Gruppe signifikant häufiger. Subgruppenanalysen zeigten, dass der höchste Nutzen von Acetylsalicylsäure bei Frauen im Alter *über 65 Jahren* zu verzeichnen war.

Kommentar

Die Women's Health Study ist die bisher größte Primärpräventionsstudie bei Frauen über 45 Jahren. Die Studie zeigt eindeutig, dass Frauen bezüglich der *Schlaganfallprävention* von Acetylsalicylsäure profitieren, bezüglich der Prävention von *Myokardinfarkten* nicht. Eine Metaanalyse aller bisher durchgeführten Studien zeigt bei *Männern* das entgegengesetzte Ergebnis. Nimmt man die 5 bisher durchgeführten Primärpräventionsstudien zusammen, kommt es bei Männern zu einer 32%igen relativen Risikoreduktion in Bezug auf Herzinfarkte und zu einer 13%igen Zunahme von Schlaganfällen (**Abb. 1**).

Diese Unterschiede der Effekte zwischen Männern und Frauen sind biologisch schwer zu erklären. Die Women's Health Study unterscheidet sich von den Studien bei Männern auch dadurch, dass hier der Nutzen der Acetylsalicylsäure-Behandlung nicht durch eine signifikant erhöhte Rate an zerebralen Blutungen wieder aufgehoben wurde. Ein möglicher Faktor, der hier nicht untersucht wurde, ist der *Alkoholkonsum*, der bei Frauen in der Regel geringer ist als bei Männern. Regelmäßiger Alkoholkonsum erhöht das Risiko von Blutungskomplikationen bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure. Zusammengefasst besteht also sowohl für Männer wie für Frauen ein geringer präventiver Nutzen von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse, wobei bei Frauen Schlaganfälle und bei Männern Herzinfarkte verhindert werden.

Quelle

Ridker PM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Nicht-diabetische chronische Nierenerkrankung

Felodipin verstärkt Wirksamkeit von ACE-Hemmern nicht

Bei Patienten mit nicht-diabetischer chronischer Nephropathie, die mit dem ACE-Hemmer Ramipril behandelt wurden, konnte die zusätzliche Gabe des Dihydropyridin-Calciumkanalblockers Felodipin den Blutdruck zwar weiter senken, das Fortschreiten der Nierenerkrankung aber nicht verlangsamen.

Sowohl bei diabetischen als auch nicht-diabetischen chronischen Nierenerkrankungen zählt Bluthochdruck zu den größten Risikofaktoren für das Fortschreiten der Erkrankung. Wird der Blutdruck mit Substanzen gesenkt, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, wird zusätzlich die glomeruläre Hypertonie vermindert, was sich wiederum positiv auf die glomeruläre Filtration auswirkt. Im Tierversuch und beim Menschen zeigten *Angiotensin-Konversionsenzym(ACE-)Hemmer* bei vergleichbaren blutdrucksenkenden Eigenschaften eine stärkere renoprotektive Wirkung als konventionelle Antihypertensiva. In der Ramipril Efficacy In Nephropathy(REIN)-Studie wurde belegt, dass der ACE-Hemmer Ramipril (z. B. Delix®) bei Patienten mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung gegenüber herkömmlichen Arzneistoffen die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate verlangsamt und das Fortschreiten zum Endstadium der Nierenerkrankung um 50 % reduzierte.

In einer aktuellen Studie wurde untersucht, ob eine Blutdrucksenkung unter die Werte der REIN-Studie (diastolisch <90 mmHg) dazu beitragen kann, die Dialyse hinauszuzögern oder zu verhindern. Dafür wurden die Wirkungen einer intensivierten Blutdruckkontrolle auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung zum Endstadium mit einer konventionellen Methode verglichen.

In die randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie wurden 338 Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren aufgenommen, die an einer nicht-diabetischen Nephropathie und anhaltender Proteinurie erkrankt waren.

Nach einer 6-wöchigen Auswaschphase von ACE-Hemmern und nach 24-stün-

digem Absetzen anderer diuretischer Therapeutika und einer Ausgangsuntersuchung wurde die 6-wöchige Eingangsphase mit täglich 2,5 mg Ramipril begonnen. Um den diastolischen Blutdruck unter 90 mmHg zu halten, waren neben dem ACE-Hemmer auch andere Antihypertonika, wie Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten erlaubt. Nach einer Woche wurde die Ramipril-Dosis auf 5 mg pro Tag (maximal tolerierte Dosis) erhöht, die begleitende antihypertensive Therapie auf ein Minimum heruntersetzt. Nach 6 Wochen wurden die Ausgangsuntersuchungen wiederholt und die glomeruläre Filtrationsrate gemessen. Anschließend wurden die Studienteilnehmer randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Konventionelle Blutdruckkontrolle (diastolischer Blutdruck <90 mmHg, unabhängig vom systolischen Blutdruck)
- Intensivierte Blutdruckkontrolle (systolischer Blutdruck <130 mmHg, diastolischer Blutdruck <80 mmHg) durch zusätzliche Gabe des lang wirkenden *Dihydropyridin-Calciumkanalblockers Felodipin* (z. B. Mynobal®): zu Beginn 5 mg/Tag, bei Bedarf nach einer Woche Dosis auf 10 mg/Tag erhöht

Ausgangsparameter und eingesetzte Ramipril-Dosis waren in den beiden Gruppen ausbalanciert. Von 338 randomisierten Probanden konnten 335 über durchschnittlich 19 Monate nachbeobachtet werden. In diesem Zeitraum fiel der Blutdruck in der Gruppe mit der intensiveren Blutdruckkontrolle von 137/84 mmHg vor der Randomisierung auf 130/80 mmHg und im konventionellen Kontrollarm von 136/84 auf 134/82 mmHg. Der mittlere systolische

Blutdruck in der Nachbeobachtungsphase lag unter Felodipin bei 129,6 mmHg, bei konventionell behandelten Probanden bei 133,7 mmHg. Die entsprechenden diastolischen Blutdruckwerte betragen 79,5 und 82,3 mmHg. Somit wurde während der Studie ein Blutdruckunterschied von etwa 4,1 bzw. 2,8 mmHg zwischen den beiden Gruppen aufrechterhalten. In der Nachbeobachtungsphase entwickelten 38 von 167 Patienten (23 %) mit intensiver Blutdruckkontrolle und 34 von 168 Patienten (20 %) in der konventionellen Kontrollgruppe eine Nierenerkrankung im Endstadium (Risikoverhältnis: 1,00). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt wurde die Studienmedikation *gut vertragen*, eine schwere Hyperkaliämie wurde nicht beobachtet.

Diese Ergebnisse belegen, dass bei Patienten mit einer nicht-diabetischen chronischen Nephropathie eine Kombination aus Ramipril und Felodipin den Blutdruck wirksamer senkt als eine konventionelle Therapie mit dem ACE-Hemmer allein. Allerdings hatte die intensivere Behandlungsmethode für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung des Endstadiums keinen zusätzlichen Nutzen.

Quelle

Ruggenti P, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365: 939–46.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Aus Forschung & Entwicklung

Hyperlipoproteinämie

Höhere HDL-Cholesterol-Spiegel durch Hemmung des Cholesteryl-Ester-Transferproteins

Das Cholesteryl-Ester-Transferprotein (CETP) vermittelt den Übertritt von Cholesterol von High-Density-Lipoprotein (HDL) in Very-low-Density- oder Low-Density-Lipoprotein (VLDL bzw. LDL) und trägt so zu einem prognostisch ungünstigen LDL-HDL-Verhältnis bei. Die Hemmung von CETP eröffnet eine Möglichkeit zur Erhöhung des HDL-Cholesterol-Spiegels, wie mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib gezeigt werden konnte.

Die präventive Wirkung einer LDL-Cholesterol-Senkung mit CSE-Hemmern bei Patienten mit Koronarerkrankung ist durch mehrere große randomisierte Studien belegt und gilt als evidenzbasiert. Pathophysiologisch ebenso schlüssig erscheint das Konzept einer Steigerung von HDL-Cholesterol (HDL-C) zur Protektion gegen Arteriosklerose. HDL transportiert überschüssiges Cholesterol aus Zellen zurück zur Leber. Ein höherer HDL-Spiegel kann somit die Cholesterol-Konzentration beispielsweise in Gefäßwänden oder Makrophagen reduzieren.

Dass dieses Konzept funktionieren könnte, belegen Daten aus epidemiologischen Studien in denen gezeigt wurde, dass eine inverse Korrelation zwischen HDL-Cholesterol-Spiegeln und dem Risiko einer Koronarerkrankung besteht [1]. Eine Erhöhung des HDL-Cholesterols ist grundsätzlich über zwei Wege denkbar. Zum einen können exogen HDL-artige Substanzen zugeführt werden, zum anderen kann der endogene Ab- oder Umbau von HDL gehemmt werden.

HDL-Protein zuführen

Der erstgenannte Ansatz wurde in einer Studie geprüft, in der Patienten mit akutem Koronarsyndrom über 5 Wochen eine wöchentliche Infusionsbehandlung mit einem Komplex aus *Apolipoprotein A-1 Milano* und von *Phospholipiden*

erhielten. (Apolipoprotein A-1 ist eine Hauptprotein Komponente von HDL, die Variante Milano wurde in einer norditalienischen Population gefunden, die trotz niedriger HDL-Cholesterol-Spiegel ein geringes Arteriosklerose-Risiko aufwies.) Trotz der sehr kurzen Therapiedauer kam es in der Behandlungsgruppe zu einer Abnahme des Atheromvolumens in den Koronararterien um 4,2% im Vergleich zur Kontrollgruppe, gemessen mit intravaskulärem Ultraschall. [2]. Dieser ausgesprochen positive und starke Effekt war überraschend und unerwartet.

Der zweite Weg wäre die Entwicklung von Pharmaka, die den HDL-Cholesterol-Spiegel anhaltend erhöhen. Dies ist zwar heute schon möglich mit CSE-Hemmern (2–8% Steigerung), Fibraten (etwa 10%), Nicotinsäure (15–35%) oder Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl (etwa 8%). Abgesehen von Nicotinsäure sind die Effekte jedoch eher bescheiden. Nicotinsäure hat allerdings häufig Verträglichkeitsprobleme.

HDL-Abbau hemmen

Die Hemmung des Cholesteryl-Ester-Transferproteins (CETP) weist jetzt einen völlig neuen Weg der HDL-Cholesterol-Erhöhung. HDL-Lipoproteine nehmen zwar überschüssiges Cholesterol auf, geben, jedoch nicht die gesamte Menge an die Leber zurück. Ein Teil gelangt über den LDL-Rezeptor der Le-

ber wieder in den Cholesterolkreislauf zurück, ein anderer Teil wird von HDL an VLDL- und LDL-Lipoproteine abgegeben. Dieser Kreislauf ist CETP-vermittelt. Die Hemmung von CETP würde die Überführung von HDL-gebundenem Cholesterol in den LDL-/VLDL-Pool hemmen und damit den HDL-Cholesterol-Spiegel erhöhen. Dass dies tatsächlich so abläuft, konnte mit dem CETP-Hemmer *Torcetrapib* (Abb. 1) bereits im Tierversuch und in Studien am Menschen demonstriert werden [3]. Jetzt wurden die Ergebnisse einer einfachblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie an 19 Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterol (<40mg/dl) berichtet [4]. Die Teilnehmer erhielten zunächst über 4 Wochen Placebo, in den folgenden 4 Wochen wurden sie mit 120 mg Torcetrapib pro Tag behandelt. Eine Subgruppe von 9 Patienten nahm zusätzlich 20 mg Atorvastatin ein. In einer dritten Phase wurden 6 Patienten, die kein Atorvastatin erhielten, mit zweimal täglich 120 mg Torcetrapib über weitere 4 Wochen behandelt.

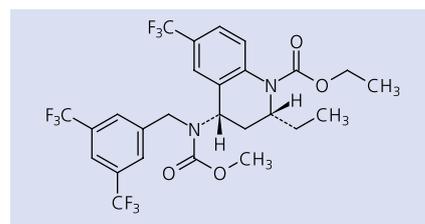


Abb. 1. Torcetrapib (Fa. Pfizer)

Die Ergebnisse der Therapie waren überzeugend. 120 mg Torcetrapib allein erhöhte die Plasmakonzentration von HDL-Cholesterol um 46%, in Kombination mit Atorvastatin sogar um 61% im Vergleich zur Placebophase. Die zweimal tägliche Einnahme von Torcetrapib allein führte zu einer Verdoppelung der HDL-Cholesterol-Konzentration (+106%). Zusätzlich wurde das LDL-Cholesterol um bis zu 17% ge-

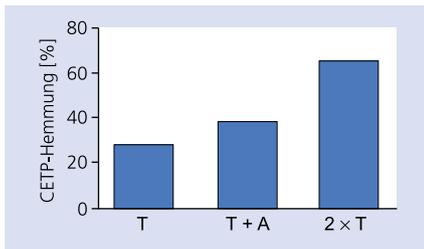


Abb.2. Hemmung der CETP-Aktivität durch 120 mg Torcetrapib (T), 120 mg Torcetrapib + 20 mg Atorvastatin (T+A) und 2 x120 mg Torcetrapib (2xT)

senkt, ein Effekt, der ebenfalls durch den Wirkungsmechanismus von CETP erklärbar ist.

Abbildung 2 zeigt das Ausmaß der CETP-Hemmung unter Therapie im Vergleich zur Placebophase. Die Werte sind invers korreliert mit dem HDL-Anstieg. Bedeutsame Nebenwirkungen wurden in der kurzen Behandlungsphase nicht beobachtet.

Der CETP-Hemmer Torcetrapib stellt also eine viel versprechende Neuerung im Repertoire der kardiovaskulären Pharmaka dar, der definitive Stellenwert

Kommentar

Inzwischen ist mit 13 000 eingeschlossenen Patienten die Rekrutierungsphase einer großen Phase-III-Endpunktstudie abgeschlossen (ILLUMINATE-Trial). Die Studie soll beweisen, dass eine fünfjährige Behandlung von Patienten mit kardiovaskulärem Risiko mit Torcetrapib und Atorvastatin das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko im Vergleich zur Therapie mit Atorvastatin allein signifikant reduziert. Das gesamte Phase-III-Programm von Torcetrapib umfasst 40 Studien mit 25 000 Patienten, Pfizer investiert dafür 800 Mio. US-Dollar.

In die Kritik geraten ist die Firma durch ihre Entscheidung, Torcetrapib nur in Kombination mit Atorvastatin und nicht als Monosubstanz auf den Markt zu bringen. Die geplante Markteinführung der Kombipille fällt vielleicht nicht ganz zufällig mit dem Auslaufen des Patentschutzes auf Atorvastatin zusammen.

E. Stengele

muss allerdings in Endpunktstudien belegt werden.

Quellen

1. Brewer HB jr. High density lipoprotein; a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24;387–91.
2. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes; a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290;2292–300.

3. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002;105;2159–65.
4. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350;1505–15.

Dr. med. Eberhard Stengele,
Bad Krozingen

Direkte Thrombin-Inhibitoren

Pharmakokinetik von Dabigatran etexilat

Mit dem Thrombin-Inhibitor Dabigatran etexilat wird bei einer frühen oralen Gabe als Kapsel ein bis drei Stunden nach einem elektiven Hüftgelenkersatz eine ausreichende Plasmakonzentration zur Thromboseprophylaxe erreicht, wie eine Studie zur Pharmakokinetik ergab.

Dabigatran etexilat (BIBR 1048) ist ein direkter oraler Thrombin-Inhibitor mit niedriger relativer Molekülmasse. Es hemmt Thrombin spezifisch, reversibel und kompetitiv. Das Prodrug wird nach der oralen Einnahme rasch umgewandelt in die Wirkform Dabigatran, die oral selbst nur zu 3,5 bis 5 % bioverfügbar ist. Ausgeschieden wird Dabigatran vor allem über die Nieren. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 14 Stunden. Das CYP-450-Enzymsystem ist nicht am Abbau beteiligt, es wird weder induziert noch gehemmt.

Das Ausmaß der Absorption des Thrombin-Inhibitors wurde in zwei Studien untersucht. Primäre Endpunkte waren

jeweils die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Zeit bis dahin (t_{max}). Darreichungsform war eine Hartgelatine-Kapsel gefüllt mit Mikropellets, bei denen der Wirkstoff auf einen überzogenen Weinsäurekern aufgebracht ist. Sie wurde entwickelt, weil die ursprüngliche Tablettenformulierung unter anderem zu einer zu großen interindividuellen Streuung der pharmakokinetischen Parameter führte.

In einer offenen Phase-I-Studie wurde die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 150 mg Dabigatran etexilat bei 18 gesunden Probanden untersucht. Die normalgewichtigen Männer (medi-

anes Alter 37 Jahre) nahmen die Kapsel im Cross-over-Verfahren in drei Gruppen ein:

- nüchtern,
- nach einem fettreichen Frühstück oder
- zusätzlich zu einer Therapie mit Pantoprazol (Pantozol®).

Die Einnahme mit einer Mahlzeit hatte keinen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Absorption von Dabigatran etexilat (**Tab. 1**), die Schwankungen von C_{max} und AUC zwischen den Patienten verringerten sich. Bei gleichzeitiger Einnahme des Protonenpumpenhemmers Pantoprazol (2 x täglich 40 mg) sanken die AUC und C_{max} deutlich (**Tab. 1**), die Variabilität war hoch (Variationskoeffizient für $AUC_{0-\infty}$ 56 %, für C_{max} 64 %).

In einer unkontrollierten offenen Phase-II-Studie (BISTRO Ib) erhielten 59 Patienten eine Einzeldosis Dabigatran etexilat in einem Zeitfenster von 1 bis 3 Stunden nach einem elektiven Hüftgelenkersatz. Die Patienten waren im Ver-

gleich zu den gesunden Probanden älter (Median 68 Jahre). Alle erhielten vor dem Eingriff die an den Behandlungszentren übliche Medikation zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen, einmalig 40 mg Enoxaparin (Clexane®) subkutan. 10 Stunden nach der Dabigatran-Dosis wurde die übliche Thromboseprophylaxe fortgeführt. Im Vergleich zu den gesunden Probanden wurde bei der Gabe nach der Operation C_{max} erst später, nach 6 Stunden, erreicht (Tab. 1). Nach der Operation können Anästhesie und gastrointestinale Parese die Absorption des Wirkstoffs verzögern. Bei der Gabe von Dabigatran etexilat im Zeitfenster von 1 bis 3 Stunden nach der Operation konnten mit der Kapsel aus-

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Dabigatran etexilat

	Gesunde Probanden (n = 18)			Nach elektivem Hüftgelenksersatz (n = 62)
	Nüchtern	Nach Mahlzeit	Mit Pantoprazol	
C_{max} [ng/ml] (VK)	111 (42%)	106 (24%)	74,5 (64%)	75,8 (59%)
AUC [ng x h/ml] (VK)	AUC _{0-∞} 904 (44%)	AUC _{0-∞} 895 (21%)	AUC _{0-∞} 705 (56%)	AUC ₀₋₂₄ 962 (68,7%)
t_{max} Median [h]	2,0	4,0	2,0	6,0
$t_{1/2}$ [h] (VK)	8,7 (23%)	7,7 (16%)	7,8 (19%)	–

VK: Variationskoeffizient (Mittelwerte)

reichende Plasmaspiegel erreicht werden. Die AUC₀₋₂₄ lag bei 88 % der AUC im Steady State, die in früheren Studien mit der Tablette erzielt worden war.

Quelle

Stangier J, et al. Pharmacokinetic profile of oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilat in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J Clin Pharmacol 2005;45: 555–63.

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Therapiehinweise

Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2

Acarbose senkt Risiko kardiovaskulärer Ereignisse

Die Therapie mit Acarbose führte bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse. Ein Einsatz des Alpha-Glucosidase-Inhibitors in der Prävention von Diabetes mellitus und diabetischer Folgeerkrankungen scheint möglich.

Die diabetische Makroangiopathie zählt zu den diabetischen Spätschäden, ist aber keine rein Diabetes-assoziierte Erkrankung, sondern entspricht der Atherosklerose bei Nicht-Diabetikern. Allerdings treten die makrovaskulären Veränderungen bei Diabetikern zumeist früher auf und sind stärker ausgeprägt. Das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern ist erhöht, es kommt vermehrt zu Herzinfarkten, arterieller Verschlusskrankheit und Schlaganfällen. Als Risikofaktor gilt das metabolische Syndrom. Einen weiteren unabhängigen Risikofaktor scheinen Hyperglykämien, insbesondere die *postprandiale Hyperglykämie*, darzustellen. So können bereits bei einer gestörten Glucose-Toleranz – beim so genann-

ten Prädiabetes – vaskuläre Veränderungen hervorgerufen werden und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht sein. Vermutet wird eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion durch verschiedene Hyperglykämie-induzierte Pathomechanismen (z. B. oxidativer Stress).

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren hemmen die enzymatische Spaltung von Oligo- und Disacchariden im Dünndarm reversibel, wodurch die Resorption von Kohlenhydraten verzögert und insbesondere die postprandiale Hyperglykämie verhindert wird.

In einer systematischen Analyse 41 verschiedener Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Monotherapie mit Alpha-Glucosidase-

Inhibitoren (30 Acarbose [Glucobay®], 7 Miglitol [Diastabol®], 1 Voglibose [nicht in Deutschland] und 3 Kombinationen) bei Typ-2-Diabetikern untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass diese Substanzklasse günstige Effekte sowohl auf den Nüchtern- als auch den postprandialen Blutzucker-Spiegel besitzt (Cochrane Review).

Nun wurde der Nutzen einer Therapie mit Acarbose (einem Pseudotetrasaccharid) in der *Prävention kardiovaskulärer Ereignisse* bei Patienten mit gestörter Glucose-Toleranz und Typ-2-Diabetikern untersucht.

1429 Patienten (40–70 Jahre) mit *gestörter Glucose-Toleranz* (entsprechend WHO-Kriterien und mit Nüchtern-Blutzucker-Werten zwischen 100 und 140 mg/dl) wurden in einer multizentrischen, doppelblinden Studie randomisiert zwei Behandlungs-Gruppen zugewiesen (Study to prevent non insulin dependent diabetes mellitus, STOP-NIDDM):

- Acarbose-Gruppe (714 Patienten, Daten von 682 Patienten analysiert): Dreimal täglich 100 mg Acarbose

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

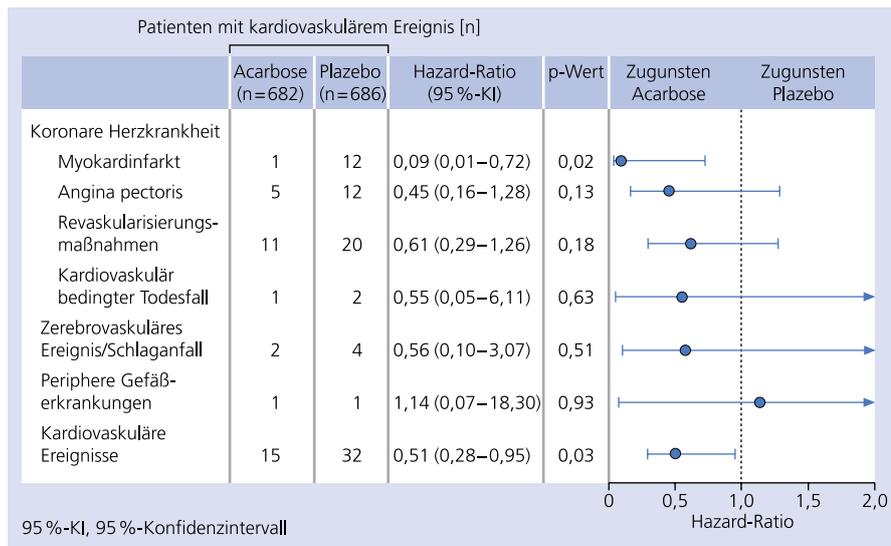


Abb. 1. Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit gestörter Glucose-Toleranz unter der Therapie mit Acarbose oder Plazebo [nach Chiasson JL, et al.]

- Plazebo-Gruppe (715 Patienten, Daten von 686 Patienten analysiert)
Die Patienten waren angehalten, Diät zu halten und sich körperlich zu betätigen. Alle drei Monate wurden Blutzuckerwerte, Blutdruck und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Nachbeobachtungsdauer der Studie betrug durchschnittlich 3,3 Jahre. Primäre Studienziele waren die Entwicklung einer Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) und das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse. 211 Patienten der Acarbose- und 130 Patienten der Plazebo-Gruppe brachen die Therapie vorzeitig ab, wurden aber dennoch weiter beobachtet. Häufigste Ursache für einen Abbruch waren Flatulenz, Durchfall oder abdominelle Schmerzen.

Die Behandlung der Patienten mit Acarbose führte im Vergleich zu Plazebo

- zu einer signifikanten Reduktion neu entwickelter Hypertonie bei den Patienten (78 Patienten der Acarbose-Gruppe versus 115 Patienten der Plazebo-Gruppe, nach Adjustierung auf andere Risikofaktoren zu Beginn der Studie $p = 0,004$), sowie
- zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (insgesamt 84 klinisch manifeste Ereignisse bei 47 Patienten: 15 Patienten der Acarbose-Gruppe versus 32 Patienten der Plazebo-Gruppe, nach Adjustierung auf andere Risikofaktoren zu Beginn der Studie $p = 0,02$) (Abb. 1).

Ein direkter Zusammenhang zwischen Risikoreduktion und Beeinflussung postprandialer Hyperglykämie kann hier nicht direkt geschlussfolgert werden, scheint aber entsprechend weiterer Daten, wie beispielsweise die Verringerung von oxidativem Stress unter der Therapie mit Acarbose, denkbar. In einer Metaanalyse (Metaanalysis of risk improvement under acarbose, MERIA) wurden 7 randomisierte, doppelblinde Studien, in denen 2 180 Typ-2-Diabetiker entweder Acarbose (1248 Patienten) oder Plazebo (932 Patienten) für mindestens 52 Wochen einnahmen, zusammengefasst: Primär wurde das Auftreten kardio-

vaskulärer Ereignisse untersucht. Die Acarbose-Einnahme erfolgte dreimal täglich, wobei die Dosis schrittweise in einem Zeitraum von 3 bis 8 Wochen gesteigert wurde (50 bis 100 und teilweise 200 mg). Die Patienten beider Behandlungs-Gruppen waren vergleichbar in den Punkten bisher erlittene kardiovaskuläre Ereignisse und Begleitmedikation zur Behandlung des Diabetes mellitus oder kardiovaskulärer Erkrankungen.

Bei Typ-2-Diabetikern, die mit Acarbose behandelt wurden, traten insgesamt signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse (76 Ereignisse) auf als in der Plazebo-Gruppe (88 Ereignisse, $p = 0,0061$) (Abb. 2), dieser Effekt zeigte sich insbesondere für das Erleiden eines Myokardinfarkts. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsel-Parameter, wie beispielsweise Nüchtern- und postprandiale Blutzucker-Spiegel oder Triglycerid-Spiegel, unter der Therapie mit Acarbose nachgewiesen werden. Zu den unerwünschten Wirkungen zählten auch hier überwiegend gastrointestinale Störungen.

Fazit: Diese Daten lassen einen positiven Effekt einer Acarbose-Therapie sowohl bei Typ-2-Diabetikern als auch bei Patienten mit gestörter Glucose-Toleranz vermuten: Zusätzlich zu der positiven Beeinflussung des Blutzucker-Stoffwechsels, ver-

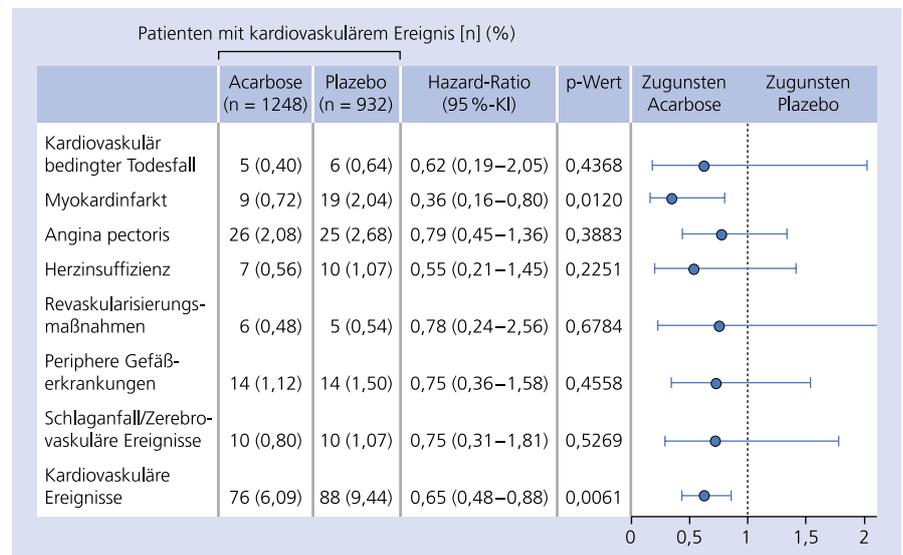


Abb. 2. Einfluss einer Therapie mit Acarbose oder Plazebo auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern [nach Hanefeld M., et al.]

mutlich aber auch aufgrund dieser Effekte – insbesondere auf die postprandiale Hyperglykämie – konnte eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Möglicherweise könnte diese Therapie also nicht nur der – laut Kosten-Nutzen-Analysen – kosteneffektiven Prävention des Diabetes mellitus, sondern auch der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse dienen: Den zugrunde liegenden ma-

krovaskulären Veränderungen, die bereits bei gestörter Glucose-Toleranz und Hyperglykämien aufzutreten scheinen, könnte bereits in frühem Stadium vorgebeugt werden. Allerdings ist Acarbose bislang nicht für diese Indikationen zugelassen. Weiterhin sollte nach wie vor eine konsequente Änderung der Lebensgewohnheiten fester Bestandteil in der Prävention des Diabetes mellitus sein.

Quelle

Prof. Dr. med. Markolf Hanefeld, Dresden, Dr. med. Andreas Liebl, Bad Heilbrunn, Dr. med. Rolf Renner, München, Dr. med. Stefan Carl, Emmendingen, Prof. Dr. med. Thomas Haak, Bad Mergentheim, Frühstückssymposium „Therapie des Typ 2-Diabetes – Wissenschaft und Wirklichkeit“, veranstaltet von der Bayer Vital GmbH im Rahmen der 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Berlin, 5. Mai 2005.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Diabetes mellitus

Thiazolidindione zur Prävention kardiovaskulärer Folgeerkrankungen?

Thiazolidindione zeigten in vitro und in ersten klinischen Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II positive Effekte auf atherosklerotische Gefäßveränderungen. Möglicherweise kann neben der Insulin-sensitivierenden auch eine zusätzliche präventive Wirkung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen mit dieser Substanzklasse erreicht werden. Langzeitstudien sollen hierzu weitere Ergebnisse liefern, wie auf einem Satelliten-Symposium der Takeda Pharma GmbH mitgeteilt wurde.

Die Thiazolidindione – Pioglitazon (Actos®) und Rosiglitazon (Avandia®) – sind orale Antidiabetika, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und ihrer Wirkung als „Insulin-Sensitizer“ bezeichnet werden. Diese Arzneistoffe können die Insulin-Resistenz bei Typ-2-Diabetikern verringern. Thiazolidindione sind zu gelassen für die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika, sofern mit diesen kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte oder Kontraindikationen bestanden. Kontraindiziert ist die Kombination mit Insulin. Als Nebenwirkungen wurden unter anderem Gewichtszunahme und Flüssigkeitsretention beobachtet. In Deutschland sind diese Arzneistoffe daher bei Herzinsuffizienz kontraindiziert. Kontraindiziert sind sie ebenfalls bei Leberinsuffizienz, eine Kontrolle der Leberfunktion bei einer Therapie wird empfohlen. Thiazolidindione sind Agonisten am Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR-γ), einem in-

trazellulären, Transkriptions-regulierenden Rezeptor, der überwiegend im Fettgewebe exprimiert wird, daneben aber auch in der Muskulatur, verschiedenen Organen des Verdauungstrakts (z. B. Darm, Leber und Pankreas), in den Nieren und der Gefäßwand nachgewiesen wurde. Die Stimulation dieser Rezeptoren durch Thiazolidindione führt zu einer Beeinflussung sowohl

- des Kohlenhydrat-Stoffwechsels (beispielsweise gesenkter Nüchternblutzucker-Spiegel und HbA_{1c}-Wert) als auch
- des Lipid-Stoffwechsels (unter anderem gesenkte Triglycerid-Spiegel und gesenkte Konzentration an freien Fettsäuren im Serum sowie gesteigerter HDL-Cholesterollwert).

Weiterhin wurde eine Regulation der Zytokin-Produktion, wie beispielsweise eine reduzierte Expression von Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), der von Fettzellen vermehrt gebildet wird und unter anderem Insulin-Resistenz-fördernd zu wirken scheint, nachgewie-

sen. Insgesamt kann die *Insulin-Sensitivität* von Typ-2-Diabetikern durch diese Therapie gesteigert werden.

Da die *Insulin-Resistenz* nicht mehr allein als pathophysiologische Grundlage des Diabetes mellitus Typ II gesehen wird, die zusammen mit anderen Risikofaktoren zu einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bei diesen Patienten beiträgt, sondern darüber hinaus ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein scheint, könnte der Therapie mit Thiazolidindionen zusätzliche Bedeutung zukommen.

Günstige zusätzliche Effekte der Thiazolidindione konnten bislang unter anderem auf verschiedene Vorgänge bei der *Atherogenese* gezeigt werden.

Die Atherosklerose entwickelt sich bei Typ-2-Diabetikern aufgrund der häufig umfassenden metabolischen Störungen (Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie, endotheliale Dysfunktion und Gerinnungsstörungen) sehr früh. Auch scheinen in diesem Zusammenhang insbesondere die *nicht-enzymatisch glykosylierten Proteine* („advanced glycosylated end-products“, AGE) eine Rolle zu spielen. Diese glykosylierten Proteine binden an spezielle Rezeptorstrukturen auf den Gefäßendothelzellen (RAGE) und führen zu einer Aktivierung von nukleärem Faktor kappaB (NFκB) und so beispielsweise zu einer Induktion proinflammatorischer Zytokine oder von Adhäsionsmolekülen.

In der Frühphase der Atherogenese bewirkten Thiazolidindione in vitro eine verminderte Expression dieser speziellen *Rezeptorstrukturen* (RAGE) für

nicht-enzymatisch glykosylierte Proteine auf Endothelzellen, wodurch eine Aktivierung und Rekrutierung von Monozyten und T-Lymphozyten reduziert werden könnte.

Eine weitere Verstärkung des Entzündungsprozesses könnte später bei Vorliegen erster früher Läsionen (Fettstreifen) verhindert werden: In vitro wurde nachgewiesen, dass Thiazolidindione die Aktivierung von T-Lymphozyten in der Gefäßwand und somit unter anderem die Produktion weiterer proinflammatorischer Zytokine verhindern können. Ebenfalls scheinen die Arzneistoffe die Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima hemmen zu können.

In der späten Phase der Atherogenese schließlich verhinderten Thiazolidindione in vitro den Abbau der fibrösen Kappe durch proteolytische Enzyme,

wie beispielsweise der Matrixmetalloprotease 9 (MMP-9), und somit die Umwandlung stabiler Plaques in instabile Plaques.

In verschiedenen klinischen Studien wurden diese positiven Effekte auf die Atherogenese bei Typ-2-Diabetikern untersucht, wobei die Therapie mit Thiazolidindionen unter Anderem

- zu einer Verbesserung der *endothelialen Dysfunktion* führte (gemessen beispielsweise an der Zunahme der endothelabhängigen Vasodilatation)
- zu einer Verminderung *inflammatorischer Surrogatparameter* führte (z. B. Reduktion der Serumspiegel von C-reaktivem Protein)
- zu einer Reduktion des *Atheroskleroseausmaß* führte (Abnahme der Intima-Media-Dicke)

Vermutet wird hier ein von der Wirkung auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel un-

abhängiger, direkter Effekt der Thiazolidindione. Diese möglichen positiven Beeinflussungen kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus durch Thiazolidindione müssen jedoch zunächst in derzeit laufenden prospektiven Langzeitstudien bestätigt werden (z. B. PROactice „Prospective actos clinical trial in macro vascular events“).

Quelle

Prof. Dr. med. Erland Erdmann (Köln), Prof. Dr. med. Nikolaus Marx, Ulm, Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Seufert, Würzburg, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Forst, Mainz, Dr. Georg Lübben, Aachen, Satelliten-Symposium der „Glitazone 2005 – Der Countdown für die kardiovaskuläre Dimension läuft!“, veranstaltet von der Takeda Pharma GmbH anlässlich der 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Berlin, 4. Mai 2005.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Ovarialkarzinom

Rezidivtherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin?

Zur zytostatischen Therapie Platin-sensibler Ovarialkarzinom-Rezidive wird die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder mit Gemcitabin eingesetzt: Bei vergleichbarer Wirksamkeit haben beide Therapien unterschiedliche Applikationsschemata und Nebenwirkungen. Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) ist in Kombination mit Carboplatin möglicherweise ebenfalls wirksam. Aktuelle Daten und eine neue Phase-III-Studie, in der dies untersucht werden soll, wurden von der Essex Pharma GmbH vorgestellt.

Beim Ovarialkarzinom handelt es sich überwiegend um einen malignen epithelialen Tumor, der sich auch intraperitoneal, lymphogen – paraaortal, pelvin und inguinal – sowie hämatogen, ausbreiten kann. Mit beispielsweise etwa 10000 Neuerkrankungen im Jahr 2000 ist das Ovarialkarzinom der sechsthäufigste Tumor der Frau in Deutschland. Die Sterblichkeit ist hoch, so dass insbesondere in fortgeschrittenen Stadien die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 15 % liegt. Aufgrund fehlender charakteristischer Frühsymptome und bislang fehlender effektiver Screening-Verfahren erfolgt die Diagnose allerdings meist erst in bereits fortgeschritte-

nen Stadien: Bei 75 % der Patientinnen liegen bei Erstdiagnose die Stadien FIGO IIIc oder IV vor. Symptome des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind beispielsweise unspezifische Abdominalbeschwerden und Aszites.

Erstbehandlung

Die Erstbehandlung des Ovarialkarzinoms besteht meist aus der Kombination von Operation und zytostatischer Therapie, wobei der Therapieerfolg entscheidend von sowohl möglichst *optimal durchgeführter Operation* als auch *effektiver zytostatischer Therapie* – dem aktuellen Wissensstand entsprechend – beeinflusst wird.

Die Operation dient der möglichst vollständigen Entfernung des Tumors und stellt zugleich die Grundlage für ein exaktes Staging und die Sicherung der Diagnose dar. Der möglichen Ausbreitung des Ovarialkarzinoms im gesamten Abdominalbereich entsprechend, sind bei der Operation wichtige Punkte sorgfältig abzuarbeiten, wie beispielsweise Längslaparotomie, hohe Adnexektomie beidseits, Inspektion der gesamten Abdominalhöhle, Biopsien aus allen auffälligen Stellen, Peritonealbiopsien auch aus makroskopisch unauffälligen Regionen sowie beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (Leitlinien der AGO-Ovar, **siehe Kasten**). Anschließend erfolgt eine zytostatische Therapie, mit Ausnahme von Patientinnen im Stadium IA (Leitlinien der AGO-Ovar):

AGO-Ovar –

Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie:
www.ago-ovar.de
Aktuelle Leitlinien, wichtige Informationen zum Ovarialkarzinom für Ärzte und Betroffene

- Die adjuvante zytostatische Therapie sollte in den Stadien I bis IIA Platinhaltig sein (4–6 Zyklen). Sie dient dazu, die Prognose für das Gesamtüberleben der Patientinnen zu verbessern und Rezidive zu vermeiden. Hierbei liegen bislang keine Daten für einen Vergleich von Platinhaltiger Mono- oder Kombinationstherapie vor.
- Standard der adjuvanten zytostatischen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Stadien IIB bis IV) ist derzeit die Behandlung mit einer Kombination aus Carboplatin (z. B. Carboplat[®]) plus Paclitaxel (Taxol[®]) über 6 Zyklen: Alle 3 Wochen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² als 3-Stunden-Infusion. Daten zur Therapie mit erhöhter Zyklenanzahl liegen noch nicht vor, ebenso fehlen Daten zu einer Kombination mit einem dritten Zytostatikum (z. B. Gemcitabin [Gemzar[®]], pegyliertem liposomalem Doxorubicin [Caelyx[®]]) oder Arzneistoffen, die gezielt Signaltransduktionskaskaden beeinflussen (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Gefitinib [Iressa[®], noch nicht zugelassen]).

Ovarialkarzinom-Rezidiv

Bis zu drei Viertel der Patientinnen erleiden ein Rezidiv. Je nach Zeitintervall zwischen erfolgreichem Abschluss der Erstbehandlung und Rezidiv wird für die erneute Therapie zwischen *Platin-refraktären* (therapiefreies Intervall <6 Monate oder Progression bereits während der Therapie) und *Platin-sensiblen* (therapiefreies Intervall >6 Monate) Rezidiven unterschieden. Für die Behandlung von Patientinnen mit Platin-refraktärem Rezidiv stehen nur wenige therapeutische Optionen zur Verfügung. Eine erneute Operation verbessert die Prognose dieser Patientinnen nicht. Zur erneuten zytostatischen Therapie können Topotecan (Hycamtin[®]), pegyliertes liposomales Doxorubicin und teilweise Paclitaxel eingesetzt werden, wobei bei Taxan-vorbehandelten Patientinnen Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin gleich effektiv sind. Pegyliertes liposomales

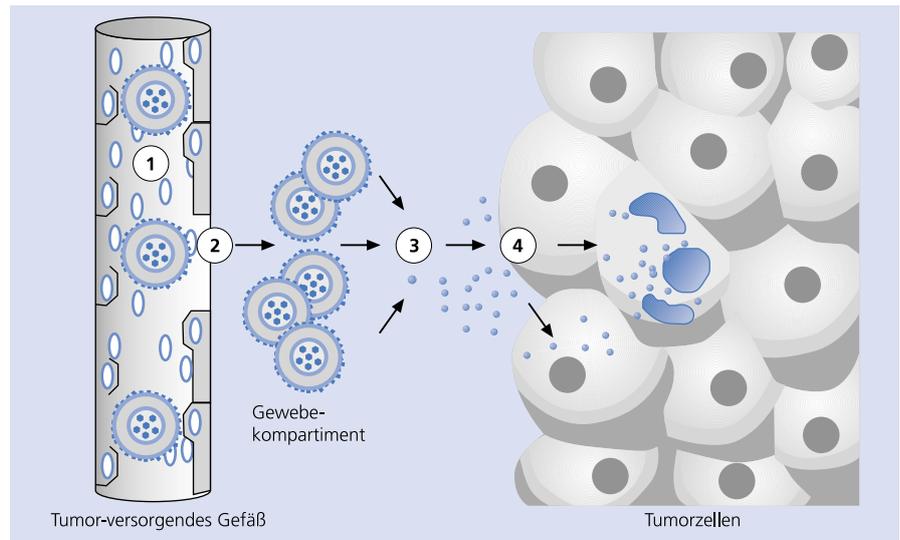


Abb. 1. Aufnahme von pegyliertem liposomalem Doxorubicin in Tumorzellen [nach Huang, et al., Working, et al.]

- 1: Pegyliertes liposomales Doxorubicin verweilt lange im Plasma (2–3 Wochen nach Injektion)
- 2: Endotheldefekte in den Tumor-versorgenden Gefäßen ermöglichen die Extravasation von pegyliertem liposomalem Doxorubicin
- 3: Abbau der Liposomenmembran im Interstitium des Tumors und Freisetzung von Doxorubicin-Hydrochlorid
- 4: Doxorubicin gelangt in Tumorzellen, im Zellkern interagiert der Arzneistoff mit der DNS (Interkalation)

Doxorubicin scheint aber besser verträglich zu sein: im Vergleich zu Topotecan traten Neutropenien signifikant seltener auf. Eine Kombinationstherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie.

Die Zweitbehandlung von Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv beinhaltet eine *erneute Operation*, sofern makroskopische Tumorfreiheit erreichbar scheint, und die zytostatische Therapie mit entweder der Kombination von Carboplatin und Paclitaxel oder der Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin.

Die beiden Kombinationstherapien wurden in Studien nicht direkt gegeneinander getestet. Allerdings konnte gezeigt werden, dass beide Regime eine vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen Applikationsschemata und unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren haben, so dass für die Patientin die jeweils verträglichere und angenehmere Therapie gewählt werden kann. Beide Regime verlängerten das *progressionsfreie Überleben* der Patientinnen gegenüber einer Monotherapie mit Platin-Derivaten um median 3 Monate von 9 auf 12 Monate (Carboplatin-Paclitaxel, Ha-

zard-Ratio 0,76, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,66–0,89, $p=0,0004$) und von 5,8 auf 8,6 Monate (Carboplatin-Gemcitabin, Hazard-Ratio 0,72, 95%-KI 0,58–0,90, $p=0,0032$).

Als Nebenwirkungen bei der Therapie mit Paclitaxel stehen *Neutropenie* und *Alopezie* im Vordergrund, während bei Gemcitabin die *Hämatotoxizität* eine größere Rolle spielt.

Eine weitere Behandlungs-Alternative könnte möglicherweise die Kombination von Carboplatin mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin darstellen.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (**Abb. 1**) – für verschiedene andere Indikationen, z. B. metastasiertes Mammakarzinom, zugelassen – ist eine spezielle Formulierung des zytostatisch wirksamen Antibiotikums Doxorubicin: Doxorubicin-Hydrochlorid liegt angereichert im Kern Phospholipidhaltiger Carrier – der Liposomen – vor. Die zusätzliche Pegylierung soll dazu dienen, Immunreaktionen, die sich gegen die Arzneistoff-haltigen Liposomen richten, zu unterbinden, und somit die frühzeitige Freisetzung des Arzneistoffs aus den Liposomen im Plasma zu verhindern. Mit dieser speziellen Formu-

CA-125

Bestimmung des Tumormarkers CA-125 (CA: cancer antigen): Erhöhte Serumwerte von CA-125 lassen sich bei etwa 80 % der epithelialen Ovarialkarzinome nachweisen, im Stadium I allerdings nur bei 50 %. Auch bei anderen Erkrankungen, wie beispielsweise bei entzündlichen Erkrankungen im kleinen Becken oder Lebererkrankungen, können die Werte erhöht sein.

lierung scheint eine bessere Verteilung und eine längere Plasma-Verweildauer des Arzneistoffs erreicht zu werden: Dies führt zu gesteigerter Arzneistoff-Aufnahme im Tumorgewebe und somit stärkerer Wirkung und verminderter Aufnahme in andere Gewebe und dadurch geringerer Toxizität, insbesondere *geringerer Kardiotoxizität*. Im Vergleich zu Doxorubicin konnte durch diese Formulierung die Kardiotoxizität signifikant gesenkt werden, ebenso Alopezie, Übelkeit, Erbrechen und Neutropenien. Wichtige Nebenwirkungen sind *Haut- und Schleimhautläsionen*, denen durch die Gabe von Vitamin B₆, ein Applikations-Intervall von mindestens 4 Wochen sowie Vermeiden von Reibung, Druck und Wärme an der Haut vorgebeugt werden kann.

In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass eine effektive Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin

www.eierstock-krebs.de

Wichtige Informationen, beispielsweise zur Therapie
Gelistet sind so z. B. Krankenhäuser/ Kliniken mit Hinweisen zuTherapie-schwerpunkten (z. B. Teilnahme an Studien)

möglich ist. In dieser Studie wurden 109 Patientinnen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und 110 Patientinnen mit Topotecan behandelt: Das Gesamtüberleben war bei mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelten Patientinnen im Median um fast 9 Monate länger (108 versus 70 Wochen, Hazard-Ratio: 1,432, [95%-KI] 1,066–1,923, p=0,017).

In einer Phase-II-Studie wurde dann die Kombinationstherapie von pegyliertem liposomalem Doxorubicin mit Carboplatin bei 105 Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidiv untersucht: Die Patientinnen erhielten alle 4 Wochen pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m² als 1-Stunden-Infusion und Carboplatin AUC 5 als 30-Minuten-Infusion. Das progressionsfreie Überleben der Patientinnen betrug 9,4 Monate (Median). Die Progression der Erkrankung war definiert als Anstieg der CA-125-Werte (**siehe Kasten**) auf das Doppelte des Ausgangswerts und weitere Progressionskriterien der WHO. Das Gesamtansprechen auf die Therapie betrug 63 %, bei 38 % der Patientinnen wurden komplette Remissionen erreicht. Häufigste Nebenwirkungen waren Neutropenien und Hautläsionen.

Möglicherweise ist der mit der Kombination von Carboplatin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin erreichbare Therapieerfolg – gemessen am progressionsfreien Überleben der Patientinnen – dem nach einer Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel oder Carboplatin plus Gemcitabin *gleichwertig*. Dies soll nun in einer Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.9 (CALYPSO, Caelyx in platinum-sensitive ovarian cancer) überprüft werden. In diese Studie sollen 560 Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom-

Rezidiv aufgenommen und randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeordnet werden:

- Gruppe 1: Paclitaxel 175 mg/m² als 3-Stunden-Infusion und Carboplatin AUC 5 als 0,5–1-Stunden-Infusion alle 3 Wochen, insgesamt 6 Zyklen
- Gruppe 2: Pegyliertes liposomales Doxorubicin 30 mg/m² als 1-Stunden-Infusion und Carboplatin AUC 5 als 0,5- bis 1-Stunden-Infusion alle 4 Wochen, insgesamt 6 Zyklen

Bei Gleichwertigkeit dieser neuen Kombination steht dann möglicherweise Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidiv eine weitere wirksame Behandlungs-Alternative – mit wiederum anderem Applikations-schemata und anderen Nebenwirkungen – zur Verfügung.

Quellen

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt (München), Prof. Dr. med. Andreas du Bois (Wiesbaden), Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer (Kiel), Pressekongress „Aktuelle Trends in der Chemotherapie des Ovarialkarzinoms“, veranstaltet von der Essex Pharma GmbH im Rahmen des „Münchner Sommersymposiums“ – State-of-the-Art in der Therapie gynäkologischer Tumoren – 2005, München, 17. Juni 2005.

Gordon AN, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1–8.

Ferrero JM, et al. Caelyx and carboplatin in patients with advanced ovarian cancer in late relapse (< 6 months) (AOCLR): late results of a GINECO phase II trial. *GINECO 2004: Abstract 5022*.

Huang SK, et al. Microscopic localization of sterically stabilized liposomes in colon carcinoma-bearing mice. *Cancer Res* 1992;52:5135–43.

Working PK, et al. Pharmacokinetics, biodistribution and therapeutic efficacy of doxorubicin encapsulated in Stealth®-liposomes (Doxil®). *J Liposome Res* 1994;4:667–78.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Der Einsatz von Docetaxel

Auf dem 11. Weltkongress für Lungenkrebs in Barcelona Anfang Juli 2005 wurden in zwei Symposien und einer Pressekonferenz unterstützt von Sano-fi-Aventis neue Einsatzgebiete von Docetaxel (Taxotere®) beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom diskutiert. Drei Themen standen im Mittelpunkt: Docetaxel als Konsolidierungstherapie nach simultaner Chemo-Radiotherapie, Docetaxel bei Patienten über 70 Jahren und Docetaxel-Platin-Derivat-Kombinationen in der Erstlinien-Therapie im Vergleich zu Vinorelbin plus Cisplatin.

NSCLC, Stadium IIIB: Konsolidierungstherapie nach simultaner Chemo-Radiotherapie

In der SWOG-9504-Studie wurden 83 Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB, nicht operabel) nach einer Chemo-Radiotherapie (Chemotherapie: Etoposid plus Cisplatin) mit Docetaxel 75 bis 100 mg/m² alle drei Wochen für drei Zyklen weiterbehandelt. Das mediane Überleben betrug 26 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 29%. In einer früheren Studie (S9019) war bei vergleichbaren Patienten die Therapie mit Etoposid und Cisplatin fortgeführt worden. Dabei betrug das mediane Überleben 15 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate 17%. Neutropenien waren mit Docetaxel gegenüber der Vergleichsstudie häufiger, die Infektionsrate unterschied sich aber nicht.

Fazit: Eine Konsolidierungstherapie mit Docetaxel nach simultaner Chemo-Radiotherapie war in dieser Studie besser wirksam als eine Fortführung der Chemotherapie mit Etoposid und Vinorelbin.

NSCLC Stadium IIIB oder IV bei Patienten über 70 Jahren: Docetaxel-Monotherapie vs. Vinorelbin

Bis zum Jahr 1999 galt, dass bei Patienten über 70 Jahren mit fortgeschrittenem NSCLC keine Chemotherapie indiziert ist. In der ELVIS-Studie (Elderly lung cancer vinorelbine italian study group) wurde dann ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Vinorelbin-Therapie gezeigt. Nun wurde in einer aktuellen japanischen Studie Vinorelbin mit Docetaxel verglichen: 89 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV beka-

men Docetaxel 60 mg/m² (Standarddosierung in Japan) alle 3 Wochen für vier Zyklen und 91 Patienten bekamen Vinorelbin 25 mg/m² an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen ebenfalls für vier Zyklen. Primärer Endpunkt war das mediane Überleben. Man erhoffte sich ein verlängertes Überleben mit dem Taxan. Dieses betrug schließlich 14,3 gegenüber 9,9 Monaten, der Unterschied war nicht signifikant. Immerhin war das progressionsfreie Überleben signifikant länger mit Docetaxel, nämlich 5,4 Monate im Vergleich zu 3,1 Monaten (p<0,001). Grad-2-Alopezien und Grad-4-Neutropenien waren mit Docetaxel signifikant häufiger (28,4% vs. 0%, p<0,001 bzw. 56,8% vs. 38,5%, p=0,031). Ein Vergleich der Lebensqualität und der krankheitsbedingten Symptome ergab aber Vorteile für Docetaxel.

Fazit: Docetaxel-Monotherapie ist als eine weitere Therapieoption für äl-

tere Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom einzustufen. Zum Nutzen von Kombinationstherapien, zum Beispiel mit Platin-Derivaten, gibt es bisher keine großen randomisierten Studien mit Patienten, die älter als 70 Jahre sind.

NSCLC Stadium IIIB oder IV: Erstlinientherapie mit Docetaxel plus Platin-Derivat vs. Vinorelbin plus Cisplatin

1218 Patienten erhielten randomisiert eines der folgenden Therapieregime:

- Docetaxel 75 mg/m² als einstündige Infusion und direkt im Anschluss Cisplatin 75 mg/m² als einstündige Infusion, alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m² als einstündige Infusion und direkt im Anschluss Carboplatin, alle drei Wochen
- Vinorelbin 25 mg/m² als 10-minütige Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 plus Cisplatin 100 mg/m² am ersten Tag, alle 4 Wochen

Primäre Endpunkte der Studie waren die Überlebensdauer und die Lebensqualität. Die Patienten mit der Kombinationstherapie Docetaxel/Cisplatin lebten im Median 1,2 Monate länger als die Patienten mit der Vinorelbin/Cisplatin-Kombination (11,3 vs. 10,1 Monate, p=0,044). Nach zwei Jahren lebten in der Docetaxel/Cisplatin-Gruppe noch 21% der Patienten im Vergleich zu 14% in der Vinorelbin/Cisplatin-Gruppe. Zwischen den Kombinationen Docetaxel/

Stellenwert einer Chemotherapie bei Lungenkrebs

Die Therapie der Wahl bei einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom der frühen Stadien ist die potenziell kurative Operation. Dies bezieht sich auf die Stadien I und II und in Verbindung mit postoperativer Strahlentherapie auch auf das Stadium IIIA. Eine primäre Operation ist jedoch nur bei 25 bis 30% aller Patienten möglich. Im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen sowie im Stadium IIIB dominiert die Radiotherapie. In den letzten Jahren tritt bei diesen Patienten der multimodale Therapieansatz mehr und mehr in den Vordergrund. Bei gering ausgeprägtem und vermutlich technisch vollständig resektablem N2 konkurrieren primäre Operation und Nachbestrahlung mit einem neoadjuvanten Therapieansatz und anschließender Operation. Das präoperative Konzept mit initialer Chemotherapie oder Chemoradiotherapie und anschließender Operation hat sich in der fortgeschrittenen N2-Situation („bulk N2“) oder im Stadium IIIB (bei Fehlen eines malignen Pleuraergusses) weitgehend durchgesetzt. Im disseminierten Stadium IV dominiert die Chemotherapie als palliative Behandlung, zum Teil ergänzt durch die Radiotherapie.

[Quelle: www.awmf-leitlinien.de]

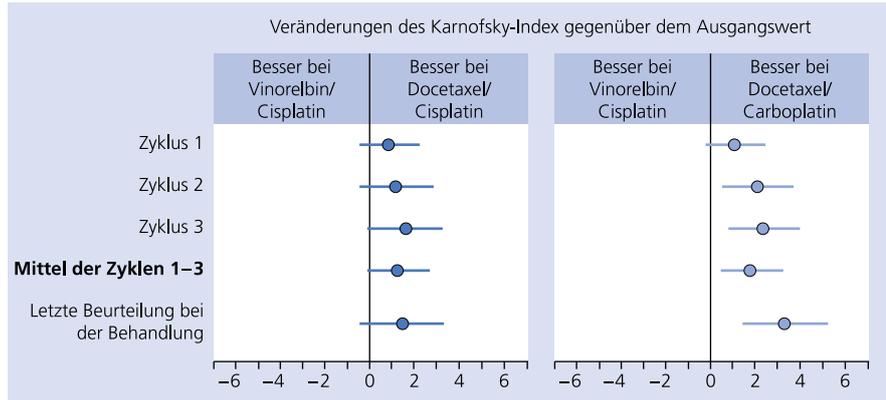


Abb. 1. Veränderung des Karnofsky-Index mit Docetaxel/Cisplatin und Docetaxel/Carboplatin im Vergleich zu Vinorelbin/Cisplatin

Carboplatin und Vinorelbin/Cisplatin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Überleben. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand der Veränderungen beim Karnofsky-Index gegenüber den Ausgangswerten bestimmt. Diese waren während der Dauer der Studie am besten in der Docetaxel/Carboplatin-Gruppe und tendenziell besser in der Docetaxel/Cisplatin-Gruppe im Vergleich zur Vinorelbin/Cisplatin-Gruppe (Abb. 1). Auch bei den tumorbedingten

Schmerzen waren die Docetaxel-haltigen Therapieregime tendenziell vorteilhaft. Signifikant seltener kam in den Docetaxel-Gruppen ein Gewichtsverlust von über 10% vor (jeweils 7% vs. 15%, $p < 0,001$).

Fazit: Zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC ist nach dieser Studie Docetaxel in Kombination mit Platin-Derivaten etwas besser verträglich als Vinorelbin in Kombination mit Cisplatin.

Quellen

- Dr. Giuseppe Giaccone, Dr. Chandra Belani, Dr. Primo Lara, Jr., Dr. Daniel Betticher. Satellitensymposium: „Taxotere as a cornerstone treatment of NSCLC“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des 11th World Congress on Lung Cancer, Barcelona, 4. Juli 2005.
- Dr. Tom Lynch, Dr. James Rigas, Dr. Ed Kim, Dr. Raphael Rosell. Satellitensymposium: „Novel treatment strategies for NSCLC“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des 11th World Congress on Lung Cancer, Barcelona, 5. Juli 2005.
- Lara P, et al. Consolidation Docetaxel (D) following concurrent chemoradiotherapy (chemoRT) in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated five-year survival results from Southwest Oncology Group trial S9504 [Abstract]. 11th World Congress on Lung Cancer, Barcelona, 4. Juli 2005.
- Prof. Dr. Rudolf M. Huber, München. Presse-roundtable zu den Highlights der Symposien, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des 11th World Congress on Lung Cancer, Barcelona, 5. Juli 2005.
- Fossella F, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21: 3016-24.

Bettina Polk, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (0711) 25 82-245
Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (0711) 25 82-242, Fax (0711) 25 82-294

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 76 44.
Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 23 46 88-0, Fax (05241) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

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

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

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

Hinweis

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



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart