

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
24. Jahrgang · Heft 9  
September 2006

## 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 Martini  
Dr. Annemarie Musch  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Telefon (0711) 25 82-234  
Telefax (0711) 25 82-283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-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. Kriegstein, 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  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

**Gelistet in:**  
Chemical Abstracts

**LA-MED** LA-Med geprüft 2006

**Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**Therapie des Vorhofflimmerns: Pille oder Steckdose?** 303

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Bettina Kemkes-Matthes, Gießen  
**Argatroban** 305

Thomas Meinertz, Hamburg  
**Ivabradin** 308  
Herzfrequenz-Senkung durch Hemmung des I<sub>f</sub>-Kanals

## Übersichten

Thomas Rothhoff und Werner A. Scherbaum, Düsseldorf  
**Pharmakotherapie der Adipositas** 314  
Aktueller Stand und Perspektiven

Konrad Wink, Gengenbach  
**CSE-Hemmer und Fettstoffwechsel** 320  
Der Einfluss verschiedener CSE-Hemmer auf die Gesamt-, LDL- und  
HDL-Cholesterol- sowie Triglycerid-Plasmaspiegel

## Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen  
**Betablocker – Stellenwert in der Hochdruckbehandlung?** 326

## Referiert & kommentiert

**Klinische Studien** 328  
Herzinsuffizienz: Kontinuierliche Überdruckbeatmung bei zentraler Schlafapnoe  
nicht lebensverlängernd?  
PCI bei STEMI: Von Fibrinolyse-gestützten PCI-Regimes ist abzuraten  
PCI bei STEMI: Fibrinolyse-gestützte PCI ist primärer PCI unterlegen  
Antifibrinolyse in der Herzchirurgie: Aprotinin erhöht kardiales, zerebrales und  
renales Risiko

**Aus Forschung & Entwicklung** 333  
Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen  
ACAT-Inhibitoren: Antiatherosklerotisches Wirkungsprinzip nicht bewiesen

**Korrektur** 335  
Nierenzellkarzinom: Neue Therapieoption mit Sorafenib

**Impressum** 336

# Therapie des Vorhofflimmerns: Pille oder Steckdose?

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag, und dieses Krankheitsbild bietet so viele unterschiedliche Facetten, dass das therapeutische Management im Einzelfall immer wieder zu einer intellektuellen Herausforderung wird. Erschwerend kommt hinzu, dass viele der klinisch relevanten Fragestellungen nicht Evidenz-basiert beantwortet werden können. Die entscheidende Frage, die es abgesehen von der Indikationsstellung für eine dauerhafte Antikoagulation primär immer zu beantworten gilt, lautet: *Rhythmus- oder Frequenzkontrolle?*

Diese Fragestellung glaubte man, mit zwei großen klinischen Studien, nämlich der AFFIRM (Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management)- und der RACE (Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation)-Studie, beantworten zu können. Im Rahmen dieser Studien wurden die beiden Therapie-strategien randomisiert miteinander verglichen, und überraschenderweise ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Morbidität und Letalität des Vorhofflimmerns.

Doch wer diese Ergebnisse dahingehend interpretieren wollte, dass eine Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern nur EKG-Kosmetik ist und Vorhofflimmern selbst lediglich ein prognostisch unbedeutendes Epiphänomen darstellt, irrt; denn diese Ergebnisse entstammen einer Intention-to-treat-Analyse. Dahinter versteckt sich die Tatsache, dass bei einem Großteil der rhythmuskontrolliert behandelten Patienten eine *dauerhafte* Wiederherstellung oder Stabilisierung des Sinusrhythmus mit den verfügbaren Antiarrhythmika erst gar nicht möglich war. Sei es, dass diese nicht ausreichend wirksam waren oder wegen gefährlicher Nebenwirkungen wieder abgesetzt werden mussten. Doch diejenigen Patienten, bei denen eine effektive Rhythmuskontrolle gelang, *profitierten* von der Stabilisierung des Sinusrhythmus

sowohl symptomatisch als auch hämodynamisch und prognostisch.

Das letztendlich enttäuschende Ergebnis der Rhythmuskontrolle war auch dem Umstand geschuldet, dass bei einer vermeintlichen Stabilisierung des Sinusrhythmus die Notwendigkeit einer *dauerhaften Antikoagulation* bei vielen Studienpatienten nicht gesehen wurde, mit der Folge einer erhöhten Inzidenz ischämischer Insulte. Die primär frequenzkorrigierend behandelte Patientengruppe wurde dagegen sehr viel häufiger antikoaguliert, was mit einer signifikant geringeren Häufigkeit eines ischämischen Insults einherging. Somit lässt sich aus diesen Studienergebnissen keinesfalls ein Paradigmenwechsel bei der Behandlung des Vorhofflimmerns ableiten, nämlich weg von der Rhythmuskontrolle hin zur ausschließlichen Frequenzkorrektur. Im Gegenteil: Die Stabilisierung des Sinusrhythmus sollte ein vorrangiges Therapieziel bleiben, doch es fehlt an geeigneten Antiarrhythmika mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil.

Die forschende Pharmaindustrie hat, wie die Präsentationen und Vorträge im Rahmen des 15. World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques in Nizza (14. bis 17. Juni 2006) zeigen, diese Lücke erkannt und nach einer langjährigen Abstinenz auf diesem Indikationsgebiet – seit über 20 Jahren ist mit Ausnahme von Betablockern kein neues oral verfügbares Antiarrhythmikum auf den Markt gekommen – eine Reihe neuerer Substanzen entwickelt, die sich zurzeit in der vorklinischen oder klinischen Erprobung befinden. Dabei handelt es sich meist um Abkömmlinge von Amiodaron, die als *Multi-kanalblocker* neben den verschiedenen Kaliumionenströmen auch den Natriumioneneinstrom hemmen und außerdem eine calciumkanalblockierende und sympatholytische Wirkung entfalten. Angesichts ihres günstigen elektrophysiologi-

schen Profils sollen sie keine proarrhythmogenen Wirkungen und keine Organtoxizität entfalten.

**D**och mit der *Katheterablation der Pulmonalvenen* ist der medikamentösen Therapie in den letzten Jahren ein ernstzunehmender Konkurrent erwachsen. Dieses innovative interventionelle Therapieverfahren basiert auf neuen pathogenetischen Erkenntnissen, nämlich dass Vorhofflimmern von Extrasystolen, ausgehend von heterotopem Vorhofmyokardgewebe in den Pulmonalvenen, induziert wird. Somit kann Vorhofflimmern mit Durchtrennung des elektrophysiologischen Substrats zwischen Pulmonalvenen und Vorhof kurativ behandelt werden. Anfänglich beobachtete gefährliche Komplikationen des Eingriffs wie die Pulmonalvenenstenosen sind dank moderner Technik heute nicht mehr zu befürchten.

**A**uf die Frage, welcher Patient für eine solche interventionelle Therapie in Frage kommt, gibt es allerdings bisher keine allgemeinen verbindlichen Empfehlungen. Stattdessen herrscht, wie die Diskussionen im Rahmen dieses Kongresses zeigten, eine große Beliebigkeit. Während an-

fänglich nur Patienten mit paroxysmalem stark symptomatischem Vorhofflimmern mit Katheterablation behandelt wurden, wird dieses Verfahren jetzt auch bei symptomatischen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern propagiert, wobei einige Zentren eine nicht effektive antiarrhythmische Vorbehandlung fordern, andere jedoch nicht. Auch ist das Rezidivrisiko nach primär erfolgreicher Katheterablation mit rund 30 % relativ hoch, viele Patienten benötigen also einen zweiten Eingriff oder eine medikamentöse antiarrhythmische Begleittherapie.

Insgesamt dürfte die Katheterablation jedoch schon wegen der begrenzten Kapazitäten nicht zur Methode der ersten Wahl werden. Für die überwiegende Mehrzahl der insbesondere älteren Patienten mit Vorhofflimmern ist und bleibt die medikamentöse antiarrhythmische Therapie die vorrangige Option und somit die Hoffnung auf bessere Antiarrhythmika.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

# Argatroban

Bettina Kemkes-Matthes, Gießen

Der direkte Thrombin-Hemmer Argatroban (Argatra®) ist seit August 2005 in Deutschland für erwachsene Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II), die eine parenterale antithrombotische Therapie benötigen, zugelassen. Die Wirkung tritt nach intravenöser Applikation rasch ein, die Ausscheidung erfolgt über Leber, Galle und Fäzes. Bisher wurde keine Antikörperbildung beobachtet.

*Arzneimitteltherapie 2006;24:305–7.*

Herkömmliche Antikoagulanzen wie Heparin und Vitamin-K-Antagonisten wirken indirekt und unspezifisch über Inaktivierung oder Synthesehemmung verschiedener Gerinnungsfaktoren.

Unter der Vorstellung, gezielter wirksame, genauer dosierbare – und damit möglichst auch nebenwirkungsärmere – Antikoagulanzen herzustellen, sind in den letzten Jahren neue gerinnungshemmende Substanzen entwickelt worden, die selektiv einzelne Gerinnungsfaktoren inhibieren – im klinischen Einsatz sind bereits der Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux sowie die Thrombin-Inhibitoren Argatroban, Bivalirudin, und Hirudin [1, 2]. Die Thrombin-Inhibitoren unterscheiden sich in Herstellung, Verabreichungsweg und Pharmakokinetik (**Tab. 1**).

Ein Vorteil der Thrombin-Inhibitoren im Vergleich zu Heparin, aber auch zum Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux, ist, dass sie *direkt wirken* und damit kei-

nen Kofaktor wie beispielsweise Anti-thrombin benötigen. Darüber hinaus binden direkte Thrombin-Inhibitoren nicht in dem Ausmaß wie Heparin an andere Plasmaproteine, ihre antikoagulatorische Wirkung ist daher besser kalkulierbar.

Die Herstellung der Thrombin-Inhibitoren erfolgt chemisch-synthetisch – eine Ausnahme ist das gentechnisch hergestellte Hirudin.

## Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Argatroban ist wie die meisten Thrombin-Inhibitoren ein *Arginin-Abkömmling* (**Abb. 1**) [3, 4]. Der wichtigste Wirkungsmechanismus von Argatroban ist die selektive, direkte Thrombin-Inhibition durch reversible Bindung an das katalytische Zentrum des Thrombin-Moleküls [5]. Die Aktivität anderer Serin-Proteinasen wird durch Argatroban nicht beeinflusst. Argatroban ist das kleinste Molekül aus der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren.

Die niedrige relative Molekülmasse (Molekulargewicht) von Argatroban mag von Vorteil sein, um besser in den Thrombus eindringen und dort effektiv Thrombus-gebundenes Thrombin binden zu können. Untersuchungen von

Berry [8] konnten zeigen, dass lediglich ein zweifacher Konzentrationsanstieg von Argatroban notwendig ist, um Fibrin-gebundenes Thrombin *in vitro* zu neutralisieren. Im Vergleich dazu wird hierzu von Hirudin ein 23facher und von Heparin ein 500facher Anstieg der Konzentration benötigt. Berrys Ergebnisse waren noch dramatischer bei *In-vivo*-Versuchen. Hierbei war ein 4000facher Anstieg der Hirudin- bzw. 5000facher Anstieg der Heparin-Konzentration notwendig, um Gerinnsel-gebundenes Thrombin zu inhibieren.

Interaktionen mit Heparin-induzierten Antikörpern sind nicht bekannt [7].

Ein Antidot gegen die Argatroban-Wirkung steht nicht zur Verfügung.

### Pharmakokinetik

Argatroban wird intravenös verabreicht, die übliche Anfangsdosis beträgt 2 µg/kg pro Minute, die Maximaldosis 10 µg/kg pro Minute. 14 Tage Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden. Zu

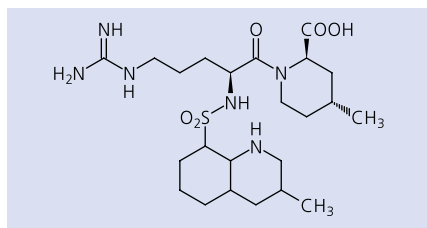


Abb. 1. Argatroban

Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes, Schwerpunkt Hämostaseologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Klinikstraße 36, 35385 Gießen, E-Mail: Bettina.Kemkes-Matthes@innere.med.uni-giessen.de

Tab. 1. Direkte Thrombin-Inhibitoren

INN	Handelsname	Zulassungsstatus	Herstellung	Thrombin-Bindung	Applikation	Ausscheidung
Argatroban	Argatra®	Antikoagulation bei HIT Typ II	Synthese	Spezifisch, reversibel	Intravenös	Biliär/Fäzes
Bivalirudin	Angiomax® Angio™	Antikoagulation zur perkutanen Koronarintervention	Synthese	Spezifisch, reversibel	Intravenös	Renal
Hirudin	Refludan®	Antikoagulation bei Patienten mit HIT Typ II	Gentechnisch	Spezifisch, irreversibel	Intravenös	Renal
	Revasc®	Prophylaxe in Hüft- und Kniegelenkschirurgie	Gentechnisch	Spezifisch, irreversibel	Subkutan	Renal

einer längerer Anwendung gibt es nur begrenzte Erfahrungen.

Die Eliminationshalbwertszeit von Argatroban beträgt nach i. v. Gabe 39 bis 51 Minuten, im Steady State  $52 \pm 16$  Minuten. Ein Steady State wird nach 1 bis 3 Stunden erreicht.

Die Metabolisierung von Argatroban erfolgt in der Leber über Cytochrom-P450-Enzyme, die Ausscheidung über Galle und Fäzes. Alter, Geschlecht und Nierenfunktion beeinflussen die Pharmakokinetik von Argatroban nicht [6].

#### Patienten mit Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz

Die Metabolisierung und Elimination von Argatroban läuft über Leber, Galle und Fäzes. Bei Patienten mit reduzierter Leberproteinsynthese-Leistung werden im Vergleich zum Leber-Gesunden bei gleicher Dosierung höhere aPTT-Werte gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Argatroban ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert. Die Dosierung von Argatroban muss daher angepasst werden – bereits bei leichter Leberfunktionsstörung wird eine Reduktion der Initialdosis auf  $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$  pro Minute empfohlen.

Im Gegensatz zur Leberinsuffizienz hat Niereninsuffizienz keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Argatroban, daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig [6].

#### Monitoring

Nach intravenöser Gabe von Argatroban verändern sich dosisabhängig aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), ACT (activated clotting time), Quick-Wert (Prothrombinzeit), TZ (Thrombin-

zeit) und ECT (Ecarin clotting time) [9]. Üblicherweise erfolgt das Monitoring über die aPTT. Der aPTT-Zielbereich im Steady State beträgt das 1,5- bis 3fache des Ausgangswerts. Die erste aPTT-Kontrolle sollte 2 Stunden nach Infusionsbeginn erfolgen, um eventuell eine Dosisanpassung veranlassen zu können.

Nach Ende der Infusion normalisiert sich die aPTT innerhalb von 2 bis 4 Stunden.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulanzen und Argatroban kommt es zu einem additiven Effekt auf Quick/INR-Wert. Dies muss bei der Überleitungsphase von Argatroban auf Vitamin-K-Antagonisten bedacht werden, damit Argatroban nicht zu früh abgesetzt wird. Absetzen von Argatroban ist bei Erreichen einer INR von 4,0 zu empfehlen. Quick- bzw. INR-Kontrollen müssen nach Abklingen des Argatroban-Effekts auf Quick/INR erfolgen, um sicherzustellen, dass eine therapeutische Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten allein erreicht wird.

#### Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkung von Argatroban – wie von den meisten gerinnungshemmenden Pharmaka – sind Blutungsprobleme. Im Rahmen klinischer Studien traten schwere Blutungen bei 5 %, leichte bei 39 % der Patienten auf. Schwere Blutungen waren bei Patienten mit aPTT-Werten oberhalb des therapeutischen Bereichs etwa 3-mal häufiger als bei Patienten mit aPTT-Werten im therapeutischen Bereich. Neben Blutungsproblemen sind im Rahmen klinischer Studien vielfältige weitere Nebenwirkungen beschrieben worden, die mög-

licherweise mit der Argatroban-Gabe in Zusammenhang stehen, so beispielsweise Schwindel, Anämie, Nausea, Muskelschwäche oder Hautausschlag.

#### Klinische Studien, Zulassungen

Im Rahmen der ersten Multicenter-Studie im Jahr 2001 (ARG 911) [10] wurde Argatroban bei 304 Patienten mit HIT Typ II angewendet und die Ergebnisse mit einer historischen Gruppe von 193 HIT-Typ-II-Patienten verglichen, bei denen kein alternatives Antikoagulans gegeben, sondern lediglich die Heparin-Behandlung abgesetzt wurde. In der mit Argatroban behandelten Patientengruppe wurden während des Follow-ups von 37 Tagen signifikant weniger Todesfälle, Amputationen und Rezidivthrombosen beobachtet (kombinierter Endpunkt). Die Nachfolgestudie [11] konnte 2003 diese Ergebnisse bestätigen – der kombinierte Endpunkt Tod, Amputation oder erneute Thrombose war in der mit Argatroban behandelten Patientengruppe mit 28 % gegenüber der historischen Kontrollgruppe mit 38 % signifikant geringer.

Inzwischen ist Argatroban in vielen Ländern unter den Handelsnamen „Novastan“ oder „Argatra“ zugelassen – in Japan bereits seit 1990 zur Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit, seit 1996 auch zur Therapie akuter zerebraler Thrombosen sowie zur Behandlung Hämodialyse-pflichtiger Patienten mit Antithrombinmangel.

In Korea besteht ebenfalls seit 1990 eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit und zur Behandlung akuter zerebraler Thrombosen.



In den USA wurde Argatroban im Jahr 2000 zur Behandlung der HIT Typ II zugelassen, 2002 wurde die Zulassung für Patienten mit perkutaner Koronarintervention und HIT Typ II erweitert.

In China besteht seit 2002 eine Zulassung zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit.

Zulassungen zur Behandlung der HIT Typ II sind inzwischen auch in Kanada und Europa erfolgt, so in Schweden, den Niederlanden, Österreich, Island, Dänemark und Norwegen. In Deutschland besteht unter dem Handelsnamen Argatra® seit 2005 eine Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit HIT Typ II, die eine parenterale antithrombotische Therapie benötigen.

## Fazit

Argatroban ist ein nach intravenöser Gabe schnell wirkendes Antikoagulans, welches unproblematisch zu dosieren und leicht über die aPTT zu überwachen ist [12]. Die kurze Halbwertszeit ist bei schwerkranken Patienten, insbesondere perioperativ, von Vorteil. Positiv ist auch die hohe Potenz, Gerinnsel-gebundenes Thrombin zu inhibieren, sowie die Tatsache, dass bisher keine Antikörperbildung beobachtet wurde.

Darüber hinaus ist zu begrüßen, dass mit Argatroban das erste schnell wirksame Antikoagulans zur Verfügung steht, welches nicht über die Niere metabolisiert und ausgeschieden wird.

## Argatroban

In Germany the direct thrombin inhibitor Argatroban (Argatra®) is approved for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia needing parenteral antithrombotic treatment. Intravenous application of the drug leads to rapid onset of anticoagulant action. Argatroban is eliminated via liver, bile and faeces. Argatroban does not induce formation of antibodies reducing its pharmacologic action.

**Keywords:** Argatroban, direct thrombin inhibitor, heparin-induced thrombocytopenia

## Literatur

1. Schrör K. Schwerpunkt: Molekulare Ziele der Therapie – Hämostaseologie. *Internist* 2005;46:873–81.
2. Weitz JI, Bates M. New anticoagulants. *J Thromb Haemostas* 2005;3:1843–53.
3. Breddin HK. Experimentelle und klinische Befunde mit dem Thrombinhemmer Argatroban. *Hämostaseologie* 2002;22:137–41.
4. Hursting MJ, Alford KL, Becker JC, Brooks RL, et al. Novastan (brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:503–16.
5. Lewis BE, Walenga JM. Clinical use of argatroban. In: Sasahara AA, Loscalzo J. *New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis*. New York: Marcel Dekker Inc., 2003: 185–99.
6. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects

of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000;20:318–29.

7. Harenberg J, Jörg I, Fenyvesi T, Lukas P. Treatment of patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia and anti-lepirudin antibodies with argatroban. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:65–9.
8. Berry CN, Girard D, Lochot S, Lecoffre C. Antithrombotic actions of argatroban in rat models of venous, mixed and arterial thrombosis, and its effects on the tail transection bleeding time. *Br J Pharm* 1994;113:1209–14.
9. Fenyvesi T, Jörg I, Harenberg J. Monitoring of anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:361–8.
10. Lewis BE, Wallis DE, Rerkowitz DS, Matthai WH, et al. for the ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838–43.
11. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, et al. for the Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Int Med* 2003;163:1849–56.
12. Kemkes-Matthes B, Walenga JM, Harenberg J, Fareed J. Argatroban treatment for patients with intolerance to heparin and hirudin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:99–103.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:  
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

# Ivabradin

## Herzfrequenz-Senkung durch Hemmung des I<sub>f</sub>-Kanals

Thomas Meinertz, Hamburg

**Ivabradin (Procoralan®) senkt die Herzfrequenz durch Hemmung des I<sub>f</sub>-Kanals in der Plasmamembran von Schrittmacherzellen des Sinusknotens.**

**Der neue Arzneistoff bietet einen Therapie-Ansatz bei einer Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen. Bevorzugte klinische Anwendung – entsprechend aktueller Studienlage und Zulassung – findet Ivabradin derzeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und stabiler Angina pectoris, bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder die diese nicht vertragen.**

*Arzneimitteltherapie 2006;24:308–13.*

### Herzfrequenz-Senkung: Durch welche Medikamente?

Eine Senkung der Herzfrequenz ist bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Krankheiten therapeutisch indiziert. Durch Beta-Rezeptorenblocker lässt sich dieses Ziel erreichen, allerdings unter Inkaufnahme zusätzlicher erwünschter und unerwünschter Begleitwirkungen, wie

- Blutdrucksenkung,
- negativ inotroper Effekt,
- Beeinträchtigung der AV-Überleitung,
- Vaso- und Bronchokonstriktion sowie
- unerwünschte zentralnervöse Wirkungen (Depression, Schlafstörungen).

Bisher gibt es zur Herzfrequenz-Senkung durch Beta-Rezeptorenblocker kaum praktikable pharmakotherapeutische Alternativen.

*Herzwirksame Glykoside* haben bei Sinusrhythmus nur einen minimalen Herzfrequenz-senkenden Effekt, *Calciumkanalblocker* vom Diltiazem- und Verapamil-Typ müssen zur Herzfrequenz-Senkung hoch dosiert werden, wobei neben der deutlich negativ inotropen Wirkung ein Teil des Herzfrequenz-senkenden Effekts durch die gleichzeitige Vasodilatation antagonisiert wird.

*Amiodaron*, unter Erhaltungsdosis durchaus effektiv in der Herzfrequenz-Senkung, führt bei Langzeittherapie zu zahlreichen und zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen und ist nur in Ausnahmefällen mit dieser Indikation einsetzbar.

Die Suche nach anderen Herzfrequenz-senkenden Substanzen, die nicht über eine Blockade der Beta-Rezeptoren wirksam sind, datiert über mehr als zwei Jahrzehnte zurück.

Die erste einer Reihe von Substanzen, die klinisch geprüft wurde, war das Clonidin-Derivat *Alinidin*. Alinidin führte auch bei Menschen zu einer dosisabhängigen Senkung der Herzfrequenz und besaß antiischämische und antianginöse Wirksamkeit [1, 2]. Die Weiterentwicklung dieser Substanz wurde wegen des negativ inotropen Effekts und extrakardialer Nebenwirkungen eingestellt. *ULFS-49*, ein Benzazepinonderivat, wirkte ebenfalls relativ selektiv bradykardisierend, wurde aber wegen häufiger Nebenwirkungen nicht weiter klinisch entwickelt. *Zatebradin*, eine ebenfalls relativ spezifisch bradykardisierende Substanz, wurde wegen einer gleichzeitigen Verlängerung des QT-Intervalls als Risikofaktor für die Auslösung potenziell bedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien ebenfalls nicht weiter klinisch entwickelt [3].

Die einzige derzeit verfügbare *relativ selektiv* wirksame *bradykardisierende Substanz*, die klinisch weiterentwickelt wurde, ist Ivabradin (Procoralan®). Diese Substanz hemmt dosis- bzw. konzentrationsabhängig den so genannten I<sub>f</sub>-Strom unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Dieser Strom ist entscheidend für die *elektrische Impulsbildung* im *Sinusknoten* verantwortlich. Durch Ivabradin werden auch andere Ionenströme, die ebenfalls für die Sinusknotenfunktion verantwortlich sind, gehemmt, allerdings erst in Dosierungen und Konzentrationen, die deutlich über den klinisch angewandten liegen.

### Herzfrequenz-Senkung: Über welchen Mechanismus?

Die spontane diastolische Depolarisation des Sinusknotens kommt durch das Zusammenwirken von mindestens vier Ionen-Strömen zustande:

---

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg gGmbH, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail: meinertz@uke.uni-hamburg.de*

- Abnahme des Kaliumionen-Auswärtsstroms ( $I_K$ ), der durch das vorangegangene Aktionspotenzial aktiviert wurde
- Aktivierung eines zeitabhängigen Einwärtsstroms ( $I_f$ )
- Aktivierung von zwei Calciumionen-Strömen, eines längeranhaltenden und eines vorübergehenden (beides Calciumionen-Einwärtsströme)

Der  $I_f$ -Strom wurde 1979 von Braun und Mitarbeitern [4] entdeckt und durch DiFrancesco und Mitarbeiter eingehend charakterisiert [5]. Die Autoren nannten diesen Strom „Funny“, da dieser Strom erstaunlicherweise als Nettoeinwärtsstrom sowohl von Natrium- als auch Kaliumionen getragen wird und langsam durch Hyperpolarisation aktiviert wird. Der  $I_f$ -Strom bestimmt die Steilheit der Phase der diastolischen Depolarisation bis zu einer Schwelle von etwa  $-40$  mV, die letztlich das Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden Aktionspotenzialen bestimmt.

Die  $I_f$ -Kanäle, die für den  $I_f$ -Strom verantwortlich sind, sind sogenannte HCN-Ionenkanäle, das heißt durch Hyperpolarisation aktivierte und durch zyklische Nucleotide modulierte Ionenkanäle. Von diesen existieren vier verschiedene Isoformen (HCN 1 bis 4), die in ihren Eigenschaften und ihrer Verteilung in verschiedenen Geweben variieren [5]. HCN-Kanäle werden im Herzen, in der Retina und im Gehirn exprimiert. Die im Herzen hauptsächlich nachweisbare Isoform ist der HCN-4-Kanal, der nicht nur im Sinusknoten, sondern in geringer Dichte auch im AV-Knoten und Purkinje-System nachweisbar ist. Unter nor-

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Ivabradin [nach 12]

Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	Etwa 40 %
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration	22 ng/ml (chronische Einnahme der empfohlenen Dosis von 5 mg zweimal täglich)
Plasmaeiweißbindung	Etwa 70 %
Verteilungsvolumen	Etwa 100 l
Metaboliten	Aktiver Hauptmetabolit: N-demethyliertes Ivabradin-Derivat
Eliminationshalbwertszeit	11 h (effektive Halbwertszeit; Haupthalbwertszeit im Plasma: 2 h)

malen Bedingungen sind diese Kanäle in den letztgenannten Strukturen nicht aktiv. Unter pathologischen Bedingungen kann es jedoch zu einer Aktivität dieser Kanäle kommen, so zum Beispiel bei Herzinsuffizienz und bei kardialer Hypertrophie.

### Ivabradin: Herzfrequenz-Senkung durch Hemmung des $I_f$ -Kanals

Ivabradin bindet spezifisch an intrazellulär gelegene Rezeptoren der  $I_f$ -Kanäle der Plasmamembran von Schrittmacherzellen des Sinusknotens. Hierdurch kommt es zu einer Hemmung des  $I_f$ -Stroms. Die direkte Folge ist die *Abflachung des Verlaufs der diastolischen Depolarisation* und damit eine *Abnahme der Herzfrequenz* (Abb. 1).

Dieser Mechanismus wurde experimentell an verschiedenen Spezies nachgewiesen (z.B. [10]). Ivabradin hemmt diesen Kanal während der Phase der Depolarisation (also im offenen Zustand). Die Hemmung des Kanals in dieser Weise führt dazu, dass die Wirkung von Ivabradin bei höheren Herzfrequenzen stärker ausgeprägt ist. Bei deutlich höheren Dosierungen von Ivabradin als

den klinisch verwendeten (60fach höher als die therapeutischen Dosen) kommt es zusätzlich zu einer wenig ausgeprägten Hemmung des L-Typ-Calciumkanals, während die T-Typ-Calciumkanäle durch Ivabradin nicht beeinflusst werden. Ivabradin hat keinen Einfluss auf die Natrium- oder Kaliumionen-Ströme der Sinusknotenzelle.

### Pharmakokinetik

Im Dosisbereich von 0,5 bis 24 mg weist Ivabradin eine lineare Pharmakokinetik auf. Wichtige pharmakokinetische Parameter sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [12].

Nach der raschen Freisetzung des Arzneistoffs aus den Tabletten wird dieser schnell und fast vollständig resorbiert: Bei Nüchtereinnahme werden maximale Plasmakonzentrationen nach einer Stunde erreicht. Die Einnahme zu den Mahlzeiten kann die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen um etwa eine Stunde verzögern, die Plasmakonzentration steigt um etwa 20 bis 30%. Es wird die Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen.

Ivabradin unterliegt einem First-Pass-Effekt in Darm und Leber.

Die Metabolisierung erfolgt ausschließlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4. Aktiver Hauptmetabolit ist das N-demethylierte Derivat, das ebenfalls über CYP3A4 abgebaut wird. Da Ivabradin nur geringe CYP3A4-Affinität aufweist, ist eine Beeinflussung anderer Arzneistoffe, die ebenfalls über dieses Isoenzym metabolisiert werden, nicht zu erwarten. Dagegen sind Wechselwirkungen mit Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 zu erwarten: Kontraindiziert ist so die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren, ab-

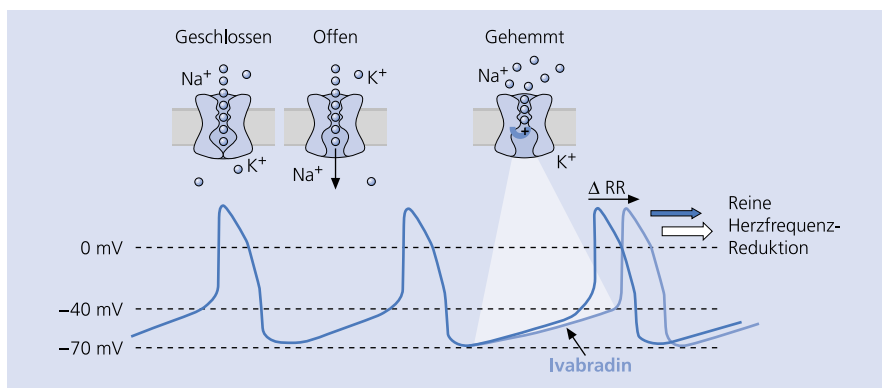


Abb. 1. Selektive und spezifische  $I_f$ -Kanal-Hemmung mit Ivabradin [nach 5, 10]



geraten wird von der Kombination mit mäßig starken Inhibitoren und besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit Induktoren dieses Isoenzym.

Die Ausscheidung von Ivabradin und seinen Metaboliten erfolgt zu gleichen Teilen über Fäzes und Urin.

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance > 15 ml/min) sind keine Besonderheiten zu beachten (Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Creatinin-Clearance < 15 ml/min; es liegen nicht ausreichend Daten zur Therapie bei diesen Patienten vor). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen wurde ein Anstieg der AUC beobachtet. Eine Dosisanpassung ist hier aber nicht erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßigen Leberwerterhöhungen, kontraindiziert ist die Gabe von Ivabradin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Zur Behandlung dieser Patienten mit Ivabradin liegen bislang nicht genügend Daten vor.

## Klinische Ergebnisse

In einer randomisierten, doppelt blinden Studien mit 360 Patienten wurde die Herzfrequenz-senkende Wirkung von Ivabradin in drei Dosierungen (2,5 mg, 5 mg oder 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo bestimmt [6]. Sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Belastung kam es zu einer deutlichen Senkung der Herzfrequenz. Die Größenordnung dieser Herzfrequenz-Senkung lag etwa in dem Bereich, wie sie auch bei Beta-Rezeptorenblockern beobachtet wird. Bei der höchsten Dosis kam es zu einer Senkung der Herzfrequenz um etwa 15 Schläge/min. Trotz der erheblichen Senkung der Herzfrequenz kam es zu keiner bedeutsamen Veränderung des Blutdrucks – anders als bei Beta-Rezeptorenblockern.

### Kriterien zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Eine Senkung der Herzfrequenz kann bei verschiedenen kardiovaskulären Krankheitsbildern sinnvoll sein. Am naheliegendsten ist dieser Nutzen bei

Patienten mit *koronarer Herzkrankheit* und *stabiler Angina pectoris*. Daher wurde die klinische Wirksamkeit von Ivabradin zunächst bei diesen Patienten untersucht. Das klinische Entwicklungsprogramm von Ivabradin zur Behandlung der stabilen Angina pectoris schloss mehr als 5000 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer stabiler Angina pectoris ein [7]. Damit handelt es sich um das größte jemals durchgeführte Programm zur Entwicklung einer neuen antianginös wirksamen Substanz.

In den entscheidenden klinischen Studien wurde Ivabradin über mindestens drei Monate untersucht. Es handelte sich dabei um Placebo-kontrollierte Studien oder um Studien mit einer Kontrollgruppe, die mit einer antianginös wirksamen Substanz behandelt wurden. Gemessen wurde die Belastbarkeit in der Laufband- oder Belastungsergometrie. Diese Belastbarkeit war der primäre Endpunkt für die meisten Studien, in denen die Wirksamkeit der Substanz bestimmt wurde.

Als zusätzliche Effekte wurden die Zeit bis zur Induktion einer Ischämie (anhand der Analyse der elektrokardiographischen Veränderungen des ST-Segments) und die klinische Angina-Schwelle bestimmt. Den Regeln entsprechend wurde die Belastungstoleranz zum Teil beim Maximum der vermuteten Wirkung, in der Regel aber immer am Ende des Dosisintervalls bestimmt. Zusätzlich erfasst wurden die Frequenz der Angina-pectoris-Attacken und das Ausmaß des Verbrauchs an akut eingesetzten Nitraten.

### Klinische Wirksamkeit bei stabiler Angina pectoris

Die klinische Wirksamkeit von Ivabradin bei Patienten mit stabiler Angina pectoris wurde sowohl im Vergleich zu Placebo als auch in weiteren Studien im Vergleich zu Beta-Rezeptorenblockern (Atenolol) und Calciumkanalblockern (Amlodipin) untersucht.

Die Ergebnisse der *Placebo*-kontrollierten Studie (mehr als 300 Patienten) lassen sich wie folgt zusammenfassen: Im Vergleich zu Placebo kam es zu ei-

ner deutlichen Zunahme der Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris. Der Effekt von Ivabradin war dosisabhängig. Während der dreimonatigen Placebo-kontrollierten Therapie mit Ivabradin kam es bei einer Dosierung von 2 x 5 mg und 3 x 5 mg täglich zu einer Zunahme der Belastbarkeit und zu einer Reduktion der Ischämie. Auch hier fand sich ein dosisabhängiger Effekt. Im Vergleich zu einem Zeitraum vor Behandlung waren die Häufigkeit der Angina-pectoris-Attacken und der Nitrat-Verbrauch deutlich reduziert.

Die Wirksamkeit von Ivabradin als antianginöse und antiischämische Substanz wurde in einer großen, doppelblind durchgeführten Studie im Vergleich zu *Atenolol* (50 mg/d für einen Monat, gefolgt von 100 mg/d für drei Monate) bei über 900 Patienten geprüft, dies bei Dosierungen von 2 x 5 mg für einen Monat, gefolgt von 2 x 7,5 mg oder 2 x 10 mg täglich für drei Monate [11]. Die Behandlung mit beiden Substanzen führte zu einer Zunahme der Belastbarkeit um etwa 1,5 Minuten und zu einer Zunahme der Zeit, bis Angina pectoris auftrat. Ivabradin führte im Vergleich zu einer normal dosierten Beta-Rezeptorenblocker-Therapie nicht nur zu einer *Zunahme der Belastbarkeit* (**Abb. 2**), sondern auch zu einer *Abnahme der Ischämie* (**Abb. 3**). Dabei entsprechen sich nach dem Ausmaß des Effekts die Dosierungen von 2 x 7,5 mg Ivabradin täglich und 100 mg Atenolol einmal täglich.

In einer ebenfalls vergleichenden Studie wurde die Wirksamkeit von Ivabradin im Vergleich zum Calciumkanalblocker *Amlodipin* untersucht. Auch diese Studie war als sogenannte Non-inferiority-Untersuchung ausgelegt. Auch hier wurde Ivabradin in einer Dosierung von 2 x 7,5 mg und 2 x 10 mg täglich getestet und mit Amlodipin 10 mg einmal täglich verglichen. Die Therapiephase dauerte drei Monate. Ivabradin 2 x 7,5 mg hatte die gleiche Wirksamkeit wie Amlodipin 10 mg einmal täglich für alle auf dem Fahrradergometer gemessenen Testparameter. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchung ist die Therapie mit Ivabradin der mit Amlodi-

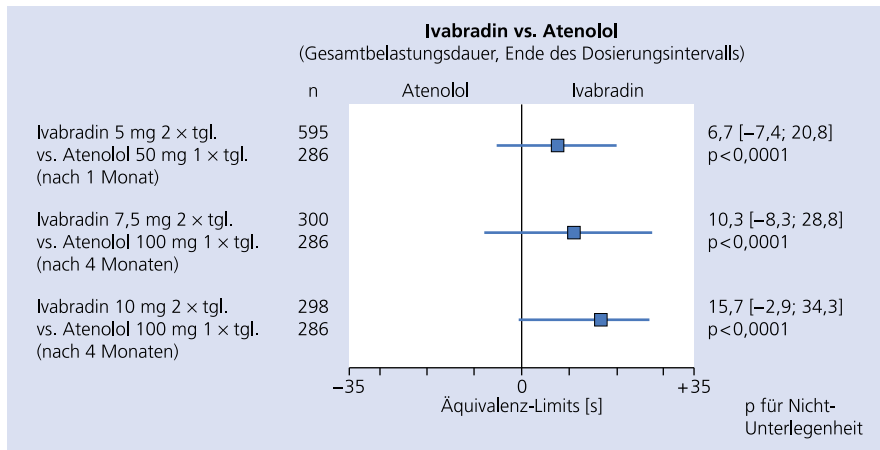


Abb. 2. Verlängerung der totalen Belastungsdauer mit Ivabradin vs. Atenolol [nach 11]

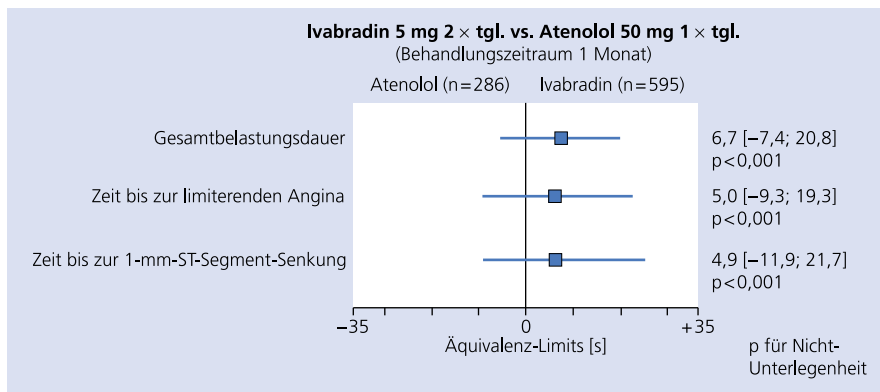


Abb. 3. Antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin vs. Atenolol [nach 11]

pin in der Prävention von Angina-pectoris-Attacken nicht unterlegen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ivabradin in einer Kombinationstherapie wurde über ein Jahr bei 386 Patienten mit stabiler Angina pectoris getestet. Diese Patienten wurden mit Nitraten oder Dihydropyridin-Calciumkanalblockern vorbehandelt. Die Senkung der Herzfrequenz durch Ivabradin blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten. Die Zahl der Angina-pectoris-Attacken konnte durch die zusätzliche Gabe von Ivabradin weiter deutlich reduziert werden. Somit lässt sich der günstige therapeutische Effekt von Ivabradin bei stabiler Angina pectoris auch unter Langzeitbedingungen nachweisen.

### Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Bevor Ivabradin im Januar 2006 in die Klinik eingeführt wurde, wurde im

Rahmen des systematischen Studienprogramms mit insgesamt mehr als 5 000 Patienten – 3 500 davon mit Verum behandelt – auch die Verträglichkeit der Kurz- und Langzeittherapie mit Ivabradin untersucht. Mehr als 1 200 dieser Patienten wurden länger als ein Jahr behandelt.

Die mit Abstand häufigste Nebenwirkung waren visuelle Symptome, so genannte Phosphene. Sie bestehen in transienten visuellen Symptomen, wie Blickfelderweiterung, die üblicherweise durch abrupte Veränderungen der Lichtstärke ausgelöst werden. Die visuellen Symptome sind dosisabhängig und werden üblicherweise gut toleriert. Bei weniger als 1 % der Patienten wurde die Therapie wegen solcher visueller Nebenwirkungen unterbrochen. Diese visuellen Nebenwirkungen lassen sich durch den Wirkungsmechanismus von Ivabradin erklären. Ivabradin hemmt so genannte HCN-Kanäle, die beispielsweise auch in der Retina vor-

handen sind. Während einer Dauertherapie kommt es zum Rückgang der visuellen Beschwerden, sie erfordern nur selten den Abbruch der Therapie. Nach Abbruch verschwinden diese visuellen Phänomene jedoch vollständig.

Andere gravierende Nebenwirkungen wurden unter Ivabradin bis heute nicht beobachtet: Insbesondere keine Veränderungen des QT-Intervalls, keine Zunahme der AV-Überleitungszeit und keine proarrhythmischen tachykarden oder bradykarden Effekte.

### Therapeutisch wichtige Begleiteffekte

Ivabradin hat keinen Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität und auf die koronare Vasomotion. Die linksventrikuläre systolische Funktion bleibt bei Gabe von Ivabradin daher unverändert wie auch der Koronartonus. Ivabradin hat keine Wirkung auf die AV-Überleitung oder die intraventrikuläre Leitung. Ebenso wird das QT-Intervall nur insofern beeinflusst, als dass es unter Frequenzabnahme länger wird. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit wird nicht beeinflusst, ebenso wenig das Refraktärverhalten der Vorhöfe und der Ventrikel.

Derartige Befunde wurden nicht nur tierexperimentell, sondern auch am Menschen erhoben. So konnten Manz und Mitarbeiter in einer echokardiographischen Studie zeigen, dass eine intravenöse Einzeldosis von Ivabradin im Vergleich zu Placebo zu keiner ungünstigen Beeinflussung verschiedener Kontraktions- und Kontraktilitätsindizes führt. Auch die Relaxationsphase blieb bei der Gabe von Ivabradin unbeeinflusst [8]. Auch in einer Studie von Colin und Mitarbeitern [9] konnte nachgewiesen werden, dass Ivabradin im Gegensatz zu Beta-Rezeptorenblockern keinen ungünstigen Einfluss auf die myokardiale Relaxation hat.

### Welcher Patient ist geeignet?

Derzeitiges Einsatzgebiet für Ivabradin sollten die Patienten mit koronarer Herzkrankheit sein, bei denen Kontrain-

dikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Beta-Rezeptorenblockern bestehen. Die Angaben über die Häufigkeit dieser Patientengruppe sind außerordentlich unterschiedlich und reichen von 5 bis 30 % der potenziell mit Beta-Rezeptorenblockern zu behandelnden Patienten. Vorzugsweise sollte Ivabradin dabei bei stabiler Angina pectoris zur Prävention von Angina-pectoris-Episoden und zur Verbesserung der Ischämietoleranz eingesetzt werden.

Besonders bewähren sollte sich Ivabradin bei den Patienten, die einer Herzfrequenz-Senkung bedürfen und gleichzeitig Kontraindikationen für Beta-Rezeptorenblocker aufweisen (Asthma bronchiale, intermittierende AV-Blockbilder). Zahlreiche weitere Indikationen werden derzeit in kontrollierten klinischen Studien überprüft. Bis die Ergebnisse dieser Studien vorliegen, sollte Ivabradin bei diesen Indikationen nicht in der therapeutischen Routine eingesetzt werden.

#### Perspektiven für zusätzliche Indikationen

Nach pharmakologischem Profil und den bisher bekannten klinischen Daten liegen weitere Indikationen für Ivabradin auf der Hand:

- Herzfrequenz-Senkung bei koronarer Herzkrankheit auch bei Patienten, die keine oder nur minimale Angina pectoris haben
- Herzfrequenz-Senkung bei koronarer Herzkrankheit mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (fehlender negativ inotroper Effekt)
- Herzfrequenz-Senkung beim akuten Koronarsyndrom bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Der günstige Effekt von Beta-Rezeptorenblockern auf die Prognose ist hier bekannt. Es stellt sich die Frage, ob ein ähnlich günstiger Effekt auch durch Ivabradin erreichbar ist, ohne die ungünstigen Effekte der Beta-Rezeptorenblocker in Kauf nehmen zu müssen. Diese Frage ist ungeklärt und Gegenstand laufender Studien. Häufig wird bei Herzinsuffizienz nicht eine ausreichende Herzfrequenz-Senkung durch Beta-Re-

zeptorenblocker erreicht (z. B. wegen Unverträglichkeit höherer Dosen). Es stellt sich die Frage, ob die Kombinationstherapie eines niedrig dosierten Beta-Rezeptorenblockers mit Ivabradin eine therapeutische Alternative darstellt.

Ivabradin führt nicht zu einer Verlangsamung der AV-Überleitung und damit nicht zu Herzfrequenz-Reduktion bei Vorhofflimmern. Nach dem Wirkungsmechanismus von Ivabradin ist ebenfalls plausibel, dass Ivabradin nicht zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern eingesetzt werden kann. Ivabradin ist jedoch in der Lage, bei ungeklärter Sinustachykardie die Herzfrequenz merklich zu reduzieren. Hier besteht ein potenzielles Einsatzgebiet, insbesondere für die Patienten, die Beta-Rezeptorenblocker nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen bestehen. Gerade bei den Patienten mit Sinustachykardie und normotensiven Blutdruckwerten ist es wichtig, dass durch Ivabradin im Gegensatz zu Beta-Rezeptorenblockern der Blutdruck nicht gesenkt wird.

#### Schlussfolgerung

Ivabradin, ein selektiver Hemmstoff des  $I_f$ -Stroms, bietet therapeutische Möglichkeiten bei einer Reihe kardiovaskulärer Krankheitsbilder. Grundsätzlich könnte es Beta-Rezeptorenblocker bei allen den Patienten mit koronarer Herzkrankheit und stabiler Angina pectoris ersetzen, bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. Da nach tierexperimentellen und epidemiologischen Daten ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Herzfrequenz und der Entwicklung einer koronaren Atherosklerose besteht, ist eine Herzfrequenz-Reduktion bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit wahrscheinlich sinnvoll. Dies um so mehr, als es wahrscheinlich ist, dass mit Zunahme der Herzfrequenz die Wahrscheinlichkeit der Ruptur atherosklerotischer Plaques steigt.

Auch bei dieser allgemeinen Herzfrequenz-Senkung bei koronarer Herzkrankheit können Beta-Rezeptoren-

blocker immer dann durch Ivabradin ersetzt werden, wenn sie unverträglich oder kontraindiziert sind.

Indikationsgebiete für Ivabradin, die derzeit in kontrollierten Studien geprüft werden, sind: systolische und diastolische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sowie die behandlungsbedürftige Sinustachykardie.

#### Ivabradine. Heart rate reduction by inhibition of the $I_f$ current

Ivabradine (Procoralan®) reduces heart rate by inhibition of the  $I_f$  current. The drug represents a new therapeutic option for different cardiovascular diseases.

At present – according to clinical data and approval – ivabradine is indicated for the treatment of coronary heart disease and stable angina pectoris in patients with contraindications for treatment with beta-blocker or patients, who do not tolerate this treatment.

Keywords: Ivabradine, heart rate reduction,  $I_f$  current

#### Literatur

1. Meinertz T, Kasper W, Meier R, Wiegand U, et al. Alinidine in angina. Clin Pharmacol Ther 1983;34:770–6.
2. Meinertz T, Kasper W, Jahnchen E. Alinidine in heart patients: electrophysiologic and antianginal actions. Eur Heart J 1987;8(Suppl L):109–14.
3. Frishman WH, Pepine CJ, Weiss RJ, Baiker WM. Addition of zatebradine, a direct sinus node inhibitor, provides no greater exercise tolerance benefit in patients with angina taking extended-release nifedipine: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Zatebradine Study Group. J Am Coll Cardiol 1995;26:305–12.
4. Braun II, Glagolev AN, Grinius LL, Skulachev VP, Chetkauskaite AV.  $Na^+/K^+$ -gradient as a factor stabilizing the energized state of a membrane. Dokl Akad Nauk SSSR:247:971–4.
5. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective  $I_f$  current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs. 2004;64:1757–65.
6. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an  $I_f$  inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003;107:817–23.
7. Borer JS. Drug insight: If inhibitors as specific heart-rate-reducing agents. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2004;1:103–9.
8. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel  $I_f$  inhibitor, lowers heart rate but does

- not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003;100:149–55.
9. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Monnet X, Slama M, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H672–9.
  10. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node  $I_f$  channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002;120:1–13.
  11. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36.
  12. Fachinformation Ivabradin (Procoralan®), Stand Oktober 2005.

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

## Korrektur und Nachtrag Haut- und Weichgewebeeinfektionen Diagnose und Behandlung

Arzneimitteltherapie 2006;24:284–90

### Korrektur

In dieser Zusammenfassung der Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Diagnose und Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen wurde leider eine falsche Clindamycin-Dosierung aus der Originalarbeit übernommen: Die Dosisangaben in den Tabellen 2 und 4 erfolgten in „mg/kg“, korrekt ist jedoch eine Angabe in „mg“.

In den Tabellen 2 und 4 der Zusammenfassung beträgt die korrekte Clindamycin-Dosis für Erwachsene bei intravenöser Gabe:

- 600 mg alle 8 h i. v.; Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit sowohl Methicillin-empfindlichen als auch Methicillin-resistenten Staphy-

lococcus-aureus-Sämlen (MSSA, MRSA);

- 600–900 mg alle 8 h i. v.; nekrotisierende Infektionen der Haut, Faszien und Muskeln, Mischinfektionen, Streptokokken-Infektionen, Staphylococcus-aureus-Infektionen, Clostridien-Infektionen;

Wir bitten, dies zu entschuldigen.

### Nachtrag

Seit Mai 2006 steht in Deutschland das neue Antibiotikum Tigecyclin (Tygacil®) aus der Substanzklasse der Glycylcycline, zur Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zur Verfügung. In den USA erfolgte die Zulassung zwar bereits im Sommer 2005,

die von der IDSA erarbeitete Leitlinie zur Therapie dieser Infektionen war aber bereits zur Publikation angenommen.

Deshalb soll an dieser Stelle auf diese zusätzliche neue therapeutische Option zur Therapie schwerer Haut- und Weichgewebeeinfektionen hingewiesen werden. In zwei doppelblind, randomisiert durchgeführten Phase-III-Studien, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin mit der von Vancomycin plus Aztreonam verglichen wurden, konnte die Gleichwertigkeit der Monotherapie mit Tigecyclin gezeigt werden.

### Quellen

- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Inf Dis* 2005;41:1373–406.
- Ellis-Grosse EJ, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:S341–53.

Red.



# Pharmakotherapie der Adipositas

## Aktueller Stand und Perspektiven

Thomas Rothhoff und Werner A. Scherbaum, Düsseldorf

Langzeiterfolge in der Adipositas-Therapie sind nur schwer zu erzielen, weshalb eine medikamentöse Therapie hilfreich erscheint. Für die verfügbaren Arzneimittel kann bislang aber aufgrund der Studienlage und unter Abwägung von Nebenwirkungen nur eine zeitlich begrenzte Therapiedauer empfohlen werden. Trotz des positiven Einflusses auf einzelne Surrogatparameter erscheint der Nutzen dieser Therapieoptionen insgesamt noch wenig überzeugend, es fehlen Endpunktstudien, die einen Nutzen über die Verbesserung einzelner Parameter hinaus belegen.

In dieser Übersichtsarbeit werden neben den zugelassenen Arzneistoffen auch die Perspektiven neuer therapeutischer Konzepte dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Rimonabant, Sibutramin, Orlistat, Axokine, Topiramate

**Arzneimitteltherapie 2006;24:314–9.**

Die zunehmende Prävalenz der Adipositas mit ihren zahlreichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Viele konservative Therapien zeigen langfristig nur geringen Erfolg, weshalb der Bedarf nach medikamentösen Therapieoptionen zunimmt. In der nachfolgenden Übersicht werden neben den für die Adipositas-Therapie zugelassenen Arzneistoffen auch andere Wirkstoffe mit Einfluss auf das Gewicht sowie die Perspektiven neuer therapeutischer Konzepte dargestellt und diskutiert.

### Kurzzeittherapie

Die für die Kurzzeittherapie zur Gewichtsreduktion zugelassenen zentral wirkenden Sympathomimetika (**Tab. 1**)

**Tab. 1. Sympathomimetika für die Kurzzeittherapie zur Gewichtsreduktion**

Arzneistoffe	Handelspräparate (Beispiele)
Cathin	Antiadiposum X 112 T®
Phenylpropanolamin	Boxogetten® S-venipon, Recatol® mono
Amfepramon	Regenon®, Tenuate® Retard
Kombinationspräparate	Antiadiposum Riemser®

beeinflussen die Steuerung von Appetit und Sättigung. Sie wirken am Zentralnervensystem, indem sie aus extragranulären Speichern adrenerger Neuronen im Gehirn Noradrenalin und Dopamin freisetzen. Es existieren nur wenige kleinere Studien zu Amfepramon und Phenylpropanolamin. Der Einsatz dieser Substanzen ist nur für eine kurze, vier- bis sechswöchige Behandlung zugelassen und damit für die notwendigerweise langfristige Adipositas-Therapie *ohne Bedeutung*. Da keine Sicherheitsgrundlage für eine längerfristige Therapie existiert, ist vom Einsatz dieser Wirkstoffe in der Adipositas-Therapie abzuraten. In Leitlinien zur Adipositas-Behandlung finden sie keine Berücksichtigung.

### Langzeittherapie

Sibutramin und Orlistat waren bislang die einzigen für eine Langzeittherapie der Adipositas zugelassenen Substanzen.

Am 21. Juni 2006 erhielt Rimonabant von der europäischen Arzneimittelbehörde die Zulassung zur Behandlung der Adipositas; derzeit liegen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des

Arzneistoffs über einen Zeitraum von zwei Jahren vor.

### Sibutramin

Sibutramin (Reductil®) ist für die Behandlung des ernährungsbedingten Übergewichts im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzepts vorgesehen. Das Arzneimittel wurde hierfür im Januar 1999 zugelassen. Die aktuellen Indikationen sind ein Körpermassenindex (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sowie ein BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> mit Adipositas-bedingten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämie.

### Wirkungsprinzip und Effekte

Sibutramin ist ein Inhibitor der zentralen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin sowie ein schwacher Inhibitor für die Dopamin-Wiederaufnahme,

*Dr. med. Thomas Rothhoff, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40552 Düsseldorf, E-Mail: rothhoff@med.uni-duesseldorf.de*  
*Prof. med. Werner A. Scherbaum, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40552 Düsseldorf, E-Mail: Scherbaum@ddz.uni-duesseldorf.de*



wobei die Hauptwirkung zur Gewichtsreduktion der *indirekt noradrenergen Wirkung* zugeschrieben wird [1]. Zugehört ist der Wirkstoff zur Gewichtsreduktion und deren Erhaltung im Zusammenhang mit einer kalorienreduzierten Ernährung. Sibutramin wird in einer Dosis von 10 bis 15 mg einmal täglich verabreicht. Sollte unter einer Dosierung mit 10 mg/d ein nur unzureichender Gewichtsverlust erfolgen, wird empfohlen, die Dosis bei guter Verträglichkeit auf 15 mg/d zu steigern.

Die Ergebnisse mehrerer systematischer Übersichtsarbeiten zu Langzeitstudien mit Sibutramin konnten – bei *gleichzeitiger Kalorienreduktion* – eine signifikante, wenn auch moderate Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo über einen Studienzeitraum von ein bis zwei Jahren belegen [2, 3]. Bei Betrachtung von drei Studien mit einer Mindestlaufzeit von einem Jahr nahmen Patienten mit Sibutramin 4,3 kg (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 3,6–4,9) mehr Gewicht ab als die Patienten der Placebo-Gruppe. Der BMI konnte, verglichen mit Placebo, bei den mit Sibutramin behandelten Gruppen um 1,5 kg/m<sup>2</sup> reduziert werden. 15 % der Patienten (95%-KI 4–27) erreichten eine Gewichtsreduktion von 10 % des Ausgangsgewichts oder mehr [4–6]. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich Frauen. Der mittlere BMI betrug 33,4 kg/m<sup>2</sup>, das Durchschnittsalter 47 Jahre.

Im Vergleich zu Lebensstil-Veränderungen ist eine *alleinige Sibutramin-Therapie* über den Zeitraum eines Jahres weniger erfolgreich: –6,7 kg (±7,9 kg) versus –5,0 kg (±7,4 kg). Eine Kombination aus Lebensstil-Veränderungen und Sibutramin war jedoch einer Monotherapie überlegen: –12,1 kg (±9,8 kg) [7]. In allen Studien schränkt ein hoher Anteil von Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, die Aussagefähigkeit ein (**siehe auch Kasten**).

Bei Typ-2-Diabetikern konnte mit Sibutramin innerhalb einer 12- bis 52-wöchigen Nachbeobachtungszeit eine Gewichtsreduktion von 5,1 kg (95%-KI 3,2–7,0) gegenüber Placebo gezeigt werden [8].

### Therapiestudien zur Adipositas in der Kritik

Langzeiterfolge in der Adipositas sind schwer zu erzielen und die Abbruchquoten generell hoch. Hiervon sind auch medikamentöse Therapiestudien betroffen, wodurch deren Aussagen eingeschränkt sind [29].

Ein kürzlich im JAMA erschienenes Editorial [30] zum methodischen Vorgehen vieler Medikamenten-Studien bei Adipositas kritisiert die fehlende Intention-to-treat-Analyse der Studien. Eine Metaanalyse von 11 Orlistat- und 3 Sibutramin-Studien mit einer Mindeststudiendauer von einem Jahr fand mittlere Studienausfälle von 33 % bis 43 % [31]. Auch in der jüngst publizierten RIO-North-America-Studie (Rimonabant) wurde bei Studienende nur von der Hälfte aller ursprünglich randomisierten Teilnehmer das Gewicht erhoben.

Zahlreiche Studien zur Gewichtsreduktion, sei es medikamentös, diätetisch oder durch Lebensstil-Änderungen, weisen das größte Ausmaß einer Gewichtsreduktion zu Therapiebeginn auf. Im Lauf der Zeit nehmen die meisten Patienten wieder auf das alte Gewicht oder darüber hinaus zu. Es ist also davon auszugehen, dass es auch bei frühzeitigen Therapie- und Studienabbruchern zu einer nachfolgenden Gewichtszunahme kommt. Den zuletzt erhobenen Wert dieser Patienten für die abschließende Analyse zu verwenden, kann den Therapieerfolg überschätzen.

### Therapiekosten

Die Jahrestherapiekosten betragen entsprechend der in den Studien angegebenen Dosierung von 10 bis 15 mg täglich etwa 430 Euro (Dosis 15 mg Sibutramin täglich; Stand August 2006). Das Präparat ist verschreibungspflichtig und wird nicht von der GKV erstattet.

### Nebenwirkungen

Im deutschen Spontanerfassungssystem für unerwünschte Wirkungen, einer gemeinsamen Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sind seit der Zulassung 121 Fallberichte mit 467 unerwünschten Wirkungen dokumentiert [9]. Die meisten unerwünschten Wirkungen beziehen sich auf das zentrale, periphere und vegetative *Nervensystem* (Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, trockener Mund und Hypertonie) und *psychiatrische Störungen* (Schlafstörungen, Nervosität, Angst).

Nebenwirkungen für das Myo-, Endo-, Perikard und die Herzklappen haben einen relativen Anteil von 11 % an den Meldungen. Diesen Nebenwirkungen wurde eine vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet, da zuvor eingesetzte Appetitzügler, wie Dexfenfluramin und Fenfluramin, wegen gehäufter Berichte von *pulmonaler Hypertonie* und *Herzklap-*

*penveränderungen* vom Markt genommen werden mussten. Bisher liegen für Sibutramin keine Meldungen über pulmonale Hypertonie oder Herzklappenveränderungen vor. In einer sechsmonatigen Studie konnte bei der Einnahme von Sibutramin keine erhöhte Inzidenz von Herzklappenveränderungen nachgewiesen werden [10]. In allen Langzeitstudien wurde bei der Therapie mit Sibutramin ein im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanter, wenngleich moderater Blutdruckanstieg (systolisch um 1,9 mmHg, 95%-KI 0,2–3,6 bzw. diastolisch um 1–4 mmHg) sowie ein statistisch signifikanter Anstieg der Herzfrequenz gezeigt [4, 6, 11, 2].

Obwohl in den randomisierten Studien keine schwerwiegende Nebenwirkung berichtet wurde, lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls für unerwünschte Wirkungen bezogen auf alle Patienten, die Sibutramin bekamen, bei 0,15 %. Die Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen könnte somit mit 1,5 auf 1 000 Fälle geschätzt werden [12].

### In der Kritik

Seit seiner Zulassung geriet Sibutramin (Reductil® bzw. Meridia® in den USA) immer wieder in der Nutzen/Risiko-Abwägung in die öffentliche Kritik. Wiederholt wurden Forderungen nach einer Marktrücknahme laut. In Europa wurde das Präparat in Italien vorübergehend

vom Markt genommen und darf dort jetzt nur von Kardiologen, Endokrinologen und Internisten verordnet werden [13].

Die Entscheidung des italienischen Gesundheitsministeriums veranlasste auch die europäische Arzneimittelbehörde EMEA und das BfArM, zusammen mit anderen Mitgliedsstaaten der EU eine erneute Bewertung des Arzneimittels Reductil® vorzunehmen [14]. Im Rahmen eines Begutachtungsverfahrens bei der EMEA verpflichtete sich die Firma, eine Studie zur Beurteilung des Einflusses von Sibutramin auf das *kardiovaskuläre Risiko* durchzuführen [15].

Diese wurde als SCOUT-Studie initiiert (Sibutramin cardiovascular morbidity/mortality outcome study in overweight or obese subjects at risk of a cardiovascular event); Studienteilnehmer sind übergewichtige und adipöse, kardiovaskuläre Risikopatienten, die 55 Jahre oder älter sind, das heißt, Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 45 kg/m<sup>2</sup>, einem Diabetes mellitus Typ 2 sowie entweder koronarer Herzerkrankung (KHK) oder peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) >IIa, oder Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. Untersucht wird die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Sibutramin versus Placebo beim Körpergewichtsmanagement dieser Patienten. Die Studie soll fünf Jahre dauern. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie mit Sibutramin werden erstmalig zeigen können, ob Sibutramin einen Effekt auf *klinisch relevante Endpunkte* hat.

## Orlistat

Orlistat (Xenical®) ist seit dem Ende der 90er Jahre auf dem Markt und ist in Verbindung mit einer leicht hypokalorischen Kost zur Behandlung von Patienten mit Adipositas und Übergewicht ab einem BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> mit begleitenden Risikofaktoren zugelassen.

### Wirkungsprinzip und Effekte

Orlistat ist ein Derivat des Lipostatins, einem natürlich vorkommenden Lipase-

inhibitor, der von *Streptomyces toxytricini* produziert wird. Orlistat bindet an die gastrointestinale Lipase im Lumen des Dünndarms. Dadurch wird die Hydrolyse von Triglyceriden, die mit der Nahrung aufgenommen werden, verhindert.

Patienten, die 120 mg Orlistat mit einer Mahlzeit einnehmen, scheiden annähernd ein Drittel des mit der Nahrung zugeführten Fetts wieder aus. Dadurch vermindert sich die Fett- und Kalorienaufnahme [16].

Für Orlistat liegen randomisierte Langzeitstudien für größere Patientenzahlen vor. Aus einer Metaanalyse [2] von 11 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr ergibt sich eine zusätzliche Gewichtsreduktion von 2,7 kg (95%-KI 2,3–3,1) gegenüber Placebo. Während der Phase des Gewichtserhalts – nach erfolgter Gewichtsreduktion – nahmen alle Patienten wieder zu, wobei der Effekt bei der Gabe von Orlistat im Vergleich mit Placebo um 7 bis 22 % niedriger lag.

Erste Erfahrungen aus einer 54-wöchigen, randomisiert kontrollierten Studie liegen nun auch für Jugendliche vor. Hier konnte eine Reduktion des BMI um 0,55 kg/m<sup>2</sup> bei der Therapie mit Orlistat und eine Zunahme von 0,31 kg/m<sup>2</sup> bei der Gabe von Placebo gezeigt werden [17]. In der längsten Follow-up-Studie (XENDOS, Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects) konnte eine geringe, aber signifikante Gewichtsreduktion nach vier Jahren gegenüber Placebo nachgewiesen werden [18]. Trotz der geringen Gewichtsreduktion lag die Inzidenz eines Diabetes mellitus Typ 2 hier niedriger als in der Placebo-Gruppe.

### Nebenwirkungen

In der gemeinsamen Datenbank von AkdÄ und BfArM sind seit der Zulassung 148 Fallberichte mit 487 unerwünschten Wirkungen dokumentiert [9]. Die meisten unerwünschten Wirkungen beziehen sich auf den Verdauungstrakt (schmerzhaftes Abdomen, Pankreatitis, Übelkeit) und Leber- und Gallenveränderungen (Erhöhung der Leberenzyme, Hepatitis). Fettstühle haben unter den

Nebenwirkungen einen Anteil von bis zu 50 % [17].

### Therapiekosten

Die Therapiekosten betragen entsprechend der in den Studien angegebenen Dosierung von 120 mg dreimal täglich (bzw. zu jeder Hauptmahlzeit) etwa 1 200 Euro (N3) für ein Jahr (Stand August 2006).

Über eine Kombinationstherapie von Sibutramin und Orlistat liegen kaum publizierte Daten vor. Insgesamt scheint die Wirkung von Sibutramin auf die Gewichtsreduktion größer zu sein als die von Orlistat.

## Rimonabant

Rimonabant (Acomplia®) ist ein selektiver Cannabinoid-Rezeptor-1(CB<sub>1</sub>)-Antagonist.

Das *endocannabinoid System* trägt zur physiologischen Regulation der Energiebalance, Nahrungszufuhr sowie zum Lipid- und Glucosemetabolismus über zentrale und periphere metabolische Effekte bei. Die CB<sub>1</sub>-Rezeptoren sind in mehreren Hirnregionen und verschiedenen peripheren Geweben einschließlich Fettgewebe, Gastrointestinaltrakt, Hypophyse, Nebenniere und sympathischen Ganglien, aber auch im Bereich von Herz, Lunge, Leber und Harnblase nachweisbar. In Tiermodellen ist das endocannabinoid System bei übermäßiger Nahrungszufuhr überaktiviert, sodass durch eine entsprechende Blockierung des Systems die Nahrungszufuhr verringert werden kann.

Mittlerweile liegen Ergebnisse von Phase-III-Studien mit mehr als 3 000 Patienten für eine Dauer von maximal zwei Jahren vor, die eine Gewichtsreduktion belegen: Die RIO-Lipids [23], RIO-Europe [24] und die kürzlich publizierte RIO-North-America-Studie [25]. Alle drei Studien zeigen für Rimonabant nach einem Jahr eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber Placebo (**Tab. 2**).

In die RIO-North-America-Studie wurden Patienten mit einem BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> mit behandelter oder unbehandelter Hypertonie oder Dyslipoproteinämie

Tab. 2. Gewichtsreduktion durch Rimonabant versus Plazebo nach einem Jahr: Studienergebnisse im Vergleich (angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung)

	RIO-Europe		RIO-Lipids		RIO-North-America	
	Gewichtsveränderung	Verbliebene Probanden [%]	Gewichtsveränderung	Verbliebene Probanden [%]	Gewichtsveränderung	Verbliebene Probanden [%]
Rimonabant 5 mg	-3,4 kg (± 5,7)	63	-4,2 kg (± 5,3)	64	*	51
Rimonabant 20 mg	-6,6 kg (± 7,2)	61	-8,6 kg (± 6,0)	60	-6,3 kg (± 5,2)	55
Plazebo	-1,8 kg (± 6,4)	58	-2,3 kg (± 5,6)	63	-1,6 kg (± 3,5)	51

\* Für 5 mg Rimonabant fehlt die konkrete Angabe in der Literaturquelle

eingeschlossen und randomisiert drei Therapiearmen (5 bzw. 20 mg Rimonabant oder Plazebo) zugewiesen. Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr mehr als 10% ihres Gewichts reduzieren konnten, lag in der Plazebo-Gruppe bei 9%, mit 5 mg Rimonabant bei 11% und mit 20 mg Rimonabant bei 25%. Anschließend wurden die Patienten, die 20 mg Rimonabant erhalten hatten, erneut randomisiert und für ein weiteres Jahr einer Rimonabant- oder Plazebo-Therapie zugeführt. Mit der Einnahme von Rimonabant konnte das Gewicht beibehalten werden, wohingegen die Patienten mit neuer Plazebo-Therapie weitestgehend wieder zunahmten.

In der RIO-Lipids-Studie wurden Patienten mit einer unbehandelten Dyslipoproteinämie eingeschlossen, Patienten mit Diabetes mellitus waren jedoch ausgeschlossen. Nach einem Jahr konnte eine Zunahme von HDL-Cholesterol sowie eine Abnahme des Bauchumfangs und der Triglyceride nachgewiesen werden. Auch die anderen Studien zeigen einen positiven Einfluss auf kardiometabolische Risikofaktoren.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an allen Studien sind die hohen Abbrecherquoten (Tab. 2). Für die Auswertung der Daten wurde für Patienten, bei denen keine Gewichtserhebung nach einem Jahr möglich war, der zuletzt gemessene Wert für die Auswertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist insofern problematisch, als es auf der wenig realistischen Annahme beruht, dass sich das Gewicht nach der letzten Messung nicht mehr verändert. Aus anderen Adipositas-Studien ist jedoch bekannt, dass es nach Beendigung einer Adipositas-Therapie häufig zu einer erneuten Gewichtszunahme kommt. Wegen des neuen Therapiekonzepts liegen zwangsläufig nur

Studienergebnisse mit Surrogatmesswerten vor.

In den bisher durchgeführten Studien wird die Substanz als gut verträglich beschrieben. Zu den häufigeren Nebenwirkungen können Kopfschmerzen und Übelkeit gerechnet werden. Psychiatrische Störungen (Depression, Angststörungen, Agitiertheit, Schlafstörungen) führten bei 7% der Patienten unter 20 mg Rimonabant zu einem Therapieabbruch.

### Arzneistoffe mit gewichtsenkendem Effekt

Mehrere Substanzen, häufig mit neurologischer oder psychiatrischer Behandlungsindikation, haben als Nebenwirkung eine Gewichtsabnahme zur Folge. Aufgrund dieser Beobachtung wurden Studien zur Adipositas-Behandlung durchgeführt.

Für den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer *Fluoxetin* (z. B. *Fluctin*®), der auch bei Ess-Störungen wie der Bulimie eingesetzt wird, wurde in kürzeren und kleinen Studien eine Gewichtsreduktion im Vergleich zu Plazebo beschrieben [19]. In einem Zeitraum von 24 bis 26 Wochen konnte eine Gewichtsreduktion von 5,1 kg (95%-KI 3,3–6,9) nachgewiesen werden [8], allerdings hat sich die Wirkung nicht als nachhaltig erwiesen [20]. Das Präparat ist für die Adipositas-Therapie bei uns nicht zugelassen.

*Bupropion* (*Zyban*®) wird unterstützend bei der Raucherentwöhnung nicotinabhängiger Patienten eingesetzt und ist in anderen Ländern auch als Antidepressivum zugelassen. Zur Behandlung der Adipositas ist der Arzneistoff nicht zugelassen. In kleineren kontrollierten Studien konnte jedoch ein moderater

Effekt auf das Körpergewicht dokumentiert werden, der sich über acht Wochen bei 50 adipösen Frauen, die täglich 1600 kcal zu sich nahmen, im Bereich von 4,9 ± 3,4% zu 1,3 ± 2,4% bewegte [21]. Die Laufzeit der Studien betrug maximal 48 Wochen [22]. Problematisch ist das Nebenwirkungsprofil mit hauptsächlich psychiatrischen Nebenwirkungen und Meldungen über Suizidversuche.

### Potenzielle neue Therapieansätze

#### Axokine

In Studien zur amyotrophen Lateralsklerose (ALS) konnte gezeigt werden, dass der ziliare neurotrophische Faktor (CNTF) als ein endogener neuroprotektiver Faktor in Schwann-Zellen und Astrozyten wirkt und die Progression der Erkrankung aufzuhalten vermag. Dabei zeigte sich als Nebenwirkung eine verstärkte Gewichtsreduktion dieser primär nicht adipösen Patienten.

Mitterweile ist bekannt, dass CNTF und das die Sättigung regulierende Hormon Leptin bei der intrazellulären Signalverarbeitung zueinander in Beziehung stehen und Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht haben.

Mit einem gentechnisch hergestellten, rekombinanten und höher potenten CNTF wurde eine 12-wöchige Dosisfindungsstudie mit 173 adipösen Patienten durchgeführt, in der eine größere Gewichtsreduktion gegenüber Plazebo nachgewiesen werden konnte [26]. Die Substanz muss subkutan injiziert werden, wodurch auch die meisten Nebenwirkungen im Bereich der Applikationsstelle mit steigender Dosis resultierten. An einer Applikation in Tablettenform wird gearbeitet. Neben Übelkeit und

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Husten war die Entwicklung von Antikörpern eine Nebenwirkung.

### Antiepileptika: Topiramamat und Zonisamid

Die Mechanismen, die zu einer Gewichtsreduktion bei der Therapie mit *Topiramamat* (Topamax®) führen, sind noch unklar, es wird jedoch ein den Appetit-zügelnder Effekt angenommen. Der anorektische Effekt hängt möglicherweise mit der Glutamat-antagonisierenden Wirkung zusammen. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie konnte über ein Jahr dosisabhängig ein signifikant größerer Gewichtsverlust gegenüber Plazebo nachgewiesen werden [27], der auch längere Zeit anhielt. Problematisch sind die Nebenwirkungen im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems (Somnolenz, Parästhesien, Störungen des Erinnerungsvermögens und psychiatrische Störungen). Über 90% der behandelten Patienten klagten über Parästhesien und bei 17% der Patienten wurde die Therapie wegen zentraler Nebenwirkungen abgebrochen.

Für *Zonisamid* (Zonegran®) in Kombination mit einer hypokalorischen Ernährung existieren Daten einer doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie über 16 Wochen: Die Gewichtsreduktion lag bei der Gabe von Zonisamid bei 5,9 kg gegenüber 0,9 kg mit Plazebo [28]. Das Nebenwirkungsspektrum wurde aufgrund der Kürze der Studie als gering beschrieben. Bei längerfristiger Einnahme ist mit Nebenwirkungen wie unter einer längerfristigen antiepileptischen Therapie zu rechnen (siehe oben).

### Gelten für Medikamente zur Behandlung der Adipositas andere Maßstäbe?

Eine Reduktion Adipositas-assoziiierter Begleiterkrankungen und Risikofaktoren ist ohne Zweifel sinnvoll und ein medikamentöser Therapieansatz ist in Anbetracht des zunehmenden Adipositas-Problems hilfreich. Zurzeit fehlen aber für alle verfügbaren medika-

mentösen Therapien Endpunktstudien, die einen Nutzen der Therapie über die Verbesserung einzelner Surrogatwerte hinaus belegen. Für alle verfügbaren Substanzen kann die Therapiedauer aufgrund der Studienlage und unter Abwägung medikamentöser Nebenwirkungen nur zeitlich limitiert empfohlen werden. Eine *zeitliche Limitierung* der Therapie erscheint jedoch nur *wenig sinnvoll*, wenn eine mit Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen assoziierte Adipositas als chronische Erkrankung definiert wird. Die meisten Medikamenten-Studien wurden in Kombination mit diätetischen Maßnahmen durchgeführt, wodurch ein größerer Effekt als mit einer alleinigen Pharmakotherapie nachgewiesen werden konnte. Lebensstil-Veränderungen sind einer alleinigen medikamentösen Therapie sogar überlegen [7], jedoch hat auch hier die Kombination mit einem Medikament einen größeren Effekt. Der klinische Alltag zeigt aber auch, wie problematisch und schwierig eine langfristige Ernährungsumstellung und die Steigerung der körperlichen Aktivität für die Patienten sind. Ohne die Umsetzung der diätetischen Maßnahmen ist ein schwächerer Therapieerfolg der gewichtssenkenden Pharmazeutika als in den Studien zu erwarten. Obwohl eine Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren führt und dadurch eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Morbidität anzunehmen ist, wurde dieses bis heute in keiner Studie tatsächlich belegt [32].

Aufgrund des aktuellen Schlankheitsideals besteht für Präparate zur Gewichtsreduktion auch eine erhöhte *Missbrauchsgefahr*, wenn sie auch von Menschen eingenommen werden, die nur leicht übergewichtig oder gar normalgewichtig und gesund sind [32]. Viele Menschen, die zu einer Einnahme solcher Medikamente neigen, haben oft keine Risikokonstellation für Adipositas-assoziierte Erkrankungen. Daten des 1998 in den USA durchgeführten Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey zeigen, dass 30% der Patienten, die Adipositas-Medikamente einnahmen, einen BMI <30 kg/m<sup>2</sup> hatten und

13,3% sogar einen BMI <27 kg/m<sup>2</sup> aufwiesen [33].

Trotz des positiven Einflusses auf einzelne Surrogatparameter erscheint der Nutzen der momentan verfügbaren Therapieoptionen insgesamt noch *wenig überzeugend*. Die Ergebnisse der ersten Endpunktstudien und die Ergebnisse neuer medikamentöser Ansätze werden weiteren Aufschluss bringen.

### Pharmacotherapy of obesity

Long-term success in obesity therapy is difficult to obtain, therefore drug therapy appears to be helpful. Until today, end-point studies for obesity drugs beyond the improvement of individual surrogate parameters are still missing. For all available drugs, medical treatment can be recommended only for a limited period of time due to the data of the studies and under consideration of side effects. Although a weight reduction leads to an improvement of cardiovascular risk factors and hence a reduction of cardiovascular morbidity and mortality should be expected, no study could prove this so far. Despite the positive influence on individual surrogate parameters, the use of the present available therapies appears underwhelming. In this overview the approved substances and perspectives of new therapeutic concepts are presented.

*Keywords:* Rimonabant, sibutramine, orlistat, axokine, topiramate

### Literatur

1. Glazer G. Long term pharmacotherapy of obesity 2000. Arch Int Med 2001;161:1814–24.
2. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. The Cochrane database of systematic reviews 2003, Issue 4, Art. No. CD004094.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
3. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med 2004;164:994–1003.
4. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and african-american patients with hypertension. Arch Intern Med 2000;160:2185–91.
5. Smith IG, Goulder MA. Randomised placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. J Fam Pract 2001;50:505–12.
6. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Hum Hypertens 2002;16:5–11.
7. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med 2005;353:2111–20.
8. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults

- with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2005, Issue 1, Art. No.: CD004096.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2.
9. Datenbankrecherche über die AkdÄ am 22.02.06
  10. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, Bruntz JF, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J* 2002;144:508–15.
  11. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119–25.
  12. Zhaoping L, Maglione M, Wenli T, Modica W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532–46.
  13. Arzneimitteltelegramm 2002;33:96 und 119.
  14. <http://www.bfarm.de/de/vigilanz/stufenpl/sibutral.pdf> (accessed 28.02.06)
  15. [http://www.bfarm.de/de/DasBfArM/publ/news/EuroNews\\_1\\_2001\\_final.pdf](http://www.bfarm.de/de/DasBfArM/publ/news/EuroNews_1_2001_final.pdf) (accessed 28.02.06)
  16. Yanovski S, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;8:591–602.
  17. Chanoine JP, Hampl SH, Jensen C, Boldrin M, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. *JAMA* 2005;293:2873–83.
  18. Torgerson JA, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
  19. Levine LR, Enas GG, Thompson WL, Byyny RL, et al. Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity: a dose-response study. *Int J Obes* 1989;13:635–45.
  20. Goldstein DJ, Rampey AH, Enas GG, Potvine JH, et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:129–35.
  21. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese woman. *Obes Res* 2001;9:544–51.
  22. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633–41.
  23. Després JP, Golley A, Sjöström L, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–34.
  24. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen A, Ziegler O, et al. Effects of the cannabinoid-1-receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389–97.
  25. Pi-Sunyer FX, Aronee LJ, Heshmati HM, Devin J, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1-receptor blocker, on weight and cardio-metabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–75.
  26. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, Weiss SR, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults. *JAMA* 2003;289:1826–32.
  27. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2004;28:1399–410.
  28. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner RH, Krishnan KRR, et al. Zonisamide for weight loss in obese adults. *JAMA* 2003;289:1820–5.
  29. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005;65:1391–418.
  30. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research – limitations of methods, measurement, and medication. *JAMA* 2006;295:826–8.
  31. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437–46.
  32. Yanovski SZ. Pharmacotherapy for obesity – promise and uncertainty. *N Engl J Med* 2005;353:2187–9.
  33. Blanck HM, Khan LK, Serdula MK. Prescription weight loss pill use among Americans. Patterns of pill use and lesions learned from the fen-phen market withdrawal. *Prev Med* 2004;39:1243–8.



# CSE-Hemmer und Fettstoffwechsel

## Der Einfluss verschiedener CSE-Hemmer auf die Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol- sowie Triglycerid-Plasmaspiegel

Konrad Wink, Gengenbach

Die Beeinflussung der Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel durch die CSE-Hemmer scheint für die Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten von großer Bedeutung zu sein. So genannte „Dosisfindungsstudien“ zeigen eine eindeutige Dosisabhängigkeit der Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels, wobei die Wirksamkeit bei gleicher Dosis sich in etwa folgendermaßen abschätzen lässt: Atorvastatin > Simvastatin > Lovastatin > Pravastatin > Fluvastatin. Dieses Verhältnis bleibt erhalten, wenn man die Placebo-kontrollierten Studien zusammenfasst. Bei den Vergleichsstudien zweier CSE-Hemmer wurden immer höhere mit niedrigen Dosen verglichen, so dass sich die Dosisabhängigkeit stets positiv für die höhere Dosis des CSE-Hemmers auswirkt. Je mehr die Studien mit unterschiedlichem Studiendesign zusammengefasst werden, desto mehr schwinden die Dosisabhängigkeit und die unterschiedliche Wirksamkeit der CSE-Hemmer.

*Arzneimitteltherapie 2006;24:320–5.*

Die Beeinflussung der Blutfett-Werte scheint für die Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten von hoher Bedeutung zu sein. So mehren sich die Daten, dass insbesondere die Senkung der Gesamt-Cholesterol-, der LDL-Cholesterol und eventuell der Triglycerid-Konzentrationen durch CSE-Hemmer sich bei der Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten günstig auswirken. Deshalb ist von Bedeutung, in welchem Ausmaß die einzelnen CSE-Hemmer insbesondere die LDL-Cholesterol-, aber auch die Gesamt-Cholesterol- und die Triglycerid-Konzentration im Blut senken.

### Methoden

Von den Studien, in denen Patienten mit CSE-Hemmern behandelt wurden, wurde das Verhalten der Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel analysiert. Nicht bei allen Studien konnten die Ausgangs- und Endwerte entnommen werden, da nur die Differenz zwischen den Werten in der Verum- und Placebo-Gruppe angegeben worden war. Bei der Zusammenfassung von Daten der verschiedenen Studien wurde im-

mer die Anzahl der Patienten mit berücksichtigt (gewichtete Mittelwerte), das heißt, bei Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl von Patienten ergibt sich der gewichtete oder gewogene Mittelwert aus der Summe der Produkte von Patientenzahl und Messwert in den einzelnen Gruppen, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten aller Gruppen. Die Veränderung der Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel wurde sowohl prozentual vom Ausgangswert als auch absolut als Differenz der Werte berechnet. Vergleiche wurden direkt durchgeführt, wenn zwei Substanzen miteinander in einer Studie untersucht wurden, aber auch indirekt, indem das Verhalten der Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel in verschiedenen Studien untersucht wurde.

### Ergebnisse

Insgesamt standen 26 Studien zur Verfügung:

- Atorvastatin: 14 Studien (CURVES, ACCESS, AVERT, MIRACL, GAIN, ASAP, ARBITER, GREACE, ASCOT, ALLIANCE, CARDS, REVERSAL, PROVE IT, TNT) [1–14]

- Simvastatin: 5 Studien (CURVES, ACCESS, 4S, HPS, Phase Z von A bis Z) [1, 2, 15–17]
- Pravastatin: 7 Studien (CURVES, ACCESS, WOSCOPS, CARE, LIPID, PROSPER, ALLHAT-LLT) [1, 2, 18–23]
- Lovastatin: 3 Studien (CURVES, ACCESS, AFCAPS/TexCAPS) [1, 2, 24]
- Fluvastatin: 5 Studien (CURVES, ACCESS, FLORIDA, ALERT, LIPS) [1, 2, 25–27]

Die Studien waren mit unterschiedlichem Studiendesign durchgeführt worden:

1. „Dosisfindungsstudien“
2. Placebo-kontrollierte Studien
3. Vergleichsstudien

### Dosisfindungsstudien

**CURVES [1]:** In dieser randomisierten, offenen Multicenter-Studie wurden in Parallelgruppen mit insgesamt 534 Patienten mit einer Hypercholesterolemie 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg

Prof. Dr. med. Konrad Wink, Victor-Kretz-Str.11, 77723 Gengenbach

Tab. 1. Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel unter 8-wöchiger Therapie mit verschiedenen Dosen der CSE-Hemmer in der CURVES-Studie

CSE-Hemmer	Patienten [n]	Dosis [mg/d]	Gesamt-Cholesterol	LDL-Cholesterol	HDL-Cholesterol	Triglyceride
Atorvastatin	73	10	-83 mg/dl (28%)	-81 mg/dl (38%)	+3 mg/dl (6%)	-22 mg/dl (13%)
	51	20	-107 mg/dl (35%)	-98 mg/dl (46%)	+2 mg/dl (4%)	-34 mg/dl (20%)
	61	40	-114 mg/dl (40%)	-105 mg/dl (51%)	+2 mg/dl (4%)	-49 mg/dl (32%)
	10	80	-124 mg/dl (42%)	-115 mg/dl (54%)	±0 mg/dl (0%)	-38 mg/dl (25%)
Pravastatin	14	10	-40 mg/dl (13%)	-43 mg/dl (19%)	+5 mg/dl (10%)	-5 mg/dl (3%)
	41	20	-57 mg/dl (18%)	-56 mg/dl (24%)	+1 mg/dl (2%)	-22 mg/dl (15%)
	25	40	-72 mg/dl (24%)	-73 mg/dl (34%)	+3 mg/dl (6%)	-17 mg/dl (10%)
Simvastatin	70	10	-61 mg/dl (21%)	-58 mg/dl (28%)	+3 mg/dl (6%)	-19 mg/dl (12%)
	49	20	-81 mg/dl (26%)	-81 mg/dl (35%)	+3 mg/dl (6%)	-27 mg/dl (17%)
	61	40	-90 mg/dl (30%)	-90 mg/dl (41%)	+5 mg/dl (11%)	-26 mg/dl (15%)
Lovastatin	16	20	-70 mg/dl (21%)	-71 mg/dl (29%)	+4 mg/dl (8%)	-23 mg/dl (12%)
	16	40	-69 mg/dl (21%)	-68 mg/dl (31%)	+2 mg/dl (8%)	-3 mg/dl (10%)
	11	80	-110 mg/dl (36%)	-105 mg/dl (48%)	+4 mg/dl (9%)	-26 mg/dl (13%)
Fluvastatin	12	20	-42 mg/dl (13%)	-40 mg/dl (17%)	±0 mg/dl (0%)	-9 mg/dl (5%)
	12	40	-52 mg/dl (19%)	-44 mg/dl (23%)	-0,4 mg/dl (2%)	-22 mg/dl (13%)

Tab. 2. Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel unter den verschiedenen Dosen der CSE-Hemmer in der ACCESS-Studie

CSE-Hemmer (Dauer)	n	Dosis [mg/d]	Gesamt-Cholesterol	LDL-Cholesterol	HDL-Cholesterol	Triglyceride
Atorvastatin	1899	10	-69 mg/dl (26%)	-64 mg/dl (36%)	+3 mg/dl (6%)	-34 mg/dl (18%)
		24	-82 mg/dl (31%)	-75 mg/dl (42%)	+2 mg/dl (5%)	-36 mg/dl (19%)
Fluvastatin	474	20	-34 mg/dl (13%)	-34 mg/dl (19%)	+2 mg/dl (4%)	-11 mg/dl (6%)
		62	-53 mg/dl (20%)	-52 mg/dl (29%)	+3 mg/dl (6%)	-13 mg/dl (7%)
Lovastatin	472	20	-50 mg/dl (19%)	-48 mg/dl (27%)	+2 mg/dl (5%)	-22 mg/dl (11%)
		52	-66 mg/dl (25%)	-64 mg/dl (36%)	+2 mg/dl (5%)	-24 mg/dl (12%)
Pravastatin	462	10	-34 mg/dl (13%)	-36 mg/dl (20%)	+2 mg/dl (4%)	-6 mg/dl (3%)
		31	-53 mg/dl (20%)	-50 mg/dl (28%)	+3 mg/dl (6%)	-17 mg/dl (9%)
Simvastatin	462	10	-55 mg/dl (21%)	-53 mg/dl (30%)	+3 mg/dl (6%)	-21 mg/dl (11%)
		23	-65 mg/dl (25%)	-63 mg/dl (36%)	+3 mg/dl (6%)	-24 mg/dl (13%)

Atorvastatin, 10 mg, 20 mg und 40 mg Simvastatin, 10 mg, 20 mg und 40 mg Pravastatin, 20 mg, 40 mg und 80 mg Lovastatin und 20 mg und 40 mg Fluvastatin verglichen.

Geht man von den Absolut- und Prozentualwerten aus (Tab. 1), besteht eine dosisabhängige Senkung des Gesamt-Cholesterol- und des LDL-Cholesterol-Spiegels, nicht deutlich bei den Triglyceriden und kein eindeutiger Einfluss beim HDL-Cholesterol. Innerhalb der Dosen ist die Senkung des Gesamt-Cholesterol-Spiegels und auch der Triglycerid-Werte unter Atorvastatin am

deutlichsten, dann folgen Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin, auch bezogen auf 1 mg der Substanz.

**ACCESS [2]:** In dieser randomisierten, offenen, multizentrischen Titrationsstudie (Tab. 2) mit 3916 Patienten mit einer Hypercholesterolämie, in denen allerdings die Dosis in erster Linie dadurch bestimmt wurde, wie die NCEP-Zielwerte erreicht wurden, zeigte sich nach 6 und 54 Wochen ebenfalls eine Dosisabhängigkeit der Wirksamkeit auf Gesamt- und LDL-Cholesterol-Konzentrationen, nicht jedoch auf die Triglycerid-Werte in derselben Folge wie in der

CURVES-Studie (Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin).

### Plazebo-kontrollierte Studien (Tab. 3)

Die Ausgangswerte waren in den Lovastatin-Studien für sämtliche Lipidfraktionen etwas höher als die unter Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin.

Plazebo-kontrolliert waren mit *Atorvastatin* drei Studien [4, 9, 11] (MIRACL, ASCOT-LLA, CARDS) mit insgesamt 16 229 Patienten. Im Vergleich zu Plazebo wurden bei einer mittleren CSE-

Hemmer-Dosis von 23 mg im gewichteten Mittelwert (Summe der Produkte aus Anzahl und Wert/Gesamtanzahl) folgende Änderungen beobachtet:

- Gesamt-Cholesterol-Werte: -52 mg/dl (24 %)
- LDL-Cholesterol-Werte: -44 mg/dl (34 %)
- Triglycerid-Werte: -25 mg/dl (16 %)
- HDL-Cholesterol-Werte: +0,8 mg/dl (2 %)

Mit *Simvastatin* liegen drei Studien [15–17] mit 33 974 Patienten (4S, HPS, Phase Z von A bis Z) vor. Bei einer mittleren Dosis von 41 mg ergeben sich folgende Änderungen:

- Gesamt-Cholesterol-Werte: -54 mg/dl (24 %)
- LDL-Cholesterol-Werte: -48 mg/dl (36 %)
- Triglycerid-Werte: -11 mg/dl (6,5 %)
- HDL-Cholesterol-Werte: +1,5 mg/dl (4 %)

In den vier Studien mit *Pravastatin* [19–22] (WOSCOPS, CARE, LIPID, PROSPER) mit jeweils je 40 mg/d bei 25 572 Patienten änderten sich die Werte im Vergleich zu Placebo im gewichteten Mittel, also unter Berücksichtigung der verschiedenen Stichprobenumfänge:

- Gesamt-Cholesterol-Werte: -45 mg/dl (19 %)
- LDL-Cholesterol-Werte: -44 mg/dl (28 %)
- Triglycerid-Werte: -18 mg/dl (12 %)
- HDL-Cholesterol-Werte: +2 mg/dl (5 %)

Für *Lovastatin* liegt nur eine Placebo-kontrollierte Studie [24] (AFCAPS/

4S: The Scandinavian simvastatin survival study  
 ACCESS: The atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study  
 AFCAPS/TexCAPS: The Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study  
 ALERT: The assessment of lescol in renal transplantation  
 ALLHAT-LTT: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial  
 ALLIANCE: Aggressive lipid lowering initiation abates new cardiac events  
 ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol  
 ASAP: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia  
 ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm  
 AVERT: Atorvastatin versus revascularization treatment  
 CARDS: Collaborative atorvastatin diabetes study  
 CARE: Cholesterol and recurrent events  
 CURVES: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia  
 FLORIDA: Fluvastatin on risk diminishment after acute myocardial infarction  
 GAIN: German atorvastatin intravascular ultrasound study  
 GREACE: Greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation  
 HPS: Heart protection study  
 LIPID: The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease trial  
 LIPS: The lescol intervention prevention study  
 MIRACL: The myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering  
 Phase Z of the A to Z trial  
 PROSPER: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease  
 PROVE IT-TIMI 22: Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction 22  
 REVERSAL: Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering  
 TNT: Treating to new targets  
 WOSCOP: The West of Scotland coronary prevention study

TexCAPS) mit 6 605 Patienten mit einer mittleren Dosis von 30 mg/d vor:

- Gesamt-Cholesterol-Werte: -41 mg/dl (15,5 %)
- LDL-Cholesterol-Werte: -37 mg/dl (21 %)
- Triglycerid-Werte: -20 mg/dl (10 %)

- HDL-Cholesterol-Werte: +1,5 mg/dl (4 %)

*Fluvastatin* führte in vier Studien [25–28] (FLORIDA, ALERT, LIPS, Riegger et al, [28]) bei 3 845 Patienten bei einer mittleren Dosis von 68 mg zu folgenden Veränderungen:

Tab. 3. Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel in den Placebo-kontrollierten Studien bei den verschiedenen CSE-Hemmern mit gewichteten mittleren Dosen (Ausgangswerte ± Änderung in %)

CSE-Hemmer	Patienten (n)	Dosis [mg/d]	Gesamt-Cholesterol	LDL-Cholesterol	HDL-Cholesterol	Triglyceride
Atorvastatin	16 229	(23,3)	216 mg/dl / -24 %	128 mg/dl / -34 %	51 mg/dl / +2 %	157 mg/dl / -16 %
Simvastatin	33 974	(41,0)	221 mg/dl / -24 %	133 mg/dl / -36 %	41 mg/dl / +4 %	169 mg/dl / -6,5 %
Pravastatin	25 572	(40,0)	234 mg/dl / -19 %	158 mg/dl / -28 %	42 mg/dl / +5 %	147 mg/dl / -12 %
Lovastatin	6 605	30	264 mg/dl / -15,5 %	178 mg/dl / -21 %	47 mg/dl / +4 %	196 mg/dl / -10 %
Fluvastatin	3 845	(65,5)	210 mg/dl / -18 %	136 mg/dl / -27 %	41 mg/dl / +2 %	150 mg/dl / -7 %

- Gesamt-Cholesterol-Werte: -38 mg/dl (18%)
- LDL-Cholesterol-Werte: -37 mg/dl (27%)
- Triglycerid-Werte: -11 mg/dl (7%)
- HDL-Cholesterol-Werte: +0,8 mg/dl (2%)

Pro 1 mg Substanz und bezogen auf den gewichteten Mittelwert (36,6 mg) ergibt sich in der Wirksamkeit eine absteigende Folge von Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin.

**Referenz-kontrollierte Studien**

In drei Studien wurde Atorvastatin mit Pravastatin verglichen [7, 12, 13] (ARBITER, REVERSAL, PROVE IT). Bei 2431 Patienten, die 80 mg/d Atorvastatin und 2394 Patienten, die 40 mg/d Pravastatin erhielten, wurden die in **Tabelle 4** aufgeführten Änderungen gemessen

Beim Vergleich von 80 mg/d Atorvastatin mit 40 mg/d Simvastatin (ASAP) [6] kam es bei den 160 bzw. 165 Patienten zu den in **Tabelle 5** aufgeführten Änderungen.

80 mg/d und 10 mg/d Atorvastatin wurden in der TNT-Studie [14] bei 4995 bzw. 5006 Patienten verglichen. Gesamt-Cholesterol- und LDL-Cholesterol-Werte veränderten sich um -25 mg/dl (14%) bzw. -5 mg/dl (3%) und -20 mg/dl (21%) bzw. +3 mg/dl (3%), die Triglycerid-Werte um -11 mg/dl (7%) bzw. +9 mg/dl (6%). Der HDL-Cholesterol-Wert änderte sich nicht.

Der Phase Z der A-bis-Z-Studie [17] konnte ein Vergleich von 80 mg/d und 20 mg/d Simvastatin entnommen werden. Bei den insgesamt 4497 Patienten nahmen die Gesamt-Cholesterol-Werte um 50 mg/dl (27%) bzw. 32 mg/dl (17%), LDL-Cholesterol-Werte um 49 mg/dl (44%) bzw. 34 mg/dl (30%), die Triglycerid-Werte um 31 mg/dl (21%) bzw. 24 mg/dl (16%) ab, der HDL-Cholesterol-Wert stieg um je 4 mg/dl (10%) nach 8 Monaten. Nach 24 Monaten lagen die Werte bei -47 mg/dl (25,5%) bzw. -27 mg/dl (15%), -46 mg/dl (41%) bzw. -30 mg/dl (27%), -33 mg/dl (22%) bzw. -21 mg/dl (14%) und +5 mg/dl (13%) bzw. +5 mg/dl (13%). Nimmt man alle Studien (Dosisfindungsstudien, Plazebo-kontrollierte Studien, Vergleichsstudien) zusammen, dann zeigt sich unter Berücksichtigung der Patientenzahl keine Dosisabhängigkeit und auch keine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen CSE-Hemmer auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel.

**Diskussion**

Die Analyse der verschiedenen Studien ergibt unterschiedliche Ergebnisse je nach Studiendesign:

- Bei den so genannten Dosisfindungsstudien besteht eine eindeutige Dosisabhängigkeit der CSE-Hemmer-Wirkung mit einer Senkung der

Gesamt-Cholesterol-Werte und des LDL-Cholesterol-Werts, weniger ausgeprägt oder zum Teil nicht mehr erkennbar der Triglycerid-Werte. Bei gleicher Dosis waren die CSE-Hemmer unterschiedlich wirksam.

- Bei den Plazebo-kontrollierten Studien ist eine Dosisabhängigkeit noch erkennbar, eine unterschiedliche Wirksamkeit auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel ist, bezogen auf 1 mg bzw. 36,6 mg, nur noch angedeutet zugunsten von Atorvastatin vorhanden.
- Bei den Vergleichsstudien ist Atorvastatin gegenüber Pravastatin und Simvastatin überlegen, allerdings bei doppelter Dosis von Atorvastatin. Bei Vergleich verschiedener Dosen zeigt sowohl bei Atorvastatin als auch bei Simvastatin die höhere Dosis einen stärkeren Einfluss auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel.

Fasst man alle Studien nach den verschiedenen Dosen zusammen, sind eine Dosisabhängigkeit und eine unterschiedliche Wirksamkeit der CSE-Hemmer auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel nicht mehr erkennbar.

Zur Erkennung der unterschiedlichen Wirksamkeit verschiedener Medikamente sind folgende Kriterien zur Vergleichbarkeit zu berücksichtigen:

- Kollektiv
- Randomisierung
- Dosen
- Studiendesign

Die Kollektive waren bei den einzelnen Studien nicht vergleichbar. So waren in die Studien Patienten aufgenommen worden, bei denen nur eine Fettstoffwechselstörung vorlag, aber auch Patienten nach Herz-Kreislauf-Krankheiten oder neu aufgetretenem Krankheitsbild wie beispielsweise einem akuten Koronarsyndrom. Diese Unterschiede dürften sich nicht auswirken, da wohl gleichermaßen, unabhängig von dem bestehenden Krankheitsbild, der Einfluss der CSE-Hemmer auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel besteht.

In allen Studien ist eine Randomisierung durchgeführt worden, so dass keine Se-

**Tab. 4. Änderungen der Fettstoffwechsel-Parameter bei Studien mit Atorvastatin versus Pravastatin [17, 12, 13]**

	Atorvastatin (n = 2431)	Pravastatin (n = 2394)
Gesamt-Cholesterol	-82 mg/dl (35%)	-45 mg/dl (19%)
LDL-Cholesterol	-48 mg/dl (43%)	-15 mg/dl (13,5%)
Triglyceride	-56 mg/dl (28%)	-29 mg/dl (14%)
HDL-Cholesterol	+1,9 mg/dl (4%)	-2,9 mg/dl (5% bzw. 7%)

**Tab. 5. Änderungen der Fettstoffwechsel-Parameter bei Studien mit Atorvastatin versus Simvastatin [6]**

	Atorvastatin (n = 160)	Simvastatin (n = 165)
Gesamt-Cholesterol	-165 mg/dl (43%)	-137 mg/dl (35%)
LDL-Cholesterol	-159 mg/dl (51%)	-136 mg/dl (42%)
Triglyceride	-57 mg/dl (34,5%)	-39 mg/dl (24%)
HDL-Cholesterol	+5 mg/dl (11%)	+5 mg/dl (11%)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



lektion von Patienten stattgefunden hat, bei der unterschiedliche Einflüsse der CSE-Hemmer auf die Cholesterol- und Triglycerid-Plasmaspiegel anzunehmen sind.

Die Dosen der CSE-Hemmer waren in den Studien unterschiedlich, jedoch durch die Analyse mit Gruppierung gleicher Dosen wurde der Effekt unterschiedlicher Dosen ausgeglichen.

Die so genannten „Dosisfindungsstudien“ haben das geeignetste Studiendesign, um die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosen bei verschiedenen CSE-Hemmern zu erkennen.

Nimmt man als Parameter das LDL-Cholesterol und wählt man Dosen, die bei allen CSE-Hemmern angewandt wurden, nämlich 20 mg und 40 mg, so kommt man, gemessen an der Reduktion in der CURVES-Studie [1], zu einem Wirkungsverhältnis von etwa 2,4:2,0:1,5:1,5:1 bei Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, wenn man die Wirkung von Fluvastatin gleich 1 setzt.

Berücksichtigt werden muss jedoch, dass die Patientenzahlen bei den einzelnen Dosen und auch bei den einzelnen CSE-Hemmern sehr unterschiedlich waren und von 10 bis 73 reichten, dass die Ausgangswerte sehr unterschiedlich waren und beispielsweise bei LDL-Cholesterol unter Lovastatin zwischen 194 und 244 mg/dl lagen, und dass nicht die Daten aller Patienten ausgewertet werden konnten.

Geht man von der ACCESS-Studie [2] aus, dann ergibt sich bei 10 mg/d bis 62 mg/d ein Verhältnis von 1,65:1,35:1,0:1,3:1 für Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin. Bei der ACCESS-Studie wurde allerdings die Dosis in erster Linie dadurch bestimmt, wie die NCEP-Werte erreicht wurden, und es ist auch nicht erkennbar, zu welchem Zeitpunkt welche Dosis verabreicht wurde. Die Intention-to-treat-Analyse erfasst allerdings 13 % der Patienten, bei denen wohl unvollständige Daten vorlagen.

Nach den Placebo-kontrollierten Studien ergibt sich eine Wirksamkeit auf die absolute und prozentuale Senkung des LDL-Cholesterols von 3,2:1,98:

1,87:2,22:1,0 für Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin, und fasst man alle Studien zusammen, von 1,4:1,2:1,1:1,45:1.

Je mehr Studien unterschiedlichen Designs zusammengefasst werden, desto geringer werden die Unterschiede in den Wirkungsverhältnissen. Von Bedeutung ist das Wirkungsverhältnis verschiedener CSE-Hemmer auf die Senkung der LDL-Cholesterol-Konzentration, wenn zum Nachweis einer präventiven Senkung des kardiovaskulären Risikos bestimmte Zielwerte erreicht werden müssen und wenn bei höheren Dosen nicht vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

#### Statins and lipid metabolism

The influence of statin therapy on plasma levels of cholesterol and triglycerides plays a major role in prevention and treatment of cardiovascular diseases. Dose-escalation studies showed a dose-dependent reduction of LDL cholesterol level in patients treated with statins. The strongest effect was observed with atorvastatin, followed by simvastatin, lovastatin, pravastatin and fluvastatin. This different efficacy was also shown in placebo-controlled trials. But both, dose-dependency and different efficacy of single statins, become less obvious the more studies with different study designs are analysed.

*Keywords:* Statins, efficacy, cholesterol, triglycerides

#### Literatur

- Jones P, Kafonek St, Laurora I, Hunninghake D for the CURVES investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;81:582–7.
- Andrews Th C, Ballantyne Ch M, Hsia J, Kramer JH. Achieving and maintaining national cholesterol education program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001;111:185–91.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, et al, for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70–6.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
- Schartl M, Bocksch W, Koschky D, et al, for the German Atorvastatin Intravascular Ultrasound Study investigators (GAIN). Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:387.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–81.
- Taylor AJ, Kent St M, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. *Circulation* 2002;106:2055.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220–8.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- Hunninghake DB, Koren MJ on behalf of the ALLIANCE investigators. Comparison of clinical outcomes in managed care patients with CHD treated in aggressive lipid lowering programs using atorvastatin versus usual care – The ALLIANCE study. [www.acc04online.org](http://www.acc04online.org)
- Colhoun H, Betteridge J, Durrington P, et al, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study. *Lancet* 2004;364:685–96.
- Nissen St E, Tuzcu EM, Schoenhagen P for the REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1071–80.
- Cannon Ch P, Braunwald E, McCabe C, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–67.



17. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott St D, et al, for the A to Z investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307–16.
18. Sheperd J, Cobbe St M, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301–7.
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001–9.
20. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349–57.
21. The Lipid Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9 014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet 2002;359:1379–87.
22. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623–30.
23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. JAMA 2002;288:2998–3007.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis St, et al, for the AFCAPS/TexCAPS research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998;279:1615–22.
25. Liem AH, Van Boven AJ, Veeger NJGM, et al, for the Fluvastatin on Risk Diminishment After Acute Myocardial Infarction (FLORIDA) study group. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. Eur Heart J 2002;23:1931–7.
26. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al, on behalf of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) study investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.
27. Saia F, de Feyter P, Serruys PW, et al, for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) investigators. Effect of fluvastatin on long-term outcome after coronary revascularization with stent implantation. Am J Cardiol 2004;93:92–5.
28. Riegger G, Abletshaus C, Ludwig M, et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. Atherosclerosis 1999;144:263–70.

# Betablocker – Stellenwert in der Hochdruck-Behandlung?

Gerd Luippold, Tübingen

Ein 42-jähriger Patient weist eine essenzielle arterielle Hypertonie ohne weitere Begleiterkrankungen auf. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga kommen zur medikamentösen Hypertonie-Behandlung fünf Substanzgruppen in Frage: Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Calciumkanalblocker, Diuretika und Beta-Rezeptorantagonisten (Betablocker). Hierbei wurde der Stellenwert der Betablocker in der Hypertonie-Behandlung kürzlich hinterfragt:

- Stellen Betablocker eine einheitliche Gruppe von Wirkstoffen dar?
- Wie ist die Studienlage zu Betablockern zu bewerten?
- Welche Empfehlungen können für Betablocker in der Hypertonie-Behandlung gegeben werden?

Betablocker hemmen kompetitiv die Beta-Adrenozeptoren. Man unterscheidet:

- Nicht-selektive Betablocker
- Beta-1-selektive Betablocker
- Betablocker mit und ohne partiell-agonistische Aktivität
- Betablocker mit zusätzlicher vasodilatierender Wirkung

Betablocker werden überwiegend bei arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, chronischer Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Sie besitzen unterschiedliche Wirkungsqualitäten, die nicht auf die Substanzklasse generell übertragen werden können. Zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz können beispielsweise nur die Betablocker Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol, für die u. a. eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit gezeigt wurde, empfohlen werden [1].

In einer vor kurzem vorgestellten Metaanalyse ergab sich die Schlussfolgerung, dass Betablocker in der *Initialbehandlung* der unkomplizierten arteriellen Hypertonie *nicht mehr* eingesetzt werden sollten [2]. Basis der Metaanalyse waren 13 Studien (n=105951 Patienten), bei denen ein Vergleich von Betablockern mit anderen Antihypertensi-

va vorgenommen wurde, und 7 Studien (n=27433 Patienten), in denen mit Placebo oder mit keiner antihypertensiven Behandlung verglichen wurde. In 14 Studienarmen wurde Atenolol eingesetzt, in den restlichen Studien verschiedene andere Betablocker. In den Vergleichsstudien mit *Placebo- oder Nicht-Behandlung* sank das relative Risiko eines Schlaganfalls mit dem Betablocker um 19%, das heißt um etwa die Hälfte des Werts, den man auf Grund früherer Studien erwartet hätte. Das Herzinfarkttrisiko oder die Gesamtsterblichkeit waren nicht reduziert. Im Vergleich zu *anderen Antihypertensiva* war das relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, mit Betablockern dagegen um 16% erhöht, während das Herzinfarkttrisiko nicht verändert war.

In der ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial) mit etwa 20000 Patienten zwischen 40 und 79 Jahren, wurde ebenfalls gezeigt, dass eine Betablocker(Atenolol)-basierte Therapie einer Behandlung mit einem Calciumkanalblocker (Amlodipin) in der Prävention von Schlaganfall und kardiovaskulärem Risiko *unterlegen* war [3]. In dieser Studie war sogar die Gesamtsterblichkeit in der Beta-

## Betablocker weiterhin zur Hypertonie-Behandlung?

Ja – der Einsatz von Betablockern kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder durchgemachtem Myokardinfarkt auch weiterhin befürwortet werden. Betablocker sollten jedoch nicht mehr Mittel der ersten Wahl zur Hypertonie-Behandlung bei Patienten ohne Begleiterkrankungen sein.

blocker-Gruppe um 11% gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht. Um den Zielblutdruck von 140/90 mmHg zu erreichen, konnte Amlodipin mit dem ACE-Hemmer Perindopril und Atenolol mit dem Thiaziddiuretikum Bendroflumethiazid kombiniert werden. Als Ursache für das schlechte Abschneiden der Betablocker kommen ungünstige metabolische Effekte auf den Glucose- und Fettstoffwechsel, die durch die Kombination mit dem Thiaziddiuretikum verstärkt werden, in Frage. Das Risiko für

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Wilhelmstraße 56, 72074 Tübingen, E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 war in der Studie bei der Betablocker-basierten Therapie um etwa 30 % erhöht.

Das Amlodipin-Schema senkte den Blutdruck im Schnitt stärker als das Atenolol-Schema. Eine Begleitstudie mit multivariater Auswertung ergab dabei einen Zusammenhang zwischen der stärkeren Blutdruck-Senkung und der geringeren Zahl an kardiovaskulären Ereignissen bei Gabe von Amlodipin/Perindopril [4].

Insgesamt sollten aus den aktuellen Studienergebnissen *keine voreiligen Schlüsse* gezogen werden. Beispielsweise wird die Validität der Berechnungen zu der Metaanalyse von Lindholm und Mitarbeitern [2] kritisiert, da auch Studien mit offenem Design und Unterschieden in der Blutdruck-Einstellung einbezogen wurden [5].

Nach wie vor hat der verschreibende Arzt in der Hypertonie-Behandlung aus den fünf verschiedenen Substanz-

gruppen die Wahl an Hand *spezifischer Patientencharakteristika* zu treffen. Basierend auf den neuen Daten sollten Betablocker *nicht mehr* als Mittel der ersten Wahl bei *Patienten ohne Begleiterkrankungen* empfohlen werden. Dagegen sind die Betablocker zur Blutdruck-Senkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder durchgemachtem Myokardinfarkt weiterhin zu befürworten.

Da es sich bei den Betablockern um eine heterogene Substanzgruppe handelt, sind Studien, die einen weitergehenden Nutzen einzelner Vertreter belegen, wünschenswert.

### Literatur

1. Hoppe UC, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 2005;94:488–509.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545–53.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with

an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.

4. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005;366:907–13.
5. Betablocker: Nur zweite Wahl bei arterieller Hypertonie? Arzneitelegramm 2005;36:109–10.

# Klinische Studien

## Herzinsuffizienz

### Kontinuierliche Überdruckbeatmung bei zentraler Schlafapnoe nicht lebensverlängernd?

**Kontinuierliche Überdruckbeatmung konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe das Herztransplantations-freie Überleben nicht verlängern, so das Ergebnis einer randomisierten Studie.**

An zentraler Schlafapnoe leiden 25 bis 40 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Durch einen intermittierenden Verlust des Atemantriebs kommt es zu Apnoephasen, denen kompensatorisch Hyperventilationsphasen folgen. Gewebshypoxie, Weckreaktionen und eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems beeinflussen hierbei Herz und Kreislauf ungünstig. Die zentrale Schlafapnoe ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit. Patienten mit zentraler Schlafapnoe werden mit kontinuierlicher Überdruckbeatmung (CPAP=continuous positive airway pressure, kontinuierlich positiver Atemwegsdruck) behandelt.

In einer kanadischen Studie wurde untersucht, ob CPAP das Herztransplantations-freie Überleben von Patienten verbessert, die gleichzeitig an zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz leiden. Die CANPAP-Studie (Canadian continuous positive airway pressure for patients with central sleep apnoea and heart failure) war eine randomisierte offene Studie an elf Zentren. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die folgende Kriterien erfüllten:

- Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV aufgrund einer ischämischen, hypertensiven oder idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie
- Linksventrikuläre Auswurfraction <40 %
- Stabiler Zustand seit mindestens einem Monat durch optimale medikamentöse Therapie
- Zentrale Schlafapnoe

Als zentrale Schlafapnoe galten 15 oder mehr Apnoe- und Hypopnoe-Phasen pro Stunde Nachtschlaf, wovon über die Hälfte zentral (nicht obstruktiv) sein mussten. Die Patienten erhielten entweder weiterhin nur die optimale medikamentöse Behandlung oder zusätzlich CPAP. Die Untersucher kannten die Zuordnung der Patienten nicht.

Von 258 randomisierten Patienten kamen 130 in die Kontroll-Gruppe und 128 in die CPAP-Gruppe. 96 % der Teilnehmer waren Männer. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre. Der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index betrug in beiden Gruppen zu Beginn 40 pro Stunde, was einer schweren Schlafapnoe entspricht.

Die kontinuierliche Überdruckbeatmung wurde in zwei bis drei Nächten stationär begonnen. Der CPAP-Druck wurde langsam gesteigert. Die Patienten wurden angewiesen, CPAP zu Hause pro Nacht mindestens 6 Stunden lang anzuwenden. Nach einem Jahr wurde CPAP nur noch durchschnittlich 3,6 Stunden lang pro Nacht eingesetzt.

Die Patienten wurden durchschnittlich zwei Jahre lang nachbeobachtet. Je 20 Personen jeder Gruppe (15,5 %) brachen die Teilnahme vorzeitig ab.

Primäres Zielkriterium war die Zahl der *Todesfälle* und *Herztransplantationen*. Sie unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen traten je 32 Ereignisse auf: In der CPAP-Gruppe gab es 27 Todesfälle und 5 Herztransplantationen, in der Kontroll-Gruppe 28 Todesfälle und 4 Herztransplantatio-

nen. Die meisten Todesfälle hatten kardiovaskuläre Ursachen. Die Studie wurde aus zwei Gründen vorzeitig beendet:

- In den ersten 18 Monaten war die Ereignisrate in der CPAP-Gruppe erhöht (Hazard-Ratio 1,5;  $p=0,02$ ). Später war sie allerdings mit CPAP erniedrigt (Hazard-Ratio 0,66;  $p=0,06$ ).
- Insgesamt sank die Ereignisrate in beiden Gruppen im Studienverlauf (1998/99–2004) signifikant von 20 auf 4 Ereignisse pro 100 Personenjahre – parallel mit einer verbesserten medikamentösen Behandlung (mehr Patienten mit Betablockern, Spirolacton; weniger Patienten mit Digoxin). Um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erkennen zu können, wären daher viel mehr Teilnehmer nötig gewesen als ursprünglich berechnet.

#### Physiologische Parameter

Innerhalb von drei Monaten sank der Apnoe-Hypopnoe-Index in der CPAP-Gruppe um die Hälfte, in der Kontroll-Gruppe dagegen nur geringfügig ( $-21 \pm 16$  vs.  $-2 \pm 18$ ,  $p<0,001$ ). Gleichzeitig stieg die nächtliche Sauerstoffsättigung mit CPAP stärker ( $+1,6 \pm 2,8$  % vs.  $+0,4 \pm 2,5$  %,  $p<0,001$ ). Diese Veränderungen blieben bis zum Studienende bestehen.

Die linksventrikuläre Auswurfraction nahm mit der Überdruckbeatmung nach drei Monaten etwas stärker zu ( $+2,2 \pm 5,4$  % vs.  $+0,4 \pm 5,3$  %,  $p=0,02$ ), und der Noradrenalin-Plasmaspiegel sank etwas mehr ( $-1,03 \pm 1,84$  vs.  $+0,02 \pm 0,99$  nmol/l,  $p=0,009$ ). Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wurde nicht beeinflusst. Die 6-Minuten-Gehstrecke stieg nach drei Monaten nur in der CPAP-Gruppe (um 20 Meter), diese Verbesserung ging aber teilweise wieder zurück. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Lebensqualität waren mit und ohne CPAP vergleichbar.

### Fazit

Die Studie bestätigt, dass CPAP die zentrale Schlafapnoe verringert und Parameter der Herzinsuffizienz, wie die linksventrikuläre Auswurffraktion und den Noradrenalin-Plasmaspiegel, günstig beeinflusst. Die Verbesserung dieser physiologischen

Parameter geht aber nur mit einer vorübergehenden Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Eine Verlängerung des transplantationsfreien Überlebens konnte in dieser Studie – mit einer allerdings zu kleinen Patientenzahl – nicht gezeigt werden.

### Quellen

Bradley TD, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnoea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–33.  
Somers VK. Sleep – a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med* 2005;353:2070–3.

Susanne Wasielewski, Münster

## Perkutane Koronarintervention bei STEMI

### Von Fibrinolyse-gestützten PCI-Regimes ist abzuraten

In einer Metaanalyse von Studien mit Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt ergaben sich insgesamt keine klinischen Vorteile für eine Fibrinolyse-gestützte perkutane Koronarintervention im Vergleich zu einer primären PCI. Die Gabe von Fibrinolytika in der Vorbehandlung sollte wegen teilweise schwerwiegender Nebenwirkungen unterbleiben.

#### Hintergrund

Unter einer unterstützten perkutanen Koronarintervention (PCI) bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) versteht man die (kombinierte) Gabe pharmakologisch aktiver Substanzen unmittelbar vor einer geplanten PCI. Man erhofft sich durch die Prämedikation vor allem eine bessere kardiale Durchblutung und eine damit verbundene Verbesserung des PCI-Ergebnisses. In der Praxis wird mit diesem Vorgehen vor allem versucht, den Zeitverlust zu überbrücken, der beim Transport des Patienten in ein spezialisiertes Katheterlabor entsteht – ohne dass allerdings Wirksamkeit und Sicherheit eines solchen Vorgehens in Studien belegt sind. Eingesetzt werden hoch dosiertes Heparin, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowie Fibrinolytika in voller oder reduzierter therapeutischer Dosis, in Kombinationsregimen vor allem die GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zusammen mit reduzierten Dosen von Fibrinolytika.

#### Methode

In einer Metaanalyse wurden kontrollierte Studien zusammengefasst, in denen die gestützte PCI mit einer primären

PCI verglichen wurde. Dabei wurden insgesamt 17 Studien mit STEMI-Patienten identifiziert, die randomisiert entweder einer gestützten (n=2237) oder einer primären (n=2267) PCI zugewiesen worden waren. Analysiert wurden die Kurzzeit-Ergebnisse (bis zu 42 Tage) als Kombination aus Tod, Schlaganfall, nicht-tödlichem Reinfarkt, Revaskularisierung und schweren Blutungen. Außerdem wurden die Raten eines TIMI-Perfusionsgrads 3 im Infarktgebiet vor und nach Fibrinolyse ermittelt.

#### Ergebnisse

Die PCI mit der Prämedikation führte zu einem mehr als zweifachen Anstieg der Patientenzahl mit einem initialen TIMI-Grad-3-Fluss im Vergleich zu den Patienten mit einer primären PCI (832 Patienten [37 %] vs. 342 [15 %], Odds-Ratio [OR] 3,18). Am Ende des Eingriffs war die Zahl der Patienten mit Perfusionsgrad 3 bei beiden Behandlungsstrategien wieder vergleichbar (1706 [89 %] vs. 1803 [88 %], OR 1,19). Signifikant mehr Menschen unter dem unterstützten Regime starben (106 [5 %] vs. 78 [3 %], OR 1,38), sie hatten häufiger nicht-tödliche Reinfarkte (74

[3 %] vs. 41 [2 %], OR 1,16) und höhere Revaskularisierungsraten (66 [4 %] vs. 21 [1 %], OR 2,39).

Die erhöhte Rate von Nebenwirkungen in den Patientengruppen mit der Arzneimittel-gestützten Intervention war hauptsächlich auf die Studien mit den Fibrinolyse-basierten Behandlungsschemata zurückzuführen. Die unterstützte PCI ging mit höheren Raten von schweren Blutungen im Vergleich zur primären Intervention einher (159 [7 %] vs. 108 [5 %], OR 1,51). Die Rate von hämorrhagischem Schlaganfall und die Gesamt-Schlaganfallrate waren ebenfalls höher in den Regimes mit Fibrinolyse-Unterstützung als bei der primären Intervention (hämorrhagischer Schlaganfall 15 [0,7 %] vs. 2 [0,1 %], p = 0,0014; Schlaganfall insgesamt 24 [1,1 %] vs. 6 [0,3 %], p = 0,0008).

#### Fazit und Diskussion

Die unterstützte perkutane Koronarintervention bei STEMI-Patienten bietet keine Vorteile gegenüber der primären PCI, obwohl die Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, Fibrinolytika oder kombinierter Pharmakotherapie zu einer höheren Koronardurchblutung führt und damit theoretisch das Behandlungsergebnis besser als nach alleiniger PCI sein müsste. Es bleibt ungewiss, ob die pharmakologisch induzierte Verbesserung der Perfusion vor einer PCI in der Klinik tatsächlich Myokardgewebe rettet. Dies gilt auch für Risikogruppen, beispielsweise mit großem Ischämiegefährdetem Myokard oder Patienten, die zum Beispiel durch einen langen Transfer viel Zeit verloren haben. Auch sie profitieren nicht von einer Prämedikation beispielsweise mit Fibrinolytika.



Entsprechend dem momentanen Wissensstand sollte eine unterstützte PCI möglichst nur noch im Rahmen von randomisierten klinischen Studien weiter eingesetzt werden.

Abzuraten ist derzeit von gestützten Interventionen, die eine Prämedikation mit Fibrinolytika vorsehen. Die erhöhten Raten von Reinfarkten unter dieser Behandlung könnte unter anderem durch die Fibrinolyse-induzierte Plättchenaggregation oder eine Thrombin-induzierte Plättchen-Aktivierung, durch eine Plaque-Blutung oder eine intramurale Hämatombildung nach der Angioplastie induziert worden sein.

Bei STEMI-Patienten mit einer Kombinationsbehandlung aus intravenöser Fibrinolyse und der Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren war die Reinfarktrate geringer als bei nur mit einer Lysetherapie vorbehandelten Patienten. Es scheint darüber hinaus bemerkenswert, dass bei den Patienten, die lediglich mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten allein unterstützend vorbehandelt wurden, kein Anstieg von unerwünschten klinischen Ereignissen zu verzeichnen war. So darf man auch gespannt sein auf die Ergebnisse der FINESSE-Studie (Facilitated intervention with enhanced reperfusion speed to stop event), in der der

GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab (REOPro®) als PCI-unterstützendes Medikament eingesetzt wird. Die Rekrutierung ist im Gange, erste Studienergebnisse sind in rund zwei Jahren zu erwarten.

#### Quellen

Keeley EC, et al. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–88.

Stone GW, Gersh BJ. Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet* 2006;367:543–6.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
München

## Perkutane Koronarintervention bei STEMI

### Fibrinolyse-gestützte PCI ist primärer PCI unterlegen

**Bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt ist die Gabe eines Tenecteplase-Bolus in voller therapeutischer Dosis ein bis drei Stunden vor einer geplanten perkutanen Koronarintervention mit einem schlechteren Behandlungsergebnis verbunden als die Durchführung einer primären PCI.**

#### Hintergrund

Bei Patienten mit Herzinfarkt mit persistierenden ST-Hebungen ist die primäre perkutane Koronarintervention (PCI) einer fibrinolytischen Therapie überlegen, wenn sie zu einem frühen Zeitpunkt nach Symptombeginn erfolgt. Entsprechend empfehlen beispielsweise US-amerikanische und europäische Leitlinien eine primäre PCI innerhalb von 90 Minuten nach Auftreten der Symptome. In randomisierten Studien mag ein solches Zeitfenster erreichbar sein, in der täglichen Praxis vergeht aber doch erheblich mehr Zeit, bis die Behandlung begonnen werden kann, ein Zeitverlust von etwa drei Stunden zwischen dem Eintreffen in einem Krankenhaus und dem Aufblasen des ersten Ballons in der betroffenen Arterie an einem spezialisierten Zentrum scheint Studien zufolge realistisch. Zu diesem Zeitpunkt erreicht man aber auch mit

der Fibrinolyse vergleichbare Ergebnisse. Hinweise, dass die Ergebnisse der PCI weiter verbessert werden können, wenn der Eingriff an einem schon eröffneten Gefäß durchgeführt wird, lieferten einen zusätzlichen Grund für die Erprobung der Fibrinolyse-gestützten PCI.

#### Fragestellung

In der ASSENT-4-PCI-Studie (Assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention) wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem großen Myokardinfarkt die Gabe des Fibrinolytikums Tenecteplase (Metalyse) vor einer verspäteten PCI den negativen Effekt der Verspätung verringern kann.

In der randomisierten Studie wurden Patienten mit einem Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) und einem Symptombeginn innerhalb der letzten sechs Stunden einer Standard-PCI (n = 838)

oder einer PCI nach vorheriger Gabe einer therapeutischen Dosis von Tenecteplase (n = 829) zugewiesen. Die primäre PCI fand in der Regel mit einer Verzögerung von ein bis drei Stunden statt. Alle Patienten erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure und unfraktioniertes Heparin. Primärer kombinierter Endpunkt war Tod, Herzinsuffizienz oder Schock innerhalb von 90 Tagen.

#### Studienverlauf

Die Studie, an der ursprünglich 4000 Patienten teilnehmen sollten, wurde vorzeitig beendet, nachdem die zwischenzeitlich ausgewerteten Daten eine höhere stationäre Sterblichkeit bei Patienten mit der gestützten PCI im Vergleich zu Patienten mit primärer PCI zeigten (6% [43 von 664] vs. 3% [22 von 656], p = 0,0105). Von den bis dahin behandelten Patienten konnten sechs aus der gestützten PCI-Gruppe und sieben aus der primären Gruppe nicht mehr weiterverfolgt werden.

Die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Ballondilatation war in beiden Gruppen vergleichbar. Die mediane Zeitspanne zwischen der Gabe des Tenecteplase-Bolus und der Ballondilatation betrug 104 Minuten.

#### Studienergebnisse

Der primäre Endpunkt, Tod, Herzinsuffizienz oder Schock innerhalb von

90 Tagen, trat bei 19 % (151 von 810) der Patienten aus der Gruppe mit Fibrinolyse plus PCI und 13 % (110 von 819) der Patienten unter der primären PCI auf (relatives Risiko 1,39,  $p = 0,0045$ ). Während des Krankenhausaufenthalts erlitten die Fibrinolyse-gestützt PCI-behandelten Patienten außerdem signifikant mehr Schlaganfälle (1,8 % vs. 0 %,  $p < 0,0001$ ), bei nicht-zerebralen anderen schweren Blutungskomplikationen bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied (6 % vs. 4 %,  $p = 0,3118$ ). Auch fanden sich bei den Patienten mit der gestützten PCI mehr ischämische Herzkomplicationen wie Reinfarkt (6 % vs. 4 %,  $p = 0,0279$ ) oder wiederholte Revaskularisation (7 % vs. 3 %,  $p = 0,0041$ ) innerhalb von 90 Tagen.

#### Fazit und Diskussion

Die gestützte PCI bestehend aus der Gabe eines Tenecteplase-Bolus in vol-

ler therapeutischer Dosierung zusammen mit einer antithrombotischen Kom-medikation und einer nach ein bis drei Stunden durchgeführten PCI ist im Vergleich mit einer primären PCI mit einem signifikant häufigeren Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet und kann bei Patienten mit einem Myokardinfarkt und ST-Hebung nicht empfohlen werden. Die negativen Effekte in der kombiniert behandelten Gruppe überwogen, obwohl bei diesen Patienten vor der PCI durch die Fibrinolyse höhere TIMI-Flussraten in der betroffenen Arterie erreicht werden konnten. Die hier gefundenen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer klinischer Studien, in denen ebenfalls keine überzeugende Überlegenheit einer Lyse vor PCI im Vergleich zur primären PCI erzielt werden konnte.

Zu den schlechten Ergebnissen beigetragen hat möglicherweise die nur subopti-

male antithrombotische Begleitmedikation in der gestützten PCI-Gruppe. Ob die Strategie einer Fibrinolyse-gestützten PCI zu besseren Resultaten führt, wenn die Begleitmedikation verbessert wird, zum Beispiel durch eine im Voraus gegebene Loading-Dose eines Thienopyridins und eine verbesserte antithrombotische Kommedikation, ist nicht bekannt und könnte sich gegebenenfalls als Fragestellung für eine neue Studie anbieten.

#### Quelle

Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–78.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Antifibrinolyse in der Herzchirurgie

### Aprotinin erhöht kardiales, zerebrales und renales Risiko

**In einer Hersteller-unabhängigen Phase-IV-Studie wurden schwerwiegende unerwünschte renale, kardiale und zerebrale Effekte der Antifibrinolytika Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure bei Koronararterien-Operationen überprüft. Es ergab sich für Aprotinin ein deutlich erhöhtes Risiko für derartige Komplikationen, weshalb die Gabe des Medikaments in dieser Indikation in Frage gestellt wird.**

#### Hintergrund

Eine wichtige Therapiesäule bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt sind fibrinolytische und plättchenhemmende Medikamente. Müssen sich diese Patienten koronarchirurgischen Eingriffen beispielsweise im Rahmen von primären oder Folge-Revaskularisierungen unterziehen, werden die Fibrinolytika zur Vermeidung eines exzessiven Blutverlusts abgesetzt. In Leitlinien ist sogar vorgegeben, während und nach invasiven Eingriffen am Herzen oder den

Koronararterien zur Begrenzung des Blutverlusts *Antifibrinolytika* zu geben. Zwei Stoffgruppen haben für dieses Indikationsgebiet (z. B. in den USA) eine Zulassung: die Lysinanaloga Aminocaprinsäure (in Deutschland nicht im Handel) und Tranexamsäure (z. B. Cyclokapron®) sowie der Serinprotease-Inhibitor Aprotinin (z. B. Trasylo®).

Obwohl die Gabe von Antifibrinolytika bei normalerweise fibrinolytisch behandelten Patienten paradox erscheint, wurden die Substanzen in einer Reihe von

Sekundäranalysen als sicher eingestuft. Allerdings waren die in diesen Analysen zusammengefassten Studien im Einzelnen zu klein, um seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu erkennen. Ein direkter Vergleich der Sicherheit der drei Substanzen wurde in keiner Studie durchgeführt.

Eine Aufarbeitung der offenen Sicherheitsfragen in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie ist nun nach dem langjährigen Einsatz dieser Substanzen und entsprechender Verankerung in den Leitlinien praktisch nicht mehr möglich.

Als Alternative bot sich eine prospektive, internationale Beobachtungsstudie an vielen Kliniken an, wodurch eine ausreichend hohe Zahl an Patienten eingeschlossen und die Daten in verschiedenen multivariablen Analysen ausgewertet werden können.

#### Studiendesign

In der vorliegenden Analyse sollten Sponsor-unabhängig die Sicherheit

und schwere Nebenwirkungen der drei antifibrinolytisch wirksamen Substanzen abgeschätzt werden.

Einbezogen in die Beobachtungsstudie waren 4374 Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisierung unterziehen mussten. Sie wurden entsprechend einem präspezifizierten Behandlungsplan den drei zur Prüfung anstehenden Medikamenten zugewiesen:

- Aprotinin (n = 1295)
- Aminocaprinsäure (n = 883)
- Tranexamsäure (n = 822)

Als Vergleich dienten 1374 Patienten ohne Antifibrinolyse.

### Ergebnisse

Es wurde eine nach dem Propensity-Score adjustierte multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt (C-Index 0,72). Danach ergab sich unter Aprotinin ein verdoppeltes Risiko für ein dialysepflichtiges Nierenversagen bei Patienten mit einer komplexen Koronararterien-Operation oder einer Primär-Operation (Odds-Ratio [OR] = 2,59; 95%-Konfidenzintervall 1,36–4,95 bzw. OR = 2,34; 95%-Konfidenzintervall 1,27–4,31). Außerdem war der Einsatz von Aprotinin bei den Patienten mit einem primären Eingriff mit einem um relativ 55 % gesteigerten Risiko für Myokardinfarkt oder Herzversagen und einem um relativ 181 % gesteigerten Risiko für Schlaganfall und Enzephalopathie verbunden ( $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ ). Mit den bei-

den Lysinanaloga Aminocaprinsäure und Tranexamsäure kam es dagegen zu keiner Risikoerhöhung für renale, kardiale oder zerebrale Zwischenfälle. Die Adjustierung entsprechend dem Propensity-Score auf den Einsatz jeder der Substanzen verglichen mit den Patienten ohne Antifibrinolytikum ergab vergleichbare Resultate. Das erwünschte therapeutische Ziel, die Verminderung des Blutverlusts, stellte sich unter allen drei Substanzen ein.

### Fazit und Diskussion

Die in der Studie gefundene Risikoerhöhung für schwere renale, kardiale und zerebrale Ereignisse unter Aprotinin lässt den Einsatz dieses Serin-Protease-Inhibitors nicht mehr sinnvoll erscheinen. Die (in den USA) generisch erhältlichen Lysinanaloga Aminocaprinsäure und Tranexamsäure sind dagegen bei der Indikation Blutungsvermeidung in der Koronarchirurgie als sicher einzustufen – mit dem weiteren Vorteil einer deutlich niedrigeren finanziellen Belastung für die Krankenhäuser.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Widerspruch zu gepoolten Datenanalysen zur Sicherheit von Aprotinin. Allerdings waren diese meist kleineren Studien auch nicht primär auf die Entdeckung von seltenen schweren Multiorganschädigungen angelegt. Die in der vorliegenden Studie vorgestellten Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen aus Tierversuchen und mit

Beobachtungen klinisch tätiger Ärzte, vor allem bei den renalen Risiken von Aprotinin. Aprotinin hat nämlich, anders als die Lysinanaloga, eine hohe Nierenaffinität, bedingt durch eine selektive Bindung an den Bürstensaum der proximalen Tubuli, wo die Substanz in das Zytoplasma aufgenommen wird und akkumuliert. Dadurch werden die Synthese und die Sekretion unter anderem von Kallikrein und Prostaglandinen behindert und entsprechend die Durchblutung von Rinde und Mark und die Autoregulation der renalen Durchblutung dosisabhängig vermindert. Als Folge stellen sich fokale tubuläre Nekrosen ein. Durch Beeinflussung der Synthese und der Freisetzung von endothelalem NO ist auch das Risiko für eine makro- oder mikrovaskuläre Thrombose unter Aprotinin gesteigert, was die erhöhte Rate kardialer und zerebraler Ereignisse erklären könnte.

### Quellen

- Mangano DT, et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353–65.
- Vlahakes GJ. The value of phase 4 clinical testing. *N Engl J Med* 2006;354:413–5.

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
München

## Neu in der AMT: Tabellen zu Arzneimitteln in der klinischen Entwicklung

In der Rubrik „Referiert & kommentiert: Aus Forschung & Entwicklung“ können Sie sich über Arzneimittel in der klinischen Entwicklung informieren. In Tabellen haben wir für Sie indikationsbezogen viel versprechende Arzneistoffe zusammengestellt. Die aufgeführten Arzneistoffe zeichnen sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus aus und befinden sich bereits in Phase II oder III der klinischen Entwicklung, sie sind also bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. Auf Seite 333 finden Sie eine Tabelle zur Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen.

# Aus Forschung & Entwicklung

## Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

### Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Bezeichnung/INN, Handelsname, Hersteller	Stoffgruppe, Indikation	Wirkungsmechanismus	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen	Studien	Besonderheiten, Kurzbewertung
Darapladib (GSK480848/SB 480848), GlaxoSmithKline (GSK), [1–3]	Antientzündlich wirksame Substanzen, Lp-PLA <sub>2</sub> -Inhibitor (reversibel), (Lp-PLA <sub>2</sub> = Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A <sub>2</sub> ), Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Arteriosklerose	Hemmung der Bildung von proentzündlichen Substanzen in Plaques (Lysophosphatidylcholin, oxidierte freie Fettsäuren): Plaques-Stabilisierung; (Lp-PLA <sub>2</sub> = unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Ereignisse)	Orale Gabe, dosisabhängige Hemmung des Enzyms		Phase II läuft (Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowie Patienten mit akutem Koronarsyndrom)	Neuer, vielversprechender Ansatz zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse durch Unterdrückung der Entzündungsreaktion in atherosklerotischen Plaques
DG031, Decode Genetics, (in Lizenz von Bayer Health Care; BAY-X-1005 wurde bei Patienten mit Asthma bronchiale untersucht), [4, 5]	Antientzündlich wirksame Substanzen, Inhibitor des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) (funktionell kompetitiv), Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Arteriosklerose	Bindung an FLAP verhindert 5-Lipoxygenase-Translokation vom Zytosol an die Zellmembran und führt damit zu reduzierter Leukotrien-B <sub>4</sub> -Bildung; Plaques-Stabilisierung; (Leukotrien B <sub>4</sub> = Entzündungsmediator in Plaques; Patienten mit genetischen FLAP/Leukotrien-B <sub>4</sub> -Hydroxylase-Varianten haben erhöhte Leukotrien-B <sub>4</sub> -Spiegel, sie haben ein erhöhtes Herzinfarkt-/Schlaganfallrisiko)	Orale Gabe, dosisabhängige Reduktion der Leukotrien-B <sub>4</sub> -Bildung	Schwindel	Phase III hat begonnen	Durch die Hemmung der Entzündungsreaktion in Koronargefäßen kann möglicherweise kardiovaskulären Ereignissen vorgebeugt werden; gezeigt wurde bereits eine signifikante Reduktion von biochemischen Markern für ein erhöhtes Herzinfarkt-Risiko
KAI-9803, Sankyo Pharma, KAI Pharmaceuticals Inc., [6, 7]	Kardiaka, Proteinkinase-C(PKC)-Inhibitor (selektiv für das Isoenzym δ-PKC), Prävention von Myokardgewebeuntergang bei Patienten mit Myokardinfarkt und eingeleiteter Revaskularisierung	Hemmung der Translokation von δ-PKC zu spezifischem intrazellulären Rezeptor, der Signaltransduktion und so des Zelluntergangs; (δ-PKC = Aktivierung bei der Reperfusion, Auslösung von Prozessen, die zum Zelltod führen)	Intrakoronare Injektion	Bislang keine Angaben	Phase I und II läuft (DELTA-MI), Fast-Track-Status (FDA)	Möglicherweise können durch die zusätzliche Gabe zur Standardbehandlung von Patienten mit Myokardinfarkt Myokardgewebeschäden verringert und der nachfolgenden Herzinsuffizienz vorgebeugt werden.
Levosimendan, Simdax <sup>®</sup> Abbott, [8, 9]	Kardiaka, Calcium-Sensitizer, Therapie der akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz	Verbesserung der kontraktilen Kraft des Herzens durch Bindung an Troponin C und Steigerung der Sensitivität gegenüber Ca <sup>2+</sup> in der Systole (abhängig von der Ca <sup>2+</sup> -Konzentration), Vasodilatation durch Aktivierung ATP-abhängiger, Ca <sup>2+</sup> -aktivierter K <sup>+</sup> -Kanäle in glatter Gefäßmuskulatur	Intravenöse Gabe, (Wirkung über mehrere Tage durch aktiven Metaboliten)	Vor allem Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, Vorhofflimmern, Tachykardie	Phase III läuft, Fast-Track-Status (FDA), Zulassung ist in einigen Ländern bereits erfolgt	Neuer dualer Wirkungsmechanismus: Verbesserung der Kontraktilität des Herzens, ohne gleichzeitig den Sauerstoff-Bedarf zu erhöhen; bislang wurde insgesamt ein Trend zu verringerter Sterblichkeit gezeigt

#### Literatur

- Blackie JA, et al. Bioorg Med Chem Lett 2003;13:1067–70.
- Macphee C, et al. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:671–9.
- Macphee C, et al. Curr Opin Lipidol 2005; 16:442–6.
- <http://www.decode.com/Pipeline/MI.php>
- Hakonarson H, et al. JAMA 2006;293:2245–56.
- <http://www.kaipharma.com/assets/productAcuteMyocardia.html>
- <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00093197>
- Follath F, et al. Lancet 2002;360:196–202.
- De Luca, et al. Eur Heart J 2006; Epub ahead of print.



ACAT-Inhibitoren

# Antiatherosklerotisches Wirkungsprinzip nicht bewiesen

Die Hoffnung, durch Hemmung des Enzyms Acyl-Coenzym A:Cholesterol-O-acyltransferase (ACAT) ein neues Wirkungsprinzip gegen die Volkskrankheit Arteriosklerose gefunden zu haben, wurde mit einer neuen randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie enttäuscht. Der ACAT-Inhibitor Pactimib scheint das Fortschreiten der Arteriosklerose sogar zu fördern.

Arteriosklerose ist eine der häufigsten Todesursachen in den Industrieländern. Die Krankheit ist durch die Ausbildung von Atheromen, herdförmigen Verdickungen der Gefäßwand, charakteri-

siert. Bisher gibt es kein Arzneimittel, das direkt antiatherosklerotisch wirkt. Wenn arterielle Makrophagen Lipoproteine aufnehmen, wird Cholesterol freigesetzt. Freies Cholesterol wird entweder aus der Zelle eliminiert und in HDL(high-density-lipoprotein)-Partikel aufgenommen oder durch das Enzym ACAT (Acyl-Coenzym A:Cholesterol-O-acyltransferase) zu Cholesterylester umgewandelt (Abb. 1a). Da Cholesterylester in Lipidtröpfchen abgelagert werden und dadurch dazu beitragen, dass Makrophagen in Schaumzellen degenerieren und das Atherom wächst, schien die Hemmung von ACAT ein vielversprechender Ansatz, um das Fortschreiten der Atherosklerose zu verhindern. Die Idee war, durch Erhöhung der Menge an freiem Cholesterol und Erniedrigung der Menge an Cholesterylester die Elimination von Cholesterol aus der Zelle zu aktivieren und die Speicherung zu minimieren (Abb. 1b). Anscheinend ist aber die Elimination des freien

**Abb. 1. Auswirkungen der ACAT-Hemmung (ACAT=Acyl-Coenzym A:Cholesterol-O-acyltransferase)**

a: In arteriellen Makrophagen wandelt das Enzym ACAT das aus Lipoproteinen freigesetzte Cholesterol in Cholesterylester um. Cholesterylester wird in Lipidtröpfchen abgelagert oder durch das Enzym Cholesterylesterhydrolyase (CEH) wieder in freies Cholesterol umgewandelt. Freies Cholesterol kann aus der Zelle eliminiert und in HDL(high-density-lipoprotein)-Partikel aufgenommen werden.  
 b: Die ACAT-Hemmung erhöht die Menge an freiem Cholesterol und erniedrigt die Menge an Cholesterylester, wodurch die Elimination aus der Zelle erhöht und die Speicherung erniedrigt wird.  
 c: Bei andauernder ACAT-Hemmung nimmt die Elimination aus der Zelle ab und es kommt durch die Anhäufung von freiem Cholesterol zu zytotoxischen Effekten.

Cholesterols aus der Zelle und die Aufnahme in HDL-Partikel komplexer als vermutet, so dass es bei andauernder ACAT-Hemmung zu einer Anhäufung von freiem Cholesterol und dadurch zu zytotoxischen Effekten kommen kann (Abb. 1c).

In einer 18 Monate dauernden randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 408 Patienten mit Koronarerkrankung, die zusätzlich eine CSE-Hemmer-Therapie erhielten, führte die Gabe des ACAT-Inhibitors *Pactimib* (100 mg täglich) nicht zu einem überzeugenden Behandlungserfolg.

Der primäre Endpunkt, die prozentuale Veränderung des Atheromvolumens gemessen mit intravaskulärer Sonographie, war in beiden Behandlungsgruppen gleich.

In den sekundären Endpunkten wurde ein im Vergleich zu Placebo plus CSE-Hemmer *ungünstigerer Effekt* der Gabe von *Pactimib* plus CSE-Hemmer gezeigt:

- Die Reduktion des normalisierten Gesamtatheromvolumens war signifikant bei Gabe von Placebo plus CSE-Hemmer (-5,6 mm<sup>3</sup>, p=0,001), nicht dagegen bei der Therapie mit *Pactimib* plus CSE-Hemmer (-1,3 mm<sup>3</sup>, p=0,39) (Vergleich p=0,03)
- Die Reduktion des Atheromvolumens im am stärksten betroffenen 10-mm-Abschnitt war in der Placebo-CSE-Hemmer-Gruppe signifikant stärker als in der *Pactimib*-CSE-Hemmer-Gruppe (-3,2 vs. -1,3 mm<sup>3</sup>, p=0,01)

Kardiovaskuläre Ereignisse waren bei Gabe von *Pactimib* nicht erhöht, was aber höchstwahrscheinlich auf die relativ kurze Studiendauer und die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist.

**Quellen**

Fazio S, Linton M. Failure of ACAT inhibition to retard atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1307-9.  
 Nissen SE, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253-63.

Dr. Birgit Schindler,  
 Freiburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nierenzellkarzinom

Neue Therapieoption mit Sorafenib

Sorafenib ist ein oral verfügbarer Multikinase-Hemmer, der Proliferation und Angiogenese hemmt. Am weitesten fortgeschritten ist die klinische Entwicklung bei der Indikation Nierenzellkarzinom. Studiendaten und Wirkungsmechanismus wurden auf einem Satellitensymposium der Firma Bayer beim 27. Deutschen Krebskongress im März 2006 in Berlin und bei einer Pressekonferenz im Juli 2006 in Köln präsentiert.

Das Nierenzellkarzinom macht 2% aller Krebsarten in Deutschland aus. Die Ursachen des Nierenzellkarzinoms sind nicht vollständig geklärt. Der wichtigste Risikofaktor ist das Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Es gibt Belege dafür, dass über 50% der Nierenkarzinom-Patienten im Von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) Mutationen aufweisen. Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit, die durch eine Mutation des Chromosoms 3p gekennzeichnet ist. Ein hohes Risiko tragen außerdem Dauerdialysepatienten. Die Wahrscheinlichkeit für Nierenzellkrebs beträgt nach mehrjähriger Dialyse 6%.

Die mittlere Überlebenszeit beim metastasierten Nierenzellkarzinom liegt bei etwa zehn Monaten. Nierenzellkrebs spricht vergleichsweise schlecht auf Hormon- oder Chemotherapien an. Beim metastasierten Tumor kann die Entfernung des Primärtumors einen rein palliativen Charakter haben oder in einem kombiniert chirurgisch-systemischen Behandlungskonzept gesehen werden. Anschließend kann eine Immuntherapie durchgeführt werden. Mit Interleukin-2- und Interferon-alfa-gestützten Behandlungsregimen konnten in Studien bei bis zu 30% der metastasierten Patienten objektive Remissionen erzielt werden. In diesen Fällen kann es

Dieser Beitrag stand bereits im Augustheft der „Arzneimitteltherapie“ (Seite 298–9), aufgrund eines technischen Fehlers aber leider in einer unfertigen Version. Wir bitten dafür um Entschuldigung und drucken hier den Beitrag nochmals, jetzt in der Fassung, wie Sie ihn schon vor einem Monat hätten lesen sollen.

Ihre AMT-Redaktion

auch zu einer Überlebensverlängerung kommen.

Seit Dezember 2005 ist Sorafenib (Nexavar®) in den USA und seit Ende Juli 2006 in der EU zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer Zytokin-Therapie oder als First-Line-Therapie bei Patienten, die für eine Zytokin-Therapie nicht geeignet sind, zugelassen.

Sorafenib ist ein oral verfügbarer so genannter Multikinase-Hemmer (Abb. 1). Als Hauptzielstruktur für Sorafenib wurde zunächst die RAF-Kinase, eine Serin-Threonin-Kinase, angesehen, eine Hemmung unterdrückt die Zellteilung. Somit ist Sorafenib ein Proliferationshemmer (Abb. 2a). Außerdem hat man beobachtet, dass Sorafenib auch die Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGF-R-2 und -3 (vascular endothelial growth factor receptor) hemmt, diese spielen vor allem bei der Bildung neuer Blutgefäße eine wichtige Rolle. Somit ist Sorafenib auch ein Angiogenesehemmer (Abb. 2b). Daneben werden auch die c-KIT-Tyrosinkinase, PDGF-R-β (platelet-derived growth factor receptor) und FLT-3 (FMS-like tyrosine kinase 3) durch Sorafenib gehemmt.

In einer Phase-III-Studie wurde Sorafenib bei 905 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen nach einer systemischen Therapie die Erkrankung erneut fortgeschritten ist, untersucht. Die Patienten bekamen randomisiert entweder Sorafenib 400 mg zweimal täglich oder Plazebo bei bestmöglicher unterstützender Behandlung. Nach einer vorläufigen Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde das Protokoll geändert, um Patienten den Wechsel von Plazebo zu Sorafenib

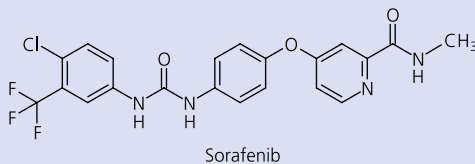


Abb. 1. Sorafenib

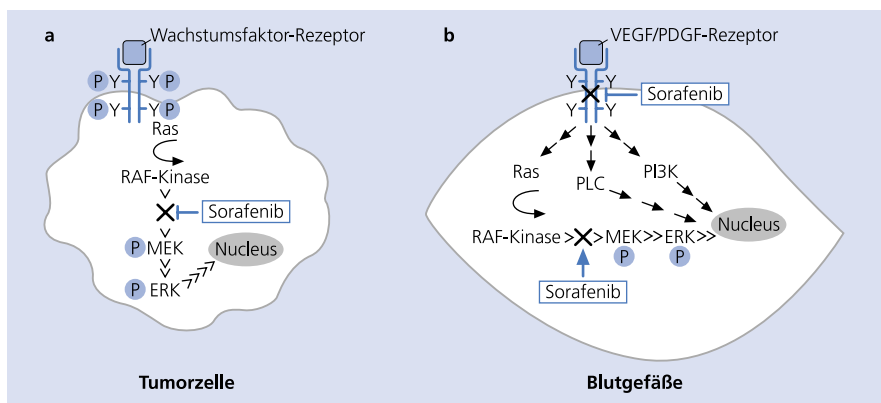


Abb. 2. Dualer Wirkungsmechanismus von Sorafenib: Proliferationshemmung und Angiogenesehemmung (Zielstrukturen: u. a. RAF-Kinase, VEGF-R, PDGF-R-β)

VEGF=Vascular endothelial growth factor; VEGF-R=Vascular endothelial growth factor receptor  
 PDGF=Platelet-derived growth factor; PDGF-R=Platelet-derived growth factor receptor  
 MEK=MAPK/ERK-Kinase (MAPK=mitogen-activated protein kinase)  
 ERK=Extracellular regulated kinase  
 PI3K=Phosphoinositide-3 kinase  
 PLC=Phospholipase C

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen von Sorafenib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs

	Sorafenib (n = 451)		Placebo (n = 451)	
	Alle Schweregrade	Grad 3/4	Alle Schweregrade	Grad 3/4
Hypertonie	17 %	4 %	2 %	< 1 %
Diarrhö	43 %	2 %	13 %	1 %
Hand-Fuß-Syndrom	30 %	6 %	7 %	0 %
Verringerter Hämoglobin-Wert	8 %	3 %	7 %	4 %
Fatigue	37 %	5 %	28 %	4 %

zu ermöglichen. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane Überleben in der Placebo-Gruppe 14,7 Monate und war in der Sorafenib-Gruppe noch nicht erreicht.

Eine Analyse sechs Monate nach dem „crossover“ ergab ein medianes Überleben von 19,3 Monaten mit Sorafenib im Vergleich zu 15,9 Monaten mit Placebo (Hazard-Ratio = 0,77, p = 0,015). Außerdem hatten die Patienten in der Sorafenib-Gruppe ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (24 Wochen versus 12 Wochen, p < 0,00001).

Die Ansprechrate war mit weniger als 1 % komplett und etwa 10 % partiellem Ansprechen zwar eher gering, der Nutzen gegenüber Placebo scheint insbesondere darauf zu beruhen, dass die

Erkrankung stabilisiert wird (74 % in der Sorafenib-Gruppe gegenüber 53 % in der Placebo-Gruppe).

Häufige unerwünschte Wirkungen von Sorafenib sind arterielle Hypertension, Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom, die hämatologische Toxizität ist gering (Tab. 1).

Weitere Studien mit Sorafenib in der First-Line-Therapie und in Kombination mit Interferon oder Bevacizumab werden durchgeführt. Außerdem wird der Multikinase-Hemmer in der adjuvanten Therapie untersucht.

Auch bei anderen Tumorarten wird die Substanz in Studien eingesetzt, zum Beispiel bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, hepatozellulärem Karzinom und malignem Melanom.

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

### Herausgeber

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

### Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Martini, Dr. Annermarie Musch

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Anzeigen

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

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

### Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt, Tel. (022 35) 77 07 54, Fax (022 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

## Quellen

Prof. Dr. Christoph Huber, Mainz, Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, Prof. Dr. Bernhard Escudier, Villejuif Cedex, Frankreich, Prof. Dr. Martin Gore, Villejuif Cedex, Frankreich, Prof. Dr. Axel-Rainer Hanauske, Hamburg, Prof. Dr. Paolo Pucci, West Haven, USA, Prof. Dr. Walter Stadler, Chicago, USA. Satellitensymposium „Multi-targeted Drugs vs. Multi-drug Targeting“, veranstaltet von Bayer HealthCare im Rahmen des 27. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 24. März 2006.

Priv.-Doz. Dr. Dirk Strumberg, Herne, Priv.-Doz. Dr. Detlef Rohde, Darmstadt, Dr. Antonis Tsamaloukas, Hilden, Dr. Erich Enghofer, Leverkusen, Dr. Dimitris Voliotis, Wuppertal. Presse-Workshop „Neue Entwicklungen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms“, Köln, 6. Juli 2006, veranstaltet von Bayer HealthCare AG.

Escudier B, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [Abstract No. 4510]. ASCO 2005.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Nierenzellkarzinom. AWMF online www.uni-duesseldorf.de/AWMF, zugegriffen am 11. April 2006.

Bettina Martini,  
 Stuttgart

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 49,80, sFr 79,70. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 32,40, sFr 51,80. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (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 Bei-

träge 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.



© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
 Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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