

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
22. Jahrgang · Heft 6  
Juni 2004

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München  
Prof. Dr. med. 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  
Priv.-Doz. Dr. Ulf Müller-Ladner, Regensburg  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf  
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

**Gelistet in:**  
Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Evidence-based Medicine: ein magischer Zusatz?** 161

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Jens E. Altwein, München

**Dutasterid zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie** 162

Bertram F. Pontz, München

**Laronidase** 168

Rekombinantes humanes Enzym zur Behandlung von  
Mucopolysaccharidosen

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Akute und chronische Pankreatitis** 170

Schmerz-, Substitutions- oder spezifische Therapie

## Übersicht

Johann D. Ringe, Leverkusen, und Heide Oertel, Bad Homburg

**Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes  
mit Teriparatid** 174

Parathormon (PTH) als therapeutische Option zur Behandlung  
verschiedener Osteoporoseformen

## Informationsforum Arzneimitteltherapie

### Klinische Studien

Diabetische Neuropathie: Oxycodon wirkt bei neuropathischen Schmerzen 182

Osteoporose: Alendronsäure plus Parathormon nicht sinnvoll

Osteoporose: Strontiumranelat vermindert Wirbelfrakturen

Antihypertensiva: Prävention vaskulärer Ereignisse – sind alle Blutdrucksenker gleich?

Hypercholesterolämie: Stärkerer HDL-Anstieg mit Simvastatin als mit Atorvastatin

Koronarchirurgie: Mittlere statt niedriger Dosis Acetylsalicylsäure nach Bypass-Operation?

Perkutane Revaskularisierung: Weniger Restenosen bei Sirolimus-freisetzenden Stents

**Aus Forschung & Entwicklung** 188

Hepatitis-D-Infektionen: Prenylierungsinhibitoren in Phase-III-Studien

Primäre und sekundäre Thromboseprophylaxe: Neues orales Antikoagulans Ximelagatran

**Therapiehinweise** 189

Akute Manie: Krisenintervention mit Neuroleptika

HIV-Therapie: Nucleosidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer für einmal tägliche Gabe

Neuroleptika: Partieller Dopamin-Agonist Aripiprazol auch für die Langzeittherapie geeignet

**Impressum** 192

# Evidence-based-Medicine: ein magischer Zusatz?

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Evidence-based-Medicine (EBM) ist sicherlich einer der zurzeit am meisten strapazierten Begriffe in der Medizin, ja sogar als Methode zur Unterstützung und Entscheidungsfindung gesetzlich verankert. Deshalb haben Empfehlungen und Entscheidungen mit dem Etikett „Evidence-based“ mehr Gewicht als solche ohne diesen Zusatz, da sie ja angeblich auf validen Daten basieren. Kurzum, EBM nobilitiert jede Empfehlung quasi wie ein magischer Zusatz.

Der medizinische Alltag zeigt aber, dass die unterschiedlichen Partner im Gesundheitssystem durchaus unterschiedliche Wertvorstellungen von identischen Gesundheitsleistungen haben, diese bewerten sie auch mit unterschiedlichen Messinstrumenten. Kurz, die verschiedenen Partner im Gesundheitssystem benutzen den Begriff EBM auch, um ihren Interessen Nachdruck zu verleihen. Daraus folgt, dass EBM nicht immer sachgemäß angewandt wird und deshalb auch nicht immer zur Problemlösung beitragen kann.

„Der Alltag zeigt, dass bei unsachgemäßer Anwendung von EBM neue Probleme entstehen“, so Prof. Dr. Franz Porzsolt, Lehrstuhlinhaber für Klinische Ökonomik am Universitätsklinikum in Ulm, im Rahmen des Fortbildungskongresses „Aktuelle Kardiologie“ in Bad Reichenhall. Zunächst werde vergessen, dass nur ein geringer Teil (etwa 10 bis 20 %) aller erbrachten Gesundheitsleistungen tatsächlich durch verlässliche Daten unterstützt werde. Die Mehrzahl aller Gesundheitsleistungen werde also erbracht, ohne dass jemals der Nutzen dieser Maßnahme nachgewiesen sei. Deshalb ist es auch unsinnig, wenn Krankenkassen-Manager fordern, nur solche Gesundheitsleistungen zu erstatten, deren Nutzen durch Fakten belegt ist.

Auch der Begriff „Level of Evidence“ ist, so Porzsolt, irreführend; denn die Qualität der Evidence bezieht sich lediglich auf das „Herstellungsverfahren“ einer klinischen Studie, aber nicht auf die Qualität des „Produkts“, also der angebotenen In-

formation. Das Qualitätsmerkmal „Level I“ oder „Level II“ besagt lediglich, dass es sich um eine Metaanalyse oder eine randomisierte Studie handelt. Die Validität der Studien, also die entscheidende Frage, ob deren Aussage auch zutreffend ist, unterliegt keiner Prüfung.

Das zweite Problem ist das unzutreffende Verständnis von EBM beim Arzt. Nach den bisher gültigen Kriterien von EBM wird der einzelne Arzt in den Entscheidungsprozess gar nicht einbezogen. Vielmehr hat die EBM sich zur Aufgabe gemacht, dem Arzt die Einstellung, die Fähigkeiten und das Wissen zu vermitteln, das er benötigt, um eine andere als die eigene Sichtweise gelten zu lassen, um die Validität der eigenen und der externen Sichtweise analysieren und die analysierten Daten mit seinen bestehenden Wertvorstellungen vergleichen zu können. Wer die dazu notwendige Einstellung aber nicht erworben oder die notwendigen Methoden nicht erlernt hat, wird EBM nicht sinnvoll anwenden können. EBM ist im eigentlichen Sinne auch nur dann anwendbar, wenn eigene klinische Erfahrungen zu einem Problem vorliegen. „Ein ausgebildeter Hämato-Onkologe kann ein Problem der Kardiologie mit den Methoden der EBM kaum lösen, wenn die klinische Erfahrung fehlt“, so Porzsolt. Deshalb könne die EBM nur im Kontext interdisziplinären Fachwissens angewandt werden.

Ein weiteres Problem ist die sozial-asymmetrische Umsetzung von EBM. Während die Krankenkassen sich vorrangig für ökonomische Aspekte interessieren, stehen bei Ärzten die medizinischen Aspekte im Vordergrund.

Fazit: EBM kann nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn die drei wesentlichen Komponenten der EBM, nämlich Einstellung, Fähigkeiten und Wissen stärker als Bestandteile der ärztlichen Aus- und Weiterbildung verankert werden, und zwar bereits während des Studiums.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

# Dutasterid zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

Jens E. Altwein, München

Eine Säule der Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) ist die Anwendung eines 5-Alpha-Reductase-Inhibitors (5-ARI). Finasterid hemmt die 5-Alpha-Reductase Typ 2 und somit die Umwandlung von Testosteron zu 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron, das Prostata Volumen schrumpft um etwa ein Fünftel. Der 5-ARI Dutasterid senkt das Volumen um etwa 26 % und den Dihydrotestosteron-Spiegel um >90 %; Finasterid hingegen um etwa 70 %, da über die ungehemmte Typ-1-Reductase weiter Dihydrotestosteron gebildet werden kann (Escape-Phänomen).

In fünf kontrollierten, prospektiven Studien mit etwa 6000 Patienten wurde bewiesen, dass sich die Symptome des unteren Harntrakts, der maximale Harnfluss und der BPH-Impact-Index signifikant besserten. Das Risiko für Harnverhalt fällt um 57 %. Das PSA-Screening bleibt uneinträchtigt, wenn der Wert mit 2 multipliziert wird. Nebenwirkungen sind erektile Dysfunktion, Libido- und Ejakulationsstörungen. Insgesamt besteht bei Dutasterid ein günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis.

*Arzneimitteltherapie 2004;22:162-7.*

Mit zunehmendem Alter entwickeln Männer Symptome des unteren Harntrakts (LUTS = lower urinary tract symptoms), die mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und der resultierenden Blasenhalsostruktion zusammenhängen. Das Prostata Volumen nimmt zwischen der 6. und 8. Lebensdekade durchschnittlich um 9 ml (von 50 auf 59 ml) zu, hingegen der maximale Harnfluss um durchschnittlich 8 ml ab [14]. Diese Zahlen lassen noch nicht erkennen, wie sehr LUTS infolge einer BPH (BPS = benignes Prostatasyndrom) Alltagsaktivitäten stören. Beim Vergleich von Männern mit versus ohne BPH-Syndrom fanden Garraway et al. [10]: 15,1 vs. 6,7 % gehen weder ins Theater noch ins Kino oder Ähnliches; 32,4 vs. 13,2 % vermeiden Örtlichkeiten ohne Toiletten; 21 vs. 8 % können nicht mehr zwei Stunden Auto fahren und 27,1 vs. 10,3 % leiden unter einem Schlafdefizit.

5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron ist das entscheidende Androgen für die Größenzunahme der Prostata, wodurch es zu einer Progression der Blasenaustrittsobstruk-

tion kommt. Neben den zunehmenden Beschwerden bei der Miktion steigt das Risiko des akuten Harnverhalts nahezu linear mit dem Alter von etwa 3 pro 1000 Personenjahre bei 59-Jährigen auf 12 pro 1000 Personenjahre bei 80-Jährigen und damit die Notwendigkeit einer operativen Therapie [13]. Außer dem Alter sind das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und das Prostata Volumen Risikofaktoren [2, 14].

## Therapieoptionen bei BPS

Für die operative Therapie (zumeist transurethrale Resektion) als Standardverfahren oder die interventionelle Therapie des BPS sind die Indikationen in den Deutschen Leitlinien von 1999 aufgeführt [1]. Danach werden Patienten mit Symptomen des unteren Harntrakts und benigner Prostataobstruktion (BPO) konservativ behandelt, wenn keine absolute Operationsindikation, beispielsweise Blasensteine, besteht. In der Regel bevorzugt der Patient eine medikamentöse Therapie gegenüber einer operativen Behandlung; dies spätestens

dann, wenn im Rahmen der Aufklärung die Rede auf die retrograde Ejakulation kommt. Dies trifft zu, auch wenn TURP/Prostatektomie als *Goldstandard* gelten, um die BPH-bedingte Obstruktion zu beseitigen.

Zur konservativen Behandlung des BPS stehen drei Arten von Medikamenten zur Verfügung:

- Prostatotrope Phytopharmaka
- Alpha-Blocker
- 5-Alpha-Reductase-Inhibitoren (5-ARI)

Phytopharmaka wurden nur vereinzelt in Phase-III-Studien – zumeist von kurzer Dauer – geprüft [6]. Trotz geringer oder fehlender desobstruierender Wirkung ist die symptomatische Wirkung auf die Symptome des unteren Harntrakts zufrieden stellend. Außerdem ist ihre Verträglichkeit gut, so dass bei zugleich niedrigen Kosten Phytopharmaka vorzugsweise in der Allgemeinmedizin

*Prof. Dr. med. Jens E. Altwein, Urologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Romanstr. 93, 80639 München*

eingesetzt werden. Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt sind wissenschaftlich unklar. Trotz vermeintlich antiödematösem Effekt bleibt das Prostatavolumen unverändert, so dass die Progredienz nicht unterbrochen wird. In den Leitlinien der Deutschen Urologen wird subsummiert, dass eine kontrollierte, validierte Langzeitbeobachtung mit ausreichender Patientenzahl fehlt. Die Größenzunahme der BPH (= „statische“ Komponente der infravesikulären Obstruktion) wird zwar von den Alpha-Blockern ebenfalls nicht beeinflusst, aber aufgrund ihres Effekts auf die „dynamische“ Komponente der BPO sind sie bei kleineren Prostaten (< 40 ml) desobstruierend und symptomatisch wirksam [9]. Die Nebenwirkungen beschränken sich auf orthostatische Beschwerden und Ejakulationsstörungen bei einzelnen Patienten [8, 12]. Die dritte Substanzklasse zur Therapie des BPS sind die 5-Alpha-Reductase-Hemmer. Finasterid ist ein selektiver Hemmstoff der 5- $\alpha$ -Reductase Typ 2 und senkt die Umwandlung von Testosteron zu 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron, das sowohl die Prostataentwicklung als auch das Wachstum der Transitionalzone der Prostata steuert. Das zonale Wachstum ist die wichtigste Ursache der Blasenentleerungsstörung und bedingt das BPS. In einer Reihe von klinischen Studien wurde die klinische Wirksamkeit von Finasterid bewiesen; es verkleinert das Prostatavolumen um etwa 1/5 (= Besserung der statischen

Komponente der benignen Prostataobstruktion). Die Symptome des unteren Harntrakts klingen signifikant ab, der maximale Harnfluss ( $Q_{max}$ ) nimmt ab, langfristig fällt die Rate eines akuten Harnverhalts und die Notwendigkeit einer operativen Desobstruktion geht zurück [11].

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Libido-Abnahme (5 %), Ejakulationsstörungen (1 %), erektile Dysfunktion (7 %) und Gynäkomastie (1 %) [11]. Dutasterid, ein Azasteroid, ist ein neuer 5-Alpha-Reductase-Hemmer zur Therapie des BPH-Syndroms. In Plazebo-kontrollierten Studien über zwei Jahre wurde bewiesen, dass das Prostatavolumen um etwa 26 % schrumpft [18]. Dutasterid hemmt die 5- $\alpha$ -Reductasen Typ 1 und Typ 2 in der Prostata (**Abb. 1**). Diese duale Hemmung der 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron-Bildung durch Dutasterid senkt dessen Serumspiegel bereits nach vier Wochen um > 90 % [7]. Demgegenüber vermag Finasterid den Serum-Dihydrotestosteron-Spiegel nur um 70 % zu senken, da durch das ungehemmte 5- $\alpha$ -Reductase-Isoenzym Typ 1 weiter Dihydrotestosteron gebildet werden kann (Escape-Phänomen) [5]. Die Wirkung auf beide 5- $\alpha$ -Reductasen korreliert mit einer deutlichen Abnahme der intraprostatatischen Dihydrotestosteron-Konzentration. Dutasterid wurde in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht.

### Wirksamkeit von Dutasterid

In einer Dosis von 0,5 mg/Tag Dutasterid fällt der zirkulierende 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron-Spiegel um > 90 % (**Tab. 1**). Die Einnahme von 40 mg/Tag über sieben Tage und von 5 mg/Tag über sechs Monate war noch gut verträglich. In der therapeutischen Dosierung von 0,5 mg/Tag wird die Substanz primär über den Stuhl, renal zu < 0,1 % ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 3 bis 5 Wochen, etwa 60 % Dutasterid sind bioverfügbar. Im Plasma wird Dutasterid zum großen Teil an Albumin gebunden. Nach dem Absetzen von 0,5 mg/Tag lässt sich die Substanz bis zu 4 Mo-

**Tab. 1. Serum-Dihydrotestosteron (DHT) nach 24 Wochen [nach 3]**

	Dutasterid 0,5 mg (n = 48)	Finasterid 5 mg (n = 45)
≥ 90 % DHT-Reduktion	41 (85,4 %)	1 (2,2 %)
≥ 70 % DHT-Reduktion	48 (100 %)	22 (49 %)

nate im Ejakulat nachweisen (Angaben des Herstellers).

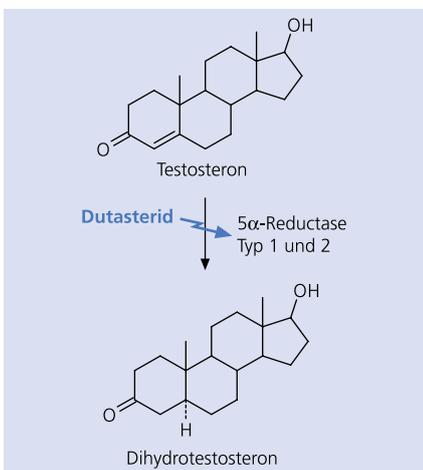
Klinisch wurde die Substanz in fünf Studien sorgfältig geprüft:

- In drei parallelen Phase-III-A-Studien wurden 4 325 Patienten mit BPS rekrutiert und bis zu 24 Monate behandelt [18].
- In einer Studie wurde Dutasterid 0,5 mg/Tag mit Finasterid 5 mg/Tag über ein Jahr verglichen [3].
- In einer Phase-III-B-Studie wurde geprüft, ob nach 24-wöchiger Gabe von 0,5 mg Dutasterid plus 0,4 mg Tamsulosin pro Tag der Alpha-1-Blocker ohne Gefahr der Verschlechterung abgesetzt werden kann [4].

Alle Patienten, die an den fünf Studien teilnahmen, waren über 50 Jahre, hatten Symptome des unteren Harntrakts mit einem Zählwert von > 12 Punkten (American Urology Association Symptom Index, AUA-SI), eine BPH > 30 ml im transrektalen Ultraschall und einen PSA-Wert zwischen 1,5 bis 10 ng/ml. Details zum Design wie ein Monat Plazebo-„Run-in“, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Abrecher sind bei Roehrborn et al. [18], Andriole et al. [3] und Barkin et al. [4] wiedergegeben.

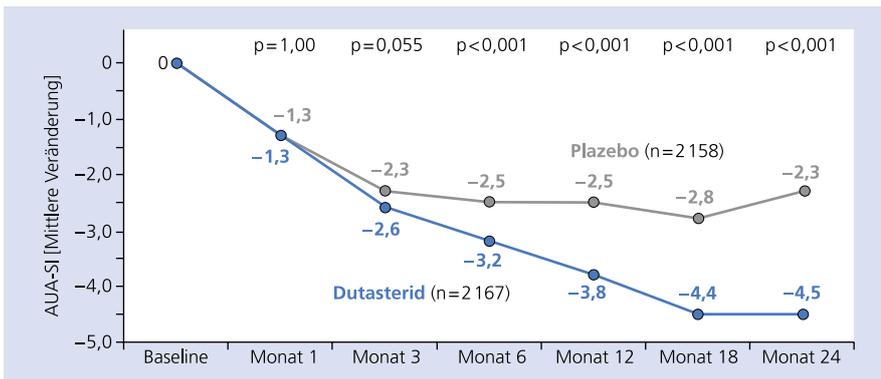
### Phase-III-A-Studien

0,5 mg Dutasterid pro Tag senkte den Serum-Dihydrotestosteron-Spiegel nach einem Monat bei 58 % der Behandelten bereits um ≥ 90 % und bei 85 % der Behandelten nach 12 Monaten. Nach zwei Jahren fiel der Dihydrotestosteron-Spiegel durchschnittlich um 90,2 %, während er im Plazebo-Arm um 9,6 % stieg. Testosteron im Serum hingegen nahm im Verum-Arm um 24,5 % zu versus 5,4 % im Plazebo-Arm. Die Symptome des unteren Harntrakts besserten sich in einer der drei Phase-III-A-Studien nach drei Monaten, in

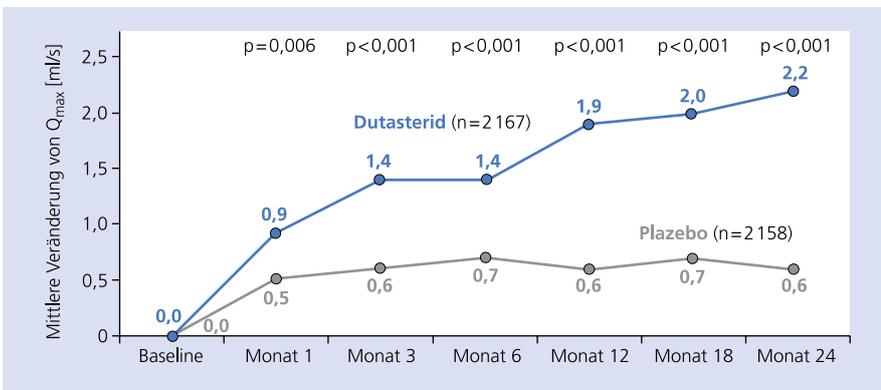


**Abb. 1. Wirkungsprinzip von Dutasterid, das 5- $\alpha$ -Reductase Typ 1 und 2 hemmt**

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



**Abb. 2. Besserung AUA-SI (American Urology Association Symptom Index) unter Dutasterid und Placebo. Nach sechsmonatiger Behandlung ist die Differenz signifikant [nach 18]**

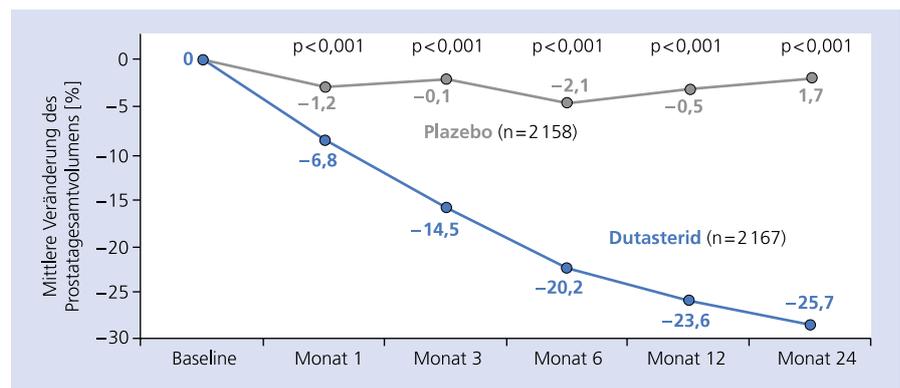


**Abb. 3. Zunahme des maximalen Harnflusses (Q<sub>max</sub>) unter Dutasterid und Placebo. Bereits nach einmonatiger Behandlung mit Dutasterid ist der Unterschied signifikant [nach 18].**

den beiden anderen nach sechs Monaten signifikant (**Abb. 2**). Die AUA-SI-Ausgangswerte waren in beiden Therapie-Armen vergleichbar: Placebo 17,1 Punkte versus 17,0 Punkte Dutasterid. Der maximale Harnfluss stieg im Placebo-Arm von 10,4 ml/s um 0,6, hingegen im Verum-Arm um 2,2 ml/s; bereits nach einem Monat war der Unterschied zugunsten des 4-Alpha-Reductase-Hemmers signifikant (**Abb. 3**). Diese Wirkung resultiert in einer Verkleinerung der gesamten Prostata. Bereits nach einem Monat reduzierte sich das Gesamtvolumen unter Dutasterid um 6,8 % (**Abb. 4**) und nach 24 Monaten um 25,7 %, während im Placebo-Arm ein Anstieg um 1,7 % gemessen wurde. Das Volumen der Transitionalzone (vide supra) stieg unter Placebo sogar um 12,4 %, fiel hingegen unter Dutasterid um 20,4 %.

Die Wirkung einer Behandlung auf den Patienten kann mit dem BPH-Impact-Index beschrieben werden, der

die Beeinträchtigung des Patienten durch seine Symptome des unteren Harntrakts oder das BPS in Zahlen von 0 bis 14 Punkten übersetzt [15]. Nach sechsmonatiger Therapie mit Dutasterid fühlt sich der Behandelte im Vergleich zu Placebo signifikant weniger gestört, das heißt, seine Lebensqualität steigt. Da PSA einen verlässlichen Surrogat-Marker für das Prostatavolumen darstellt [16], fällt der Serumspiegel des



**Abb. 4. Abnahme des Prostatavolumens unter Dutasterid und Placebo.**

PSA entsprechend der Prostatavolumen-Reduktion. Nach sechs Monaten fällt der Ausgangsspiegel um die Hälfte (**Abb. 5**). Daraus folgt, dass sich der reale PSA-Spiegel – zum Zweck des Screenings – aus der Verdopplung der unter Dutasterid-Therapie gemessenen Werte ergibt.

Der akute Harnverhalt ist für den Patienten mit BPH-Syndrom ein „traumatisches“ Erlebnis. In den Phase-III-A-Studien hatten 90 Patienten (4,2 %) im Placebo-Arm und 39 Patienten (1,8 %) im Verum-Arm einen akuten Harnverhalt. Das relative Risiko beträgt 0,43. Dem entspricht eine Verminderung des Risikos um 57 % durch Dutasterid. Entsprechendes gilt für die Notwendigkeit einer operativen Therapie des BPS trotz medikamentöser Therapie. Auch beträgt das relative Risiko zugunsten von Placebo 0,52, das heißt, das Risiko operiert werden zu müssen sinkt durch Dutasterid um 48 %.

#### Vergleich von Dutasterid und Finasterid

1630 Patienten erhielten 0,5 mg Dutasterid oder 5 mg Finasterid am Tag über ein Jahr. Numerisch war die Besserung des Q<sub>max</sub> und des IPSS nach Dutasterid größer, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

#### Phase-III-B-Studie SMART-1 (Symptom management after reducing therapy, n = 327)

Nach 30 Wochen gaben 77 % der Patienten an, die 24 Wochen Dutasterid plus Tamsulosin und für 12 weitere Wochen Dutasterid allein erhielten, dass

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sie sich besser oder unverändert fühlten (= primärer Studienendpunkt). Bei 93 % dieser Patienten hielt die Symptomenkontrolle bis zu 36 Wochen an. 91 % der Patienten mit Kombinationstherapie beantworteten dieselbe Frage nach 30 Wochen positiv. Von diesen wurde dieselbe Frage nach 36 Wochen von 96 % bejaht. 84 % der Patienten mit einem IPSS < 20 (= moderate Symptome der unteren Harnwege), die nach 24 Wochen nicht mit dem Alpha-1-Blocker weiterbehandelt wurden, empfanden keine Verschlechterung ihrer Symptome. Waren die Symptome des unteren Harntrakts hingegen zu Therapiebeginn ausgeprägt (IPSS ≥ 20), dann beklagten 42,5 % eine Verschlechterung ihrer Miktionsbeschwerden. Nach Absetzen des Alpha-1-Blockers in der 24. Woche resultierte eine temporäre Verschlechterung des IPSS (Gruppe Dutasterid/Tamsulosin 24 Wochen plus Dutasterid 12 Wochen) (Abb. 6). Eine Subgruppenanalyse machte deutlich, dass der Schweregrad des Ausgangs-IPSS maßgeblich war. Hieraus kann eventuell gefolgert werden, dass Patienten mit schweren Ausgangssymptomen von einer längeren Kombinationstherapie profitieren können.

### Sicherheit und Verträglichkeit von Dutasterid

In den drei Phase-III-A-Studien waren die meisten Nebenwirkungen leicht bis mäßig und klangen im Allgemeinen unter fortdauernder Therapie mit Dutasterid oder Placebo von selbst ab. Sexuelle Funktionsstörungen waren die häufigsten Nebenwirkungen (Tab. 2). Die überwiegende Mehrheit der Patienten berichtete nicht über unerwünschte Reaktionen: 89 % unter Dutasterid versus 94 % unter Placebo. Nur zu Beginn war die sexuelle Dysfunktion unter Dutasterid häufiger, nach sechs Monaten waren die Unterschiede statistisch nicht mehr signifikant.

In der vergleichenden Studie mit Dutasterid versus Finasterid hatten 7 % mit Dutasterid und 8 % mit Finasterid eine erektile Dysfunktion. Einen Rückgang der Libido beklagten 5 % versus 6 %.

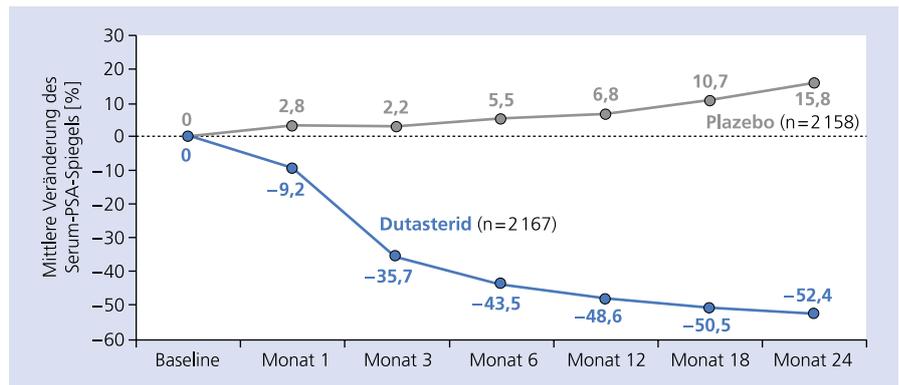


Abb. 5. Abfall des Serum-PSA-Spiegels unter Dutasterid

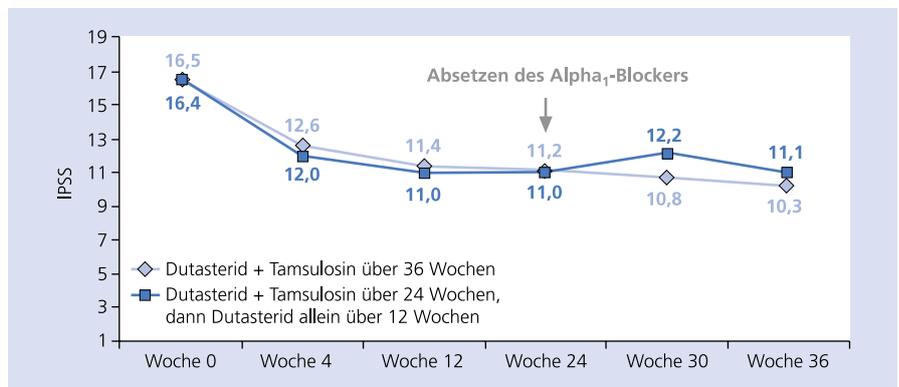


Abb. 6. Besserung des IPSS (Internationaler Prostata-Symptom-Score) mit Dutasterid plus Tamsulosin über 36 Wochen versus Dutasterid plus Tamsulosin über 24 Wochen plus Dutasterid allein über weitere 12 Wochen (IPSS = [nach 4])

Alle anderen unerwünschten Effekte traten bei etwa 1 % der Behandelten auf. Im direkten Vergleich unterscheidet sich die Verträglichkeit von Dutasterid damit nicht von der von Finasterid.

### Klinisch-chemische Daten

Typ-1-5- $\alpha$ -Reductase wird außer in der Prostata in der Leber und der Haut gefunden. Leberfunktionstests (alkalische Phosphatase, Alanin, Aminotransferase und Gesamt-Bilirubin) waren sowohl mit Dutasterid als auch mit Placebo in weniger als 1 % pathologisch erhöht. Auch im Direktvergleich zu Finasterid

bestanden bei den klinisch-chemischen Messergebnissen keine Unterschiede. Eine Erhöhung des Blutzuckers um mehr als 1,75 x oberer Normalwert wurde mit Dutasterid und Placebo zu je 3 % gefunden. In der vergleichenden Studie mit Dutasterid versus Finasterid wurde dieselbe Veränderung jeweils in weniger als 1 % der Fälle nachgewiesen.

### Dihydrotestosteron- und Testosteron-Spiegel

Da die Umwandlung von Testosteron in das 5- $\alpha$ -Reduktionsprodukt durch die 5-Alpha-Reductase-Hemmer inhibiert

Tab. 2. Medikamentös bedingte Nebenwirkungen mit Dutasterid versus Placebo [nach 3]

Studienmonate	Placebo (n = 2158) [%]				Dutasterid (n = 2167) [%]			
	0-6	7-12	13-18	19-24	0-6	7-12	13-18	19-24
Gynäkomastie	0,2	0,3	0,3	0,1	0,5	0,8	1,1	0,6
Erektile Dysfunktion	1,7	1,5	0,5	0,9	4,7	1,4	1,0	0,8
Libidoverlust	1,4	0,6	0,2	0,0	3,0	0,7	0,3	0,3
Ejakulationsstörungen	0,5	0,3	0,1	0,0	1,4	0,5	0,5	0,1

wird, fällt der Serum-Dihydrotestosteron-Spiegel und steigt der Testosteron-Spiegel. Unter Dutasterid fiel der Dihydrotestosteron-Spiegel im Median um 93,4 %, unter Plazebo hingegen kam es zu einem Anstieg um 4,6 %. Der Serum-Testosteron-Spiegel stieg im Median um 19 %, aber unter Plazebo lediglich um 1,4 %. Bei keinem der Patienten unter Dutasterid-Therapie wurde die obere Normgrenze der Testosteron-Konzentration im Serum überschritten.

### Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Dutasterid senkt die PSA-Konzentration im Serum um etwa 50 % – vergleichbar mit Finasterid. Der Quotient freies zu Gesamt-PSA ändert sich nicht. Dutasterid erniedrigt die Konzentration des Gesamt-PSA nach drei Monaten um etwa 40 % und nach 6, 12 und 24 Monaten um 50 %. Daher sollte nach der Dutasterid-Gabe – beginnend mit dem 6. Behandlungsmonat – ein neuer PSA-Basiswert niedergeschrieben werden, um möglicherweise Karzinom-bedingte PSA-Veränderungen zu erkennen. Der einzelne Gesamt-PSA-Wert muss lediglich mit 2 multipliziert werden, um den Bereich eines unbehandelten Patienten wiederzugeben. Demzufolge beeinträchtigt Dutasterid das Prostatakarzinom-Screening nicht.

### Dutasterid plus temporäre Alpha-Blocker-Gabe

Die häufigsten Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen Ejakulationsstörungen (Tab. 3). Aufgrund dieser Daten lässt sich feststellen, dass die Kombinationsbehandlung gut vertragen wurde. Darüber hinaus wurde die Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Knochendichte in der vergleichenden Studie zwischen Dutasterid und Finasterid überprüft. Im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigten sich keine klinisch signifikanten Veränderungen der Knochendichte, noch der Knochenstoffwechselfmarker. Außerdem wurde in den drei Phase-III-A-Studien geprüft, ob eine Arzneimittelinteraktion vorkommt. Dutasterid wird durch das Cytochrom-P450 Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. In den drei großen Phase-III-Stu-

Tab. 3. Häufigste unerwünschte Ereignisse mit Dutasterid plus Tamsulosin über 36 Wochen (DT 36) und mit Dutasterid plus Tamsulosin über 24 Wochen, dann Dutasterid über 12 Wochen allein (DT24 + D12): Keine signifikanten Unterschiede

	DT 36 (n = 164) [%]	DT 24 + D12 (n = 163) [%]
<b>Unerwünschte Ereignisse bis zur 24. Woche (≤ 5 % in beiden Behandlungsgruppen)</b>		
Ejakulationsstörungen	7	7
Verminderte Libido	4	6
Impotenz	5	2
Unwohlsein und Müdigkeit	6	2
<b>Unerwünschte Ereignisse 24. bis 36. Woche (≤ 2 % in beiden Behandlungsgruppen)</b>		
Dysurie	2	2
Häufiges Wasserlassen	1	2
Harnwegsinfekte		2
Ejakulationsstörungen	1	2
Muskelschmerzen	2	2
Virusinfektion	2	2

Tab. 4. Kostenvergleich der „prostatotropen“ chemisch definierten Medikamente (Packungsgröße N1)

Substanzgruppe	INN (Handelsname® – Beispiel)	Kosten/Tag [€]
Alpha-1-Blocker	Alfuzosin (Uroxatral uno 10 mg)	1,32
	Doxazosin (Cardular Uro pp 4 mg)	0,99
	Terazosin (Flotrin Uro 5 mg)	1,13
	Tamsulosin (Alna 0,4 mg)	1,02
5- $\alpha$ -Reductase-Hemmer	Finasterid (Proscar 5 mg)	1,99
	Dutasterid (Avodart 0,5 mg)	1,82

dien zeigte sich bei den unerwünschten Wirkungen, wenn gleichzeitig Agenzien gegeben wurden, die dieses Isoenzym hemmen – wie Diltiazem oder Erythromycin – kein Unterschied zwischen Dutasterid und Plazebo.

Die Kosten im Vergleich zeigt **Tabelle 4**.

### Schlussfolgerung

Die fünf klinischen Studien, die etwa 6000 Patienten mit BPS einschlossen, machen deutlich, dass Dutasterid in einer täglichen Gabe über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren sehr gut vertragen wird. Die Verträglichkeit ist vergleichbar einem Plazebo mit Ausnahme einer leicht erhöhten Inzidenz von erektiler Dysfunktion und Libidoabnahme. Signifikante klinisch-chemische Veränderungen wurde genauso wenig gesehen wie signifikante Effekte auf die Knochendichte. In Kombination mit einem

Alpha-1-Blocker zeigten sich keine klinisch signifikanten Wechselwirkung.

### Literatur

1. Altwein JE, Aumüller G, Berges R, et al. Leitlinie der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-Syndroms. Urologe A 1999;38: 529–36.
2. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, et al. The progression of BPH: Examining the evidence and determining the risk. Eur Urol 2001;39:390–9.
3. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5- $\alpha$  reductase inhibitor dutasteride in the treatment of BPH. Eur Urol 2003;44: 82–8.
4. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al.  $\alpha$ -Blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5- $\alpha$  reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003;44:461–6.
5. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosteron and the concept of 5- $\alpha$  reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2000;37:367–80.
6. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of  $\beta$ -sitosterol in patients with BPH. Lancet 1995;345:1529–32.
7. Clark R, Hermann D, Gabriel H, et al. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT)

- by G198745, a novel dual 5- $\alpha$  reductase inhibitor. *J Urol* 1999;161:268.
8. Debruyne FM, van der Poel HG. Clinical experience in Europe with uroselective  $\alpha$ -1 antagonists. *Eur Urol* 1999;36(suppl 1): 54–8.
  9. Djavan B, Marberger M. A metaanalysis on the efficacy and tolerability of  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists in patients with LUTS suggestive of BPH obstruction. *Eur Urol* 1999;36: 1–13.
  10. Garraway WM, Russell EB, Lee RJ, et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract* 1993;43:318–21.
  11. Gormley G. The effect of finasteride in men with BPH. *J Urol* 2002;167:557–63.
  12. Larson TR. Current treatment options for BPH and their impact on sexual function. *Urology* 2003;61:692–8.
  13. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: The Health Professionals Follow-up Study. *J Urol* 1999;162:376–82.
  14. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, et al. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000;163:107–13.
  15. Roehrborn CG. Treatment outcomes and their interpretation in BPH. In: Kirby R, et al. (Hrsg.) *Textbook of BPH*. Oxford: ISIS Medical Media, 1996:473–506.
  16. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. Serum PSA is a reliable surrogate for prostate volume. *Urology* 1999;53:581–9.
  17. Roehrborn CG, McConnel J, Bonilla J, et al. Serum PSA is a strong predictor of future prostate growth in men with BPH. *J Urol* 2000;163:13–20.
  18. Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- $\alpha$  reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with BPH. *Urology* 2002;60:434–41.

## AMT – Bücherforum

### Innere Medizin

**Von Meinhard Classen, Volker Diehl und Kurt Kochsiek. 5., überarb. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München 2003. XXIII, 2 147 Seiten, 1034 Abbildungen. Geb. € 99,95.**

Manch einer fühlt sich bei der ersten Begegnung mit einem Lehrbuch der Inneren Medizin an eine Grammatikstunde in der Schule erinnert. Genau, man kann bei dieser Begegnung nämlich eine aktive von einer passiven Form unterscheiden. Zu Beginn steht meist die passive, die Leideform. In dieser leidet man und wird von der Fülle dieses Fachgebiets erschlagen. So mancher stellt sich hierbei die Frage nach dem wozu und danach, wie er das alles lernen oder wissen soll. Die Frage nach dem „wozu Innere?“ ist schnell geklärt, denn man selbst wird nicht nur erschlagen, sondern kann – bei Bedarf – mit solch einem umfangreichen Lehrbuch auch sehr leicht jemand anderen erschlagen. So viel zur aktiven Komponente. Überwindet man diese sich aufdrängenden Gedanken bei der ersten Begegnung, so wird man in der Inneren Medizin schnell die Königsdisziplin der Medizin erkennen, die die Grundlage ärztlichen Handelns in allen medizinischen Fachbereichen bildet. Die

Frage nach dem wozu steht somit nicht wirklich zur Debatte, ganz im Gegensatz zur Frage nach dem wie.

Antwort auf diese Frage bietet „Innere Medizin“ von Classen, Diehl und Kochsiek, ein Buch, das in erster Linie durch seinen systematischen Aufbau überzeugt, der in der neu erschienenen fünften Auflage durch die verschiedenfarbige Gestaltung einzelner Bereiche noch deutlicher zur Geltung kommt. Jedes der insgesamt 26 Kapitel ist durch eine eigene Farbe gekennzeichnet, sowohl im Inhaltsverzeichnis als auch am Seitenrand, was bei der Suche ein schnelles Auffinden ermöglicht. Die Kapitel erstrecken sich von der internistischen Untersuchung, Diagnostik und Therapie über Gefäßkrankheiten, Lungen- und Atemwegserkrankungen und Hämatologie bis hin zur Intensiv- und Arbeitsmedizin. Neu hinzugekommen ist ein Kapitel über Onkologie.

In den einzelnen Kapiteln, in denen jeweils Symptome, Diagnostik und Therapie der vorgestellten Krankheitsbilder besprochen werden, sind diese Punkte immer in den gleichen Farben gehalten, sodass eine schnelle Orientierung möglich ist. Zusammenfassungen am Ende des Kapitels geben noch einmal Überblick über die wichtigsten Sachverhalte. Äußerst hilfreich sind auch zahlreiche Tabellen, die Differentialdiagnosen sowie Maßnahmen

zu deren Ausschluss, Therapieschemata, Komplikationen sowie deren Häufigkeit und Schemata zur Klassifizierung bestimmter Krankheitsbilder aufzeigen. Fallbeispiele aus der Praxis, welche die klinische Relevanz des dargestellten Themengebiets veranschaulichen, finden sich über das ganze Buch verstreut und sind der Vorstellung einzelner Krankheitsbilder jeweils exemplarisch vorangestellt. Zur Überprüfung, aber auch zur Vertiefung des Gelernten oder zur Vorbereitung auf die mündliche Prüfung dienen die Praxisfragen, die vorwiegend fallorientiert und praxisbezogen gestellt und am Ende der Kapitel zu finden sind. Hier finden sich zusätzlich Angaben über weiterführende Literatur, Internetadressen und Keywords.

„Innere Medizin“ präsentiert die gesamte Fülle an Informationen dieses Fachgebiets übersichtlich, kurz und anschaulich und dennoch ohne den Verzicht auf wichtige Details. Studenten finden in diesem Werk zugleich ein Kurz- und ein ausführliches Lehrbuch mit hervorragender didaktischer Gestaltung. Ärzte in der Weiterbildung oder Fachärzte finden ein detailliertes, umfassendes Nachschlagewerk, das jederzeit zur Vertiefung oder zur Auffrischung des Wissens herangezogen werden kann.

*Christina Breitbach,  
Wankheim*

# Laronidase

## Rekombinantes humanes Enzym zur Behandlung von Mucopolysaccharidosen

Bertram F. Pontz, München

Für die etwa 40 verschiedenen lysosomalen Speichererkrankungen gibt es bisher keine kausale Behandlungsmöglichkeit, wenn man von der Knochenmarktransplantation in jungem Alter absieht. Die Behandlung dieser zum Teil sehr schwer geistig und körperlich behinderten Patienten ist symptomatisch. Bei vielen Patienten ist durch die Ablagerung nicht abbaufähiger Makromoleküle die Funktion verschiedenster Organe beeinträchtigt, die Lebensqualität vermindert und die Lebenserwartung verkürzt.

Bei der Mucopolysaccharidose I gibt es zwei extreme Varianten, die schwere Form MPS I Hurler und die leichtere Form ohne zerebrale Beeinträchtigung MPS I Scheie. Dazwischen ist die klinische Bandbreite groß. Bei allen Formen ist das lysosomale Enzym Alpha-Iduronidase defekt. Dieses Enzym wurde mit rekombinanter DNS-Technologie zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit MPS I hergestellt. Das in regelmäßigen Abständen intravenös zugeführte Enzym wird vermutlich über Rezeptoren in die Lysosomen der Zellen aufgenommen. Die intrazellulär abgelagerten, nicht abbaufähigen Mucopolysaccharide werden hydrolytisch gespalten und eine weitere Ablagerung von Mucopolysacchariden verhindert. Entsprechend ist die vermehrte Ausscheidung von Glykosaminoglykanen rückläufig, die erheblich vergrößerten Organe Leber und Milz verkleinern sich und die Beweglichkeit der kontrakten Gelenke bessert sich. Damit steigt die Lebensqualität der Betroffenen beträchtlich. Leider ist mit einer Besserung der geistigen Behinderung nicht zu rechnen.

*Arzneimitteltherapie 2004;22:168-9.*

Den etwa 40 verschiedenen genetisch vererblichen lysosomalen Speichererkrankungen gemeinsam ist je ein defektes lysosomales Enzym, eine spezifische *Hydrolase*, die einen Schritt im Abbau komplex aufgebauter Moleküle wie der Proteoglykane, der Glykoproteine oder der glykosylierten Lipide in den Lysosomen der Zellen hemmt.

Dies führt zur Akkumulation dadurch nicht mehr abbaufähiger Makromoleküle in den Lysosomen, zur Beeinträchtigung der Zellfunktion, zum Zelluntergang, damit zur Funktionseinschränkung entsprechender Organe, zum Organversagen und schließlich zum Tod des Individuums.

Unter diesen Speichererkrankungen sind die *Mucopolysaccharidosen* eine relativ homogene Gruppe. Von diesen wiederum ist die Mucopolysaccharidose I (MPS I) die häufigste mit etwa 1 : 50 000 Neugeborenen. Bei diesen Pa-

tienten ist die Alpha-Iduronidase defekt, ein Enzym, das die für die Abspaltung der *Iduronsäure* beim Mucopolysaccharid *Chondroitinsulfat* erforderlich ist. Der weitere Abbau von Chondroitinsulfat ist dadurch erheblich gestört. Es kommt zur Ablagerung von Chondroitinsulfat in verschiedensten Organen wie Leber, Milz, ZNS, Skelettsystem, Haut, Gelenken und Herz. Entsprechend weisen die Patienten vergrößerte Organe auf (Leber, Milz), das Knochengewebe zeigt typische radiologische Veränderungen im Sinne der *Dysostosis multiplex*. Die Ablagerung im lymphatischen Gewebe erklärt die erhöhte Infektanfälligkeit, die ZNS-Beteiligung die mentale Retardierung der Patienten. Der genetische Defekt konnte auf dem Chromosom 14p16.3 lokalisiert werden. Die Erkrankung wird *autosomal rezessiv* vererbt. Die Lebenserwartung ist stark verkürzt. Eine klinisch leichte

Variante (M. Scheie) ist ohne ZNS-Beteiligung. Dazwischen gibt es eine breite klinische Heterogenität.

Eine frühe Knochenmarktransplantation ist erfolgreich, ansonsten ist die Behandlung symptomatisch.

### Laronidase

#### Wirkungsmechanismus

In klinischen Studien wurden die Wirkungen des Enzympräparats Laronidase (Aldurazyme<sup>®</sup>) auf die typischen klinischen Symptome der Mucopolysaccharidose Typ I untersucht. Wegen der hohen relativen Molekülmasse des

---

*Prof. Dr. Dr. Bertram F. Pontz, Ltd. Oberarzt der Kinderklinik, Leiter der Stoffwechselambulanz mit Schwerpunkt angeborene Bindegewebs- und Skelett- sowie lysosomale Speichererkrankungen, Stoffwechselzentrum und klinische Genetik, Kinderklinik der Technischen Universität, Kölner Platz 1, 80804 München*

Präparats (etwa 83 kD, 628 Aminosäurenreste) kann es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Entsprechend gibt es keine Hinweise für eine Beeinflussung der neurologischen Symptomatik. Die biochemische Wirkung zeigt sich in einer raschen Verminderung der Glykosaminoglykan-Ausscheidung im Urin, ferner im Rückgang der Hepatosplenomegalie. Klinisch verbesserten sich Herz- (NYHA-Klassifikation, Echokardiographie) und Lungenfunktion (FVC, Reduktion der Apnoe), die Gehstrecke (6-Minuten-Gehtest), das Längenwachstum sowie die Beweglichkeit der Gelenke. Damit wurde die Lebensqualität der Patienten und damit auch die ihrer Familien bedeutend gesteigert. Zu berücksichtigen ist dabei, dass schon kleine körperliche Fortschritte im Alltag der schwer beeinträchtigten Patienten oft als große Verbesserungen zu werten sind.

#### Pharmakokinetik

Nach einer Infusionsdauer von vier Stunden und einer Dosis von 100 E/kg Körpergewicht wurden pharmakokinetische Eigenschaften in der 1., 12. und 26. Behandlungswoche ermittelt.  $C_{\max}$  stieg im Lauf der Behandlung. Das Verteilungsvolumen nahm ab. Dies ist möglicherweise im Zusammenhang mit der Bildung von Antikörpern zu sehen oder/und auf eine Verminderung des Lebervolumens zurückzuführen.

Laronidase ist ein Protein, es wird vermutlich über Peptidhydrolyse abgebaut. Es ist daher nicht damit zu rechnen, dass sich die Pharmakokinetik bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung signifikant ändert. Ebenso ist davon auszugehen, dass der renalen Elimination von Laronidase allenfalls eine untergeordnete Rolle zuzumessen ist.

#### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Laronidase 100 E/kg Körpergewicht wird verdünnt als Infusion (in 0,9 % Kochsalzlösung) einmal wöchentlich verabreicht. Die Infusionsrate soll anfänglich 2 E/kg/h betragen und kann alle 15 Minuten in Einzelschritten auf eine Maximaldosis von 43 E/kg/h gesteigert

werden, wenn der Patient dies verträgt. Die Gesamtdosis sollte in etwa drei bis vier Stunden verabreicht werden.

Für Kinder < 5 Jahre und Erwachsene > 65 Jahre kann derzeit kein Dosierungsschema empfohlen werden, da Sicherheit und Wirksamkeit des Präparats bei dieser Patientengruppe nicht ermittelt wurden. Ebenfalls nicht ermittelt wurden Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, daher gibt es auch bei diesen Patienten keine Angaben zu einem Dosierungsschema.

Zur *Dauer* der Behandlung fehlen noch Erfahrungen. Es ist wahrscheinlich, dass die Behandlung lebenslang durchzuführen ist. Über eine mögliche geringere Erhaltungsdosis liegen keine Daten vor.

#### Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, wie beispielsweise anaphylaktische Reaktionen gegen das Enzym oder einen der Hilfsstoffe, sind Gegenanzeigen für eine Behandlung.

#### Nebenwirkungen

Bei etwa 1/3 der Patienten traten infusionsbedingte Reaktionen auf. Die Zahl dieser Reaktionen nahm im Lauf der Zeit ab. Meistens handelte es sich um Hitzegefühl (Flush) und Kopfschmerzen, aber auch Arthropathien, Arthralgien, abdominale Schmerzen, Rückenschmerzen oder Exantheme wurden beobachtet. Fast alle Patienten in der klinischen Phase-III-Studie entwickelten IgG-Antikörper gegen Laronidase. Es ist daher damit zu rechnen, dass es bei der Mehrzahl der Fälle zu einer Serokonversion kommt. Bei drei der seropositiven Patienten war eine geringfügige, neutralisierende inhibierende In-vitro-Aktivität zu verzeichnen, die jedoch keinen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit zu haben schien. Bei zwei Patienten waren nach zwölf Monaten Behandlung keine Antikörper mehr nachzuweisen.

#### Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden mit dem Arzneimittel nicht durchgeführt. Aufgrund der beschriebenen hydrolytischen

Biotransformation sind Cytochrom-P450-vermittelte Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Laronidase sollte nicht gleichzeitig mit *Chloroquin* oder *Procain* angewendet werden, da ein mögliches Risiko einer Interferenz mit der intrazellulären Aufnahme des Enzyms besteht.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Mit Laronidase behandelte Patienten können die unter den Nebenwirkungen aufgelisteten Reaktionen entwickeln. Diese Reaktionen können schwer sein. Die Patienten müssen daher während der Infusion engmaschig überwacht werden. Es ist damit zu rechnen, dass fast alle Patienten innerhalb von wenigen Monaten Antikörper entwickeln. Infusionsbedingte Reaktionen sind mit einer Verringerung der Infusionsrate und der Vorbehandlung der Patienten mit Antihistaminika und/oder Antipyretika (z. B. Paracetamol oder Ibuprofen) zu behandeln. Im Fall einer einzelnen, schweren infusionsbedingten Reaktion ist die Infusion abzubrechen, bis die Symptome verschwunden sind. Die Infusion kann dann mit einer verminderten Infusionsrate (1/2 bis 1/4 der empfohlenen Rate) wieder aufgenommen werden. Treten schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auf, ist Laronidase ebenfalls sofort abzusetzen und eine angemessene medizinische Therapie unter Berücksichtigung des aktuellen medizinischen Standards für eine Notfallbehandlung einzuleiten.

#### Schwangerschaft, Stillzeit

Hierzu liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung schließen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Wenn es nicht eindeutig erforderlich ist, sollte Laronidase während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

# Akute und chronische Pankreatitis

## Schmerz-, Substitutions- oder spezifische Therapie

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Die Basistherapie bei der akuten Pankreatitis – ödematös oder nekrotisierend – ist die Volumensubstitution und die Schmerztherapie. Bei Nachweis von Nekrosen sollte immer eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Außerdem empfiehlt sich ein früher enteraler Kostaufbau.**

**Die chronische Pankreatitis ist charakterisiert durch abdominelle Schmerzen und den Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Ziel der medikamentösen Therapie ist deshalb effektive Schmerzkontrolle und Behandlung der exokrinen Insuffizienz und der diabetischen Stoffwechsellage.**

*Arzneimitteltherapie 2004;22:170-3.*

### Akute Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis wird zwischen zwei Verlaufsformen unterschieden, der *milden ödematösen* und der *schweren nekrotisierenden* Form. Häufigster Auslöser ist der Alkoholabusus, gefolgt von inkarzierten Gallengangsteinen im Bereich der Papilla Vateri. Seltener Ursachen sind die Hyperlipoproteinämie, insbesondere die Hypertriglyceridämie, die Hyperkalzämie, Arzneimittel und iatrogene Ursachen.

Die Aufklärung der Pathogenese der akuten Pankreatitis hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Doch die verschiedenen Ansätze für eine Pankreas-spezifische Therapie, zum Beispiel durch Hemmung der Proteasen, erwiesen sich bisher als nicht erfolgreich. Wahrscheinlich kommt dieser therapeutische Ansatz zeitlich zu spät.

### Ödematöse Pankreatitis

Die Therapie der ödematösen Pankreatitis besteht im Wesentlichen in oraler Nahrungskarenz, der parenteralen Volumen-, Glucose- und Elektrolytzufuhr und einer adäquaten Schmerzbehandlung. Darüber hinaus empfiehlt sich eine Kreislaufüberwachung, die Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr und des oft erheblichen Flüssigkeitsverlusts durch

das Pankreasödem und in das Retroperitoneum, die Kontrolle des Blutzuckers, der Nieren- und Lungenfunktion. Ein wichtiger Parameter für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist neben modernen bildgebenden Verfahren das C-reaktive Protein (CRP).

### Nekrotisierende Pankreatitis

Die Behandlung der schweren nekrotisierenden akuten Pankreatitis ist eine interdisziplinäre Herausforderung, sie erfordert die Zusammenarbeit von Chirurgen und Intensivmedizinern. Die Initialtherapie besteht in einer Substitution des oft sehr ausgeprägten Volumenmangels. Dieser ist sowohl durch die verminderte Zufuhr als auch durch die Sequestration in die Bauchhöhle und das Retroperitoneum bedingt. Die erforderliche Menge kann mehr als 10 Liter täglich betragen. Die adäquate Flüssigkeitssubstitution verbessert die Organperfusion und kann deshalb der Entstehung oder Ausdehnung von Nekrosen entgegenwirken. Ob Plasmaexpander oder gar therapeutische Hämodilution sinnvoll sind, wird kontrovers beurteilt.

### Verbesserung der Prognose

Seit vielen Jahren wird nach Medikamenten gesucht, die eine kausale und prognoseverbessernde Wirkung bei Pa-

tienten mit akuter Pankreatitis zeigen. Dabei hat sich das Konzept der Proteasen-Inhibition als nicht erfolgreich erwiesen. Auch bei Somatostatin sind die Daten in der Literatur zur Wirkung auf den Verlauf der Pankreatitis kontrovers. Große Hoffnungen galten dem Prinzip, PAF (platelet activating factor) zu hemmen. PAF soll pathogenetisch relevante Schlüsselmediatoren bei der akuten Pankreatitis verstärken. Erste positive Daten mit solchen Substanzen konnten jedoch in größeren Studien nicht bestätigt werden. Somit existiert bis heute keine spezifische Pharmakotherapie der akuten Pankreatitis.

Bei Nachweis von Organnekrosen im Kontrast-CT muss mit einem schweren komplikationsträchtigen Verlauf gerechnet werden, insbesondere dann, wenn sich die Nekrosen bakteriell infizieren, was die Prognose wesentlich verschlechtert. Die bakterielle Besiedlung erfolgt jedoch nicht sofort, sondern im Verlauf von 1 bis 3 Wochen. Aufgrund des Erregerspektrums scheinen die Bakterien aus dem Kolon zu

*Dr. med. Peter Stiefelhagen, DRK-Krankenhaus Westerwald, 57627 Hachenburg, E-Mail: PDrstiefel@aol.com*

stammen, wobei sie entweder direkt aus dem Querkolon in das Pankreas einwandern oder aber über den Lymphweg ins Pankreas gelangen. Entsprechend dem Ergebnis einer Metaanalyse kann durch eine prophylaktische Antibiotikagabe bei nekrotisierender Pankreatitis der Verlauf der Erkrankung und somit die Prognose günstig beeinflusst werden. Empfehlenswert sind Imipenem (3 x 500 mg täglich) oder die Kombination von Ofloxacin (3 x 200 mg täglich) plus Metronidazol (3 x 500 mg täglich) und zwar über insgesamt 14 Tage.

In jüngster Zeit wird diskutiert, ob eine solche prophylaktische Antibiotikagabe die Entstehung von Pilzinfektionen begünstigen könnte und deshalb bei Nachweis einer Nekrose nicht generell eine antibiotische Behandlung empfohlen werden sollte.

### Schmerztherapie

Zur Schmerztherapie empfiehlt sich eine individuell angepasste Monotherapie, zum Beispiel mit Metamizol, Tramadol oder Buprenorphin. Auch wenn eine Dauerinfusion mit Procain weit verbreitet ist, so ist die intravenöse Applikation von Buprenorphin einer solchen Procain-Therapie bei der schmerzlindernden Wirkung überlegen. Bei nicht ausreichender Wirkung einer Monotherapie müssen verschiedene Analgetika kombiniert werden und zwar peripher wirksame mit zentral wirksamen (z. B. Metamizol plus Tramadol). Die perkutane Applikation eines Opioids, zum Beispiel Fentanyl, hat den Vorteil gleich bleibender Wirkspiegel. Bei Therapieversagen kommt auch die Gabe von Bupivacain über einen Periduralkatheter in Betracht. Die Gabe von Enzympräparaten im Rahmen der akuten Pankreatitis zur Schmerztherapie hat keine Wirkung.

### Ernährung

Zur Ernährung bei akuter Pankreatitis hat in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden. So empfiehlt sich heute eine frühe enterale Ernährung über eine Jejunalsonde, da eine

enterale Ernährung möglicherweise der sekundären Nekroseninfektion vorbeugt und somit das Sepsisrisiko reduziert. Auch das Risiko eines paralytischen Ileus wird günstig beeinflusst. Somit empfiehlt sich heute bei der milden oder mäßig schweren Form der akuten Pankreatitis bereits ab dem 3. Tag mit dem Kostaufbau zu beginnen. Bei der schweren Form sollte ab Tag 3 eine kontinuierliche enterale Ernährung mit einer Elementardiät erfolgen, und zwar über eine Ernährungssonde, die distal des Treitz'schen Bandes im Jejunum platziert ist. Die zusätzliche Anreicherung der parenteralen Ernährung mit Glutamin könnte von Vorteil sein.

### Biliäre Pankreatitis

Bei einer biliären Pankreatitis besteht die dringende Indikation für eine ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie) zum Nachweis von Gallengangssteinen mit möglicher Entfernung über eine Papillotomie. Die elektive Cholezystektomie sollte dann im Intervall erfolgen. Auch die Therapie eines Pankreasabszesses als Spätfolge einer akuten Pankreatitis sollte primär bis zur vollständigen Demarkierung konservativ antibiotisch erfolgen. Erst dann stellt sich die Frage, ob der Abszess durch interventionelle Drainage oder operativ saniert werden sollte.

### Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist eine fortschreitende entzündliche Erkrankung des Pankreas, die durch irreversible morphologische Organveränderungen charakterisiert ist, was zu rekurrenten oder andauernden abdomi-

nellen Schmerzen und schließlich zur exokrinen und später auch endokrinen Funktionsseinschränkung führt.

Häufigste Ursache ist exzessiver Alkoholabusus über mehrere Jahre. Deshalb kommt der psychosozialen Betreuung der Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Alkoholproblems eine wichtige Bedeutung zu. Absolute Alkoholkarenz ist die Grundlage jeglicher Therapie. Eine spezielle Diät für Patienten mit chronischer Pankreatitis gibt es nicht (Tab. 1). Prinzipiell empfiehlt sich jedoch, zunächst eine fettarme Diät mit 5 bis 7 über den Tag verteilten kleineren Mahlzeiten einzuhalten. In der Regel sollte der Fettanteil der Ernährung zwischen 60 und 100 g/Tag liegen. Außerdem sollte der Eiweißanteil der Nahrung erhöht werden. Auch kann bei längerer Krankheitsdauer mit Malabsorption die parenterale intramuskuläre Gabe von fettlöslichen Vitaminen notwendig werden.

Die medikamentöse Schmerztherapie bei chronischer Pankreatitis sollte sich an den Empfehlungen der WHO für die Behandlung anhaltender Schmerzen bei chronischen Erkrankungen orientieren (Tab. 2). Kann durch Analgetika keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden oder besteht die Gefahr der Opiatabhängigkeit, so sollte eine operative oder interventionelle Therapie diskutiert werden.

Eine Indikation zur Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen bei chronischer Pankreatitis besteht bei folgenden Befunden:

- Steatorrhö über 15 g/Tag
- Gewichtsverlust
- Diarrhöen
- Starker Meteorismus
- Dyspeptische Beschwerden
- als Therapieversuch bei Schmerzen

Tab. 1. Ernährungsplan bei chronischer Pankreatitis

- Lebenslange Alkoholkarenz
- Ausreichende Kalorienzufuhr (= 2 500–3 000 kcal) in 5 bis 7 kleineren Mahlzeiten pro Tag (bei 70 kg Körpergewicht 2 900 kcal pro Tag)
- Kohlenhydrate: 300–400 g (= 1 200–1 600 kcal), Eiweiß: > 130 g (= ca. 520 kcal), Fette: 60–100 g (= 540–900 kcal)
- Bei anhaltender Steatorrhö trotz ausreichender Enzymsubstitution und weiterhin anhaltendem Gewichtsverlust: Stufenweises Ersetzen der Nahrungsfette um täglich 10 bis 20 g durch mittelkettige Triglyceride (z. B. MCT Ceres Fette) bis 30–50 g pro Tag (= 270–450 kcal)

**Tab. 2. Therapie der abdominalen Schmerzen bei chronischer Pankreatitis nach dem Stufenschema der WHO zur Behandlung von anhaltenden Schmerzen bei chronischen Erkrankungen**

Stufe 1	Allgemeinmaßnahmen Ausschaltung der Noxe, spezielle Therapie bei Alkoholkranken, Diätempfehlungen (kleine Mahlzeiten)
Stufe 2a	Peripher wirkendes Analgetikum (z. B. Paracetamol 500 mg alle 4–6 h, Metamizol 500–1000 mg alle 4–6 h)
Stufe 2b	Peripher und schwach zentral wirkendes Analgetikum (Stufe 2a und Tramadol 20 mg alle 3–4 h)
Stufe 2c	Peripher wirkendes Analgetikum und Psychopharmakon (Stufe 2a und Neuroleptikum, z. B. Levomepromazin 10–20 mg alle 8 h; Stufe 2a und Antidepressivum, z. B. Clomipramin 25 mg alle 8 h)
Stufe 3	Wirksame Opioide, fakultativ ergänzt durch Stufe 2a (z. B. Buprenorphin 0,4 mg alle 6 h, bis 5 mg täglich)
Stufe 4	Operation bei Gefahr der Opiatabhängigkeit oder Versagen der medikamentösen Therapie

Da das gesunde Pankreas einen Überschuss an Verdauungsenzymen sezerniert, tritt eine Malabsorption erst dann auf, wenn die sezernierten Verdauungsenzyme unter 10 % der normalen Enzymsekretion abfallen. Der Therapieerfolg wird gemessen an einem Sistieren des Gewichtsverlusts oder an einer Gewichtszunahme, an einer Reduktion des Stuhlfettgehalts auf weniger als 7 g/Tag sowie einer Besserung der Diarrhöen und der zuvor beklagten Beschwerden wie Dyspepsie und Meteorismus.

Die heute zur Verfügung stehenden Enzympräparate enthalten Pankreatin, einen pulverisierter Extrakt aus Schweinepankreas. Dieser Extrakt enthält die Pankreasenzyme Lipase,  $\alpha$ -Amylase, Trypsin und Chymotrypsin. Die Präparate liegen als Kapseln, Dragees, Granulat, Filmtabletten oder säuregeschützte Mikropellets vor. Die Einnahme der Enzyme sollte kurz vor oder während der Mahlzeit erfolgen. Bei einer Enzymsubstitution muss sichergestellt werden, dass eine ausreichende Menge an Enzymen an den Wirkort im Duodenum gelangt. Für eine ausreichende Verdauung der Nahrung müssen mindestens 5 bis 10 % der normalen Pankreasenzymsekretion in das Duodenum gelangen. Die kleinste notwendige Menge an Enzymen sind 30 000 I.E. Lipase und 10 000 I.E. Trypsin innerhalb von 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Das Erreichen dieser Zieldosis ist allerdings ein Problem, da die Pankreasenzyme sehr säureanfällig sind und durch die Magensäure schnell abge-

baut werden können. Deshalb wurden säuregeschützte Enzympräparate entwickelt, die erst bei einem höheren pH-Wert die Enzyme freisetzen. Beim Einsatz einer solchen Substanz müssen jedoch auch einige Voraussetzungen erfüllt sein; denn im Rahmen der chronischen Pankreatitis kommt es auch zu einer reduzierten Bicarbonat-Konzentration im Pankreassaft, was wiederum zu einem abnormal niedrigen duodenalen pH-Wert nach Nahrungsaufnahme führt. Damit die Enzyme freigesetzt werden können, muss deshalb eine ausreichende Bicarbonat-Sekretionsleistung des Pankreas gegeben sein, so dass der Nahrungsbrei im Duodenum auf einen pH-Wert über 5,5 alkalisiert werden kann. Außerdem muss der gastrale pH-Wert unter 5 liegen, damit es zu keiner vorzeitigen Freisetzung der Enzyme im Magen kommt.

Bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis finden sich nicht selten Veränderungen beim Transport des Speisebreis, und zwar sowohl Passageverzögerungen als auch beschleunigte Magen-Darm-Passagen. Dies kann entweder zu einer zu frühen Auflösung der Enzyme im Magen oder zu einer zu späten Auflösung in den weiter distalen Darmabschnitten führen. Ein asynchroner Transport von Enzymen und Speisebrei kann auch bei Verwendung von einer zu großen Partikelgröße der Enzyme vorliegen. Um all diese Probleme zu umgehen, wurden säureresistente Mikrosphärenpräparate entwickelt, die als Mikropellets oder Mikrotablet-

ten angeboten werden. Die Überlegenheit solcher Präparate konnte in klinischen Studien dokumentiert werden. Als günstigste Mikrosphärengröße für die Enzympräparate gilt ein Durchmesser von weniger als 2 mm. Die Therapie mit solchen säuregeschützten mikrosphärisch verkapselten Enzympräparaten stellt derzeit die Medikation der Wahl für die Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen dar. Die gleichzeitige Verabreichung von säuresekretonshemmenden Medikamenten wie  $H_2$ -Blockern oder Protonenpumpen-Inhibitoren sollte dann erfolgen, wenn mit der alleinigen Verabreichung von säuregeschützten Enzympräparaten kein ausreichender Behandlungserfolg eintritt. Die Therapie mit Pankreasenzympräparaten sollte zunächst mit einer Anfangsdosis von 25 000 bis 50 000 I.E. zu den Hauptmahlzeiten erfolgen. Als Dosierung für Zwischenmahlzeiten sollte mit 25 000 I.E. begonnen werden. Die Dosierung im weiteren Verlauf sollte jedoch individuell festgelegt werden und richtet sich auch nach den Ernährungsgewohnheiten des Patienten. 30 bis 50 % der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf auch eine endokrine Insuffizienz, also einen Insulinmangel – Diabetes mellitus. Eine solche endokrine Pankreasinsuffizienz sollte zunächst mit diätetischen Maßnahmen behandelt werden. Dies ist jedoch meist nicht ausreichend. Da der Diabetes mellitus bei der chronischen Pankreatitis auf einem absoluten Insulinmangel durch den Untergang von Pankreasgewebe beruht, sind orale Antidiabetika weitgehend unwirksam. Eine euglykämische Stoffwechsellage ist mit oralen Antidiabetika meist nur kurzzeitig zu erreichen, so dass sich bei Auftreten einer diabetischen Stoffwechsellage die primäre Behandlung mit Insulin empfiehlt. Eine solche Insulin-Therapie gestaltet sich häufig schwierig, da Patienten mit chronischer Pankreatitis aufgrund verschiedener Ursachen stark schwankende Blutzuckerspiegel zeigen. Die instabile Blutzuckerlage ist Folge der verminderten Glucagon-Freisetzung durch die reduzierte Anzahl von Alpha-Zellen im entzündlich zerstörten

Pankreas. Außerdem ist die Kalorienzufuhr oft schwankend wegen der abdominalen Schmerzsymptomatik und der Malabsorption. Ein weiterer Störfaktor ist weiter bestehender Alkoholabusus, der außerdem das Hypoglykämierisiko deutlich erhöht. Um solche hypoglykämischen Episoden zu vermeiden, sollte bei Patienten mit chronischer Pank-

reatitis die Blutzuckereinstellung nicht zu streng erfolgen. Als Richtwerte sind nüchtern gemessene Blutzuckerwerte zwischen 120 und 200 mg/dl anzustreben.

#### Quellen

- Dr. A. Schneider, Mannheim, „Chronische Pankreatitis – konservative Therapie“ im Rahmen der X. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee, 9. Februar 2004.
- Prof. Joachim Mössner, Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Leipzig, „Akute Pankreatitis: Diagnostik und internistische Therapie“ im Rahmen der X. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee, 9. Februar 2004.

## AMT – Bücherforum

### Pankreaserkrankungen

Von Markus W. Büchler, Waldemar Uhl und Peter Malfertheiner. S. Karger GmbH, Freiburg 2004. 2., vollständig überarbeitete Auflage. XII, 218 Seiten, 168 Abbildungen, 87 Tabellen. Geb. € 55,50.

Das von Büchler, Uhl und Malfertheiner nun in der zweiten Auflage vorliegende Buch „Pankreaserkrankungen“ stellt kompakt und übersichtlich alles Wissenswerte zu akuter und chronischer Pankreatitis sowie zu Pankreastumoren dar. Didaktisch sehr gut aufgebaut, anschaulich mit ausgezeichneten Bildern und übersichtlichen Tabellen ergänzt, ist dieses Buch eine Bereicherung für jeden klinisch tätigen Arzt. Neben aktueller Literatur bildet die langjährige Erfahrung der Autoren auf dem Gebiet des Pankreas eine fundierte Grundlage des in narrativem Stil geschriebenen Werks.

Das Buch gliedert sich in die drei Themenkomplexe akute und chronische Pankreatitis sowie Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Dabei sind jedem Kapitel drei charakteristische Fälle und ein besonderer Fall vorangestellt, die den klinischen Alltag anschaulich widerspiegeln und anhand der nachfolgenden Erläuterungen im Gedächtnis bleiben.

Besonders erwähnenswert im Kapitel zur akuten Pankreatitis ist die Beschreibung und Wertung der verschiedenen Scoring-Systeme und Laborparameter zur Prognose- und Schweregradbeurteilung. Während Evaluationssysteme wie der Ranson-Score, das APACHE-II-System und SAPS nahezu keine Bedeutung mehr in der klinischen Praxis haben, gibt es inzwischen eine Vielzahl an Parametern, wie zum Beispiel Akutphaseproteine (CRP), Antiproteasen, Komplementfaktoren, PMN-Elastase, Enzymaktivierungspeptide, Interleukine/Chemokine, Adhäsionsmoleküle und Procalcitonin, die als Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis vielversprechend erscheinen. In knapper und übersichtlicher Form erhält man das für den Kliniker erforderliche Wissen. Die Ausführungen zur Therapie der akuten Pankreatitis behandeln neben der konservativen Basis- und Intensivtherapie insbesondere auch die Rolle der antibiotischen Therapie und der Endoskopie. Darüber hinaus werden Anhaltspunkte zur Indikationsstellung für eine chirurgische Therapie gegeben, wobei der Einsatz der interventionellen radiologischen Techniken leider nur am Rande erwähnt wird, was ihrem Stellenwert nicht ausreichend gerecht wird. Ebenso vermisst man bei den Ausführungen zur Basistherapie den Aspekt der frühen enteralen Ernährung. Hier scheint sich doch ein Wandel zu vollziehen mit der Abkehr vom Dogma der

absoluten Nahrungskarenz hin zur frühen enteralen Ernährung auch bei den schweren Formen der akuten Pankreatitis.

Das Kapitel zur chronischen Pankreatitis behandelt umfassend die Diagnostik dieser Erkrankung, insbesondere unter dem Aspekt der bisweilen schwierigen Abgrenzung zu malignen Tumoren des Pankreas. Mit dem „One-shop-shopping“ oder „All-in-one“-MRT wird sich die oft umfangreiche Abklärung der Dignität von Pankreastumoren in Zukunft hoffentlich vereinfachen. Ausführliches Bildmaterial hierzu veranschaulicht die Wertigkeit der einzelnen Methoden.

Das Kapitel zu den Pankreastumoren kann sicher nicht ein onkologisches Lehrbuch ersetzen, bietet aber dennoch die Möglichkeit sich in Kürze einen Überblick über die grundlegenden Kenntnisse zu verschaffen.

Im Anhang werden abschließend die wichtigsten Aspekte der Pankreaschirurgie sowie angeborene Pankreaserkrankungen, Pankreasanomalien und Pankreustraumata erläutert.

Zusammenfassend ist die 2. Auflage der „Pankreaserkrankungen“ von Büchler, Uhl und Malfertheiner eine durchaus lohnenswerte Investition für Studenten und jeden klinisch tätigen Arzt.

Dr. Esther Endlicher,  
Regensburg

# Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid

## Parathormon als therapeutische Option zur Behandlung verschiedener Osteoporose-Formen - Teil 2\*

Johann D. Ringe, Leverkusen, und Heide Oertel, Bad Homburg

Seit mehreren Jahrzehnten ist nachgewiesen, dass Parathormon (PTH) im Tiermodell, niedrig dosiert und intermittierend subkutan angewendet, knochenanabol wirkt, während eine kontinuierliche supraphysiologische Sekretion, wie beim Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus, mit überwiegend katabolen Effekten am Knochen einhergeht. Um zu prüfen, inwieweit der knochenanabole Effekt von PTH für die Behandlung der Osteoporose genutzt werden kann, wurden Untersuchungen am Menschen durchgeführt, bei denen PTH und das biologisch aktive Fragment PTH (1–34) einmal täglich in Dosierungen appliziert wurde, die nicht mit unerwünschten Effekten, wie Hyperkalzämie, verbunden sind. In mehreren unterschiedlich großen und verschieden geplanten Studien wurde der Effekt von PTH auf drei verschiedene klinisch relevante Formen der Osteoporose geprüft – bei der postmenopausalen Osteoporose (PMO), bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (GIOP) bei postmenopausalen Frauen sowie bei der idiopathischen (primären) oder durch Hypogonadismus verursachten Osteoporose des Mannes. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern führte die Behandlung mit PTH zu deutlichen und konsistenten Zunahmen der Knochenmineraldichte (BMD) sowohl an der Lendenwirbelsäule (LWS) als auch am proximalen Femur. Histomorphometrische Analy-

sen der Knochenbiopsien von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und von Männern mit primärer Osteoporose zeigten nach der PTH-Therapie eine substanzielle Zunahme der trabekulären Knochenmasse und deren Vernetzung sowie auch eine Durchmesserzunahme des kortikalen Knochens.

Bei der postmenopausalen Osteoporose wurde eine signifikante Reduktion vertebraler und auch extravertebraler Frakturen in einer randomisierten klinischen Studie nachgewiesen. Für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist Teriparatid (Forsteo®) seit Sommer 2003 in Europa zentral zugelassen. In den USA erfolgte die Zulassung zusätzlich für die Behandlung der primären oder Hypogonadismus-bedingten Osteoporose des Mannes. Die wesentlichen Daten der Phase-III-Prüfung bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wurden in einer vorangehenden Übersicht in dieser Zeitschrift dargestellt [1]. Dieser Beitrag bezieht sich auf andere, kleinere klinische Studien und soll damit einen orientierenden Überblick zum Einsatz von Teriparatid bei weiteren Formen der Osteoporose geben. Darüber hinaus werden bisher publizierte PTH- und Antiresorptiva-Kombinations- sowie -Sequenztherapien dargestellt und kritisch diskutiert.

*Arzneimitteltherapie 2004;22:174-81.*

Wie die große, für die Zulassung entscheidende Studie [2] gezeigt hat, weist das kurzkettenige Parathormonfragment Teriparatid (rhPTH [1-34]) bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eine hochsignifikante fraktursenkende Wirkung auf. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA schränkt den Einsatz von Teriparatid (einmal 20 µg pro Tag) auf die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ein. Die Ergebnisse der für die Zulassung der Indikation postmenopausale Osteoporose relevanten Phase-III-Studie wurden in einem vorangehenden Beitrag zusammengefasst und diskutiert [1]. In den USA ist die Behandlung der Osteoporose des Mannes mit Teriparatid einmal 20 µg pro Tag eine zusätzlich zugelassene Indikation. Die Einschränkung der europäischen Behörde auf die Behandlung der manifesten Osteoporose der postmenopausalen Frau erklärt sich formal aus dem Umstand, dass die Studie, in der die Wirksamkeit von Teriparatid bei Männern mit Osteoporose untersucht wurde, nicht Frakturraten, sondern die *Zunahme der Knochendichte* als primäres Endziel hatte. Hierzu hat beigetragen, dass vom Zeitpunkt der Studienkonzeption Mitte der 90er Jahre bis heute *keine eindeutigen Vorschriften* der Zulassungsbehörden vorliegen,

\*Teil 1 ist erschienen in *Arzneimitteltherapie 2003;21:194-9.*

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Medizinische Klinik IV/Allgem. Inn. Medizin, Dhünnberg 60, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de (Korrespondenzanschrift)  
Dr. med. Heide Oertel, Lilly Deutschland, Saalburgstr. 153, 61350 Bad Homburg

wie der Wirksamkeitsnachweis bei der Behandlung der Osteoporose bei Männern zu erbringen ist. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA benutzt offenbar andere Kriterien als die EMEA.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der von der FDA für die Zulassung anerkannten Studie zur Behandlung der Osteoporose des Mannes ausführlich dargestellt [3].

## PTH zur Behandlung der Osteoporose des Mannes

In etwa der Hälfte der Fälle findet sich bei Männern mit Osteoporose als Ursache eine *Grunderkrankung*, wie zum Beispiel Hypogonadismus, Hyperkalzurie, Hypophosphatämie, Glucocorticoid-Therapie oder endogene Cortisol-Überproduktion, Hyperthyreose oder hoher Alkoholkonsum [4, 5]. Die Therapie richtet sich bei diesen so genannten *sekundären Osteoporosen*, soweit möglich, primär nach der Grunderkrankung. Für etwa 50 % der Männer findet sich jedoch nach den derzeit verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten keine zugrundeliegende Ursache, so dass von einer *primären* oder *idiopathischen* Osteoporose gesprochen wird. Die idiopathische Osteoporose jüngerer Männer stellt dabei häufig eine besondere therapeutische Herausforderung dar, da sie oft besonders rasch progredient verläuft. Neuere Daten sprechen dafür, dass bei der Mehrzahl der Männer mit idiopathischer Osteoporose nicht ein überhöhter Knochenumbau – wie bei der postmenopausalen Osteoporose – der Erkrankung zugrunde liegt, sondern ein *gestörter Knochenaufbau* und ein besonders *verlangsamter Knochenumbau* (= low turnover) [6].

Für die Behandlung der Osteoporose des Mannes ist derzeit nur das Bisphosphonat *Alendronsäure* (Fosamax®) zugelassen, für das eine *fraktursenkende* Wirkung in zwei Studien nachgewiesen wurde [7, 8]. Das Prinzip der antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat-Therapie beruht primär darauf, den osteoklastären Knochenumbauprozess – und damit primär den Knochenabbau – zu reduzieren. Für die Therapie der Low-turnover-Os-

teoporose beim Mann scheint die weitere Reduktion des Knochenumbaus somit nicht die optimale Therapieoption zu sein, sondern eher eine Behandlung, die in der Lage ist, den osteoblastären Knochenaufbau zu stimulieren [9].

Bereits in den 80er Jahren wurde in zwei kleinen unkontrollierten Pilotstudien mit Männern gezeigt, dass PTH einen positiven Effekt auf die trabekuläre Knochenmasse hat [10, 11]. Eine deutsche Arbeitsgruppe wies densitometrisch und histologisch die osteoanabole Wirksamkeit von PTH (1–38) – in sequenzieller Kombination mit Calcitonin – bei fünf Männern nach [12].

Im Jahr 2000 wurde die erste monozentrische randomisierte kontrollierte Doppelblind-Studie publiziert, in der PTH bei der idiopathischen Osteoporose des Mannes eingesetzt wurde [13]. Als Einschlusskriterium wurde ein BMD-Z-Score von  $< -2,0$  oder ein BMD-T-Score von  $< -2,5$  an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals gewählt. 23 eugonadale Männer im Alter zwischen 30 und 68 Jahren mit primärer Osteoporose, bei denen eine erniedrigte Knochenumsatzrate vorlag, wurden über 18 Monate nach randomisierter Zuordnung mit Teriparatid 400 E s. c. täglich (etwa 25 µg) oder Placebo behandelt. Die Einnahme von mindestens 400 I.E. Vitamin D und 1500 mg Calciumsalz wurde vor und während der Studie sichergestellt. Die mit dem Parathormon-Fragment behandelte Gruppe zeigte über diesen Behandlungszeitraum einen signifikanten linearen Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule von im Mittel um 13,5 % gegenüber dem Ausgangswert. In der Placebo-Gruppe blieb die LWS-BMD hingegen gegenüber dem Ausgangswert unverändert. Die BMD am Schenkelhals stieg langsamer, war jedoch am Ende der Studie in der PTH-Gruppe ebenfalls signifikant um etwa 3 % gestiegen, während sich in der Placebo-Gruppe keine Änderung zeigte. Am distalen Radius zeigte sich im Beobachtungszeitraum für beide Gruppen keine signifikante Änderung der BMD.

Die biochemischen Marker des Knochenanbaus, Osteocalcin, PICP (Prokol-

lagen-Typ-I-N-Propeptid) und die knochenspezifische alkalische Phosphatase, stiegen in der PTH-Gruppe rasch und signifikant, gefolgt von einem zeitlich etwas verzögerten Anstieg der Resorptionsmarker. Dieses Muster der Kinetik der biochemischen Marker des Knochenumbaus spiegelt den Wirkungsmechanismus von PTH wider. Primär erfolgt gewissermaßen „aus dem Stand“ eine rasch einsetzende *Stimulation des Knochenanbaus* (Modeling) über die Aktivierung der auf der Knochenoberfläche ruhenden Osteoblasten oder Endostzellen und Präosteoblasten. Erst im zweiten Schritt schließen sich die physiologisch gekoppelten *Knochenumbauprozesse* (Remodeling) an. Das osteoanabole Wirkungsprinzip von PTH bei einmal täglicher Applikation, das zuvor in vitro, im Tiermodell sowie in vorausgegangenen nicht Placebo-kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde, dokumentiert sich auch in der *raschen Nettozunahme* der Knochenmineraldichte bei Männern.

*Histomorphometrische Analysen* der Knochenbiopsien von acht der behandelten Männer vor und nach der 18-monatigen Therapie bestätigten den direkten Nachweis der osteoanabolen Wirkungsweise von PTH. Ebenfalls konnte anhand der Biopsien ein potenziell nachteiliger Effekt auf den kortikalen Knochen ausgeschlossen werden. Durch konventionelle zweidimensionale histomorphometrische Auswertungen und zusätzliche dreidimensionale Mikro-Computertomografie-Analysen wurden nicht nur eine Zunahme des trabekulären Knochenvolumens und der Konnektivität, sondern auch quantitative Verbesserungen der kortikalen Indizes nachgewiesen [14]. Nach 18-monatiger Behandlung waren die Trabekel – im Vergleich zu den Ausgangsbefunden – wieder oder stärker vernetzt. Die höhere Vernetzung ging mit einer Zunahme der Trabekelanzahl und Trabekeldicke einher. Somit wurde im klinischen Einsatz auch histologisch belegt, dass die PTH-Therapie nicht nur zu einem Anstieg des Mineralgehalts des Skeletts führt, sondern eine *Verbesserung der defekten trabekulären Mikroarchitektur* induziert.

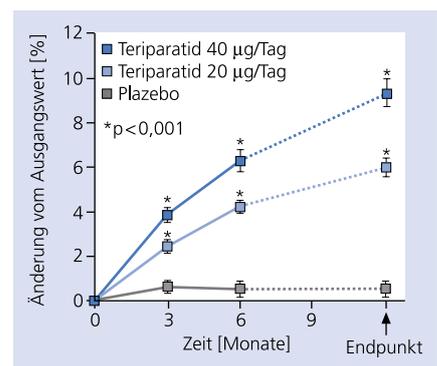
Entscheidend für die Wirksamkeit einer PTH-Therapie sind offenbar auch die Effekte am kortikalen Knochen: Es fand sich eine eindrucksvolle Zunahme der Kortikalisdicke, überwiegend bedingt durch eine Stimulation des peristotalen Anbaus, das heißt auch eine Zunahme der Knochendurchmesser. Diese Ergebnisse trugen wesentlich zum Verständnis der bis dahin bekannten densitometrischen Befunde bei. Auf struktureller Ebene wurde bestätigt, dass der therapeutische Effekt von PTH auf einem osteoanabolen Wirkungsprinzip basiert, das sich grundsätzlich von dem der Antiresorptiva unterscheidet. Darüber hinaus wurde belegt, dass der Gewinn an trabekulärer Knochensubstanz nicht auf Kosten des kortikalen Knochen erzielt wird.

#### Multizentrische randomisierte Doppelblindstudie an 437 Männern

Die Ergebnisse einer wesentlich größeren, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie [3] zur Therapie der Osteoporose bei Männern mit Teriparatid bestätigen die Beobachtungen der kleineren Vorläuferstudie [13]. 437 Männer im Alter von 30 bis 85 Jahren mit idiopathischer oder hypogonadaler Osteoporose sowie einem BMD-T-Score von mindestens  $-2,0$  an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer erhielten als Basistherapie 1 000 mg Calciumsalz und 400 I. E. Vitamin D täglich und wurden randomisiert einer von drei Gruppen zugeteilt, die entweder 20 µg Teriparatid, 40 µg Teriparatid oder Placebo einmal täglich injizierte. Bei 211 (49 %) der Patienten lag ein Hypogonadismus vor. Von diesen erhielten 19 Männer eine Testosteron-Substitution (7 in der Placebo-Gruppe, 5 in der 20 µg-Gruppe, 7 in der 40 µg-Gruppe). Die Studie war ursprünglich auf 2 Jahre angelegt. Die Medikation wurde jedoch im Dezember 1998 nach einer medianen Behandlungsdauer von 11 Monaten vorzeitig beendet, nachdem im parallel durchgeführten Langzeitversuch an der Ratte Osteosarkome aufgetreten waren. Die detaillierte Analyse der Befunde so-

wie erweiterte toxikologische Studien führten zu dem Schluss, dass die Ergebnisse bei der Ratte nicht auf den Menschen übertragbar sind [1] (siehe auch European Public Assessment Report unter <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm>). Primäres Wirksamkeitskriterium der Studie war die Änderung der BMD an der LWS im Behandlungszeitraum von 2 Jahren.

Am Ende der verkürzten medianen Behandlungsdauer von 11 Monaten fand sich in den Behandlungsgruppen unter den beiden Teriparatid-Dosierungen bereits ein hochsignifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule von 6 % respektive 9 % (Abb. 1). Die Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals stieg um 1,5 % unter der 20-µg-Dosis ( $p = 0,029$ ) und um 2,9 % unter der 40-µg-Dosis ( $p = 0,001$ ). Der Gesamtkörpermineralgehalt war am Ende der 11-monatigen Behandlung um 0,6 % (20 µg;  $p = 0,021$ ) und 0,9 % (40 µg;  $p = 0,005$ ) gegenüber dem Ausgangswert angestiegen. Der Anstieg der Knochenmineraldichte war unabhängig vom Alter der Patienten, ihrer AusgangsbMD – wie bei den postmenopausalen Frauen mit Osteoporose – und auch unabhängig davon, ob ein Hypogonadismus vorlag oder nicht und ob dieser mit Testosteron substituiert wurde. Die letztere Beobachtung ist klinisch wichtig, da bei Männern mit Hypogonadismus nicht selten aufgrund von objektiven Kontraindikationen oder aus subjektivi-



**Abb. 1. Teriparatid erhöht die Knochendichte an der Wirbelsäule bei Männern mit Osteoporose. Bereits nach 3 Monaten ist ein signifikanter BMD-Anstieg an der LWS gegenüber der Placebo-Gruppe nachweisbar.**

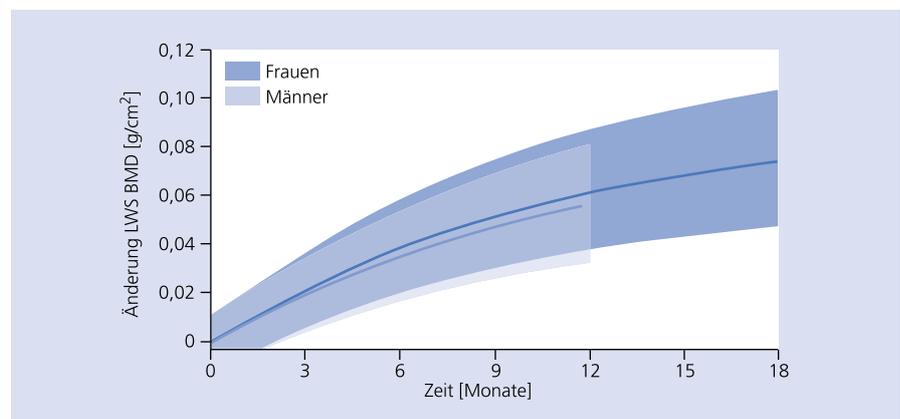
ven Gründen keine Testosteron-Substitution erfolgt.

Ebenso wie in der Studie bei den postmenopausalen Frauen [2] war auch bei den Männern bereits zum frühesten Messzeitpunkt, nämlich nach 3 Monaten, der BMD-Anstieg an der LWS gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant höher.

Ein direkter Vergleich der absoluten Änderung der BMD-LWS bei Frauen und Männern in  $g/cm^2$  zeigt, dass der mittlere Dichteanstieg unter der Gabe von 20 µg Teriparatid s. c. pro Tag über einen vergleichbaren Zeitraum nahezu identisch war (Abb. 2). Dies gilt ebenso für die Messorte Oberschenkelhals und gesamter proximaler Femur.

#### Verträglichkeit bei Männern

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Teriparatid war ähnlich



**Abb. 2. Konsistente Effekte der Therapie mit Teriparatid (20 µg einmal täglich s. c.) auf die LWS-BMD bei Männern und Frauen [2, 3].**

gut wie bei den Frauen [1, 2]. Ein erwünschter pharmakodynamischer Effekt unter Teriparatid ist die *positive Calcium-Bilanz*. Dabei kommt es zu einem transienten Anstieg des Serum-Calciumspiegels jeweils vier bis sechs Stunden nach der subkutanen Applikation; spätestens 16 Stunden nach einer Applikation sinkt der Serum-Calcium-Spiegel auf den individuellen Ausgangswert ab. Dosisabhängig war die Anzahl der Männer, bei denen mindestens einmalig ein Serum-Calcium-Wert oberhalb des oberen Referenzbereichs lag – gemessen jeweils vier bis sechs Stunden nach der Applikation – unter der 40- $\mu\text{g}$ -Dosis höher als unter der Dosis von 20  $\mu\text{g}$ . Bei der 20- $\mu\text{g}$ -Dosierung lag bei einer wiederholten Messung das Serum-Calcium nur bei zwei Männern (1,3 %) leicht oberhalb des Referenzbereichs. Nierensteine, mit denen bei einer persistierenden Hyperkalzämie zu rechnen ist, waren nicht mit der Therapie assoziiert.

Klinische *Nebenwirkungen*, bei denen statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo nachweisbar waren, waren *Übelkeit* und *Kopfschmerzen*. Übelkeit wurde von 18,7 % der Männer unter der Dosis von 40  $\mu\text{g}$ , von 5,3 % der Männer unter der Dosis von 20  $\mu\text{g}$  und von 3,4 % der Männer unter Placebo angegeben. Kopfschmerzen traten ebenfalls dosisabhängig häufiger unter der 40- $\mu\text{g}$ -Dosis auf (40  $\mu\text{g}$ : 11 %; 20  $\mu\text{g}$ : 5,3 %; Placebo: 4,1 %). *Wadenkrämpfe* traten bei den männlichen Patienten so selten auf, dass diese Nebenwirkung – anders als bei den Frauen – als nicht relevant eingestuft wurde. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war Übelkeit mit 3,6 % in der 40- $\mu\text{g}$ -Gruppe; kein Patient aus der 20- $\mu\text{g}$ -Gruppe oder der Placebo-Gruppe brach die Studienteilnahme wegen Übelkeit ab.

### Wirkung auf die Frakturinzidenz

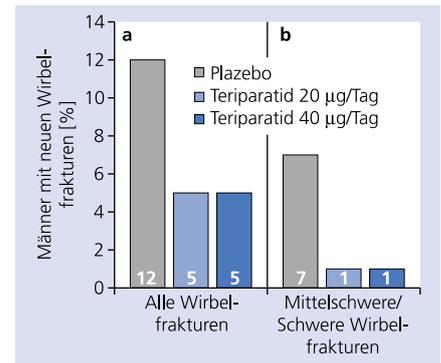
Das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen wurde nicht prospektiv, sondern lediglich *retrospektiv* und erst 18 Monate nach Beendigung der aktiven Behandlungsphase im Rahmen einer Nachbeobachtungsstudie analysiert [15]. An

dieser Nachbeobachtungsstudie nahmen 81 % (355) der Studienteilnehmer teil. 22 % (79/355) der Männer nahmen während der Nachbeobachtungszeit neben Calciumsalz und Vitamin D wenigstens einmal ein anderes Osteoporose-Therapeutikum ein (zuvor Placebo, 29 %; zuvor Teriparatid 20  $\mu\text{g}$ , 16 %; zuvor Teriparatid 40  $\mu\text{g}$ , 22 %). Von 269 Männern lagen auswertbare Röntgenbilder der Wirbelsäule vor, die zu Beginn der aktiven Studienphase sowie 18 Monate nach Beendigung der aktiven Studienphase angefertigt wurden. Insgesamt traten in der Männerstudie weit *weniger neue Wirbelkörperfrakturen* auf als in der Studie von Neer bei postmenopausalen Frauen. Die statistische Power zum Nachweis einer Fraktursenkung war in der Männerstudie für die beiden Dosierungen gesondert daher nicht ausreichend. Die Auswertung beider Dosis-Gruppen 20 und 40  $\mu\text{g}$  zusammengefasst, ergab eine nicht signifikante Reduktion des relativen Risikos, mindestens eine neue Fraktur zu erleiden, um 50 % (RR = 0,50  $p$  = 0,086; 95 %-Konfidenzintervall 0,23–1,12) (**Abb. 3a**). Das relative Risiko für das Auftreten einer prognostisch besonders ungünstigen, mittelschweren oder schweren vertebrale Fraktur wurde signifikant um 83 % gesenkt (RR 0,17  $p$  = 0,029; 95 %-Konfidenzintervall 0,04–0,81) (**Abb. 3b**). Numerisch war kein Unterschied in der Anzahl vertebraler Frakturen zwischen den Dosierungen erkennbar (**Abb. 3a und b**) [15].

Die beobachtete Reduktion der Frakturrate sowohl für alle vertebrale Frakturen als auch für das Auftreten neuer mittelschwerer und schwerer Frakturen lag in der gleichen Größenordnung wie die bei postmenopausalen Frauen.

### PTH bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose

Die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose (GIOP) ist die häufigste Form einer medikamentös induzierten, sekundären Osteoporose. Diese ist mit einem hohen Frakturrisiko verbunden. Die Knochenmineraldichte kann durch eine begleiten-



**Abb. 3.** Bei Männern ermittelte Frakturinzidenz für alle neuen vertebrale Frakturen (a) und für mittelschwere und schwere Wirbelbrüche (b) während einer Gesamtbeobachtungszeit von 30 Monaten, wobei die aktive Behandlung mit Teriparatid im Median 11 Monate betrug (a:  $p < 0,086$ , b:  $p < 0,029$ ). Während der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie hatten 437 Männer, im Alter von 30 bis 85 Jahren, mit primärer oder sekundärer Osteoporose neben einer oralen Basistherapie von Calciumsalzen und Vitamin D, einmal täglich entweder 20  $\mu\text{g}$  oder 40  $\mu\text{g}$  Teriparatid oder Placebo erhalten.

de Bisphosphonat-Gabe erzielt werden, auch das Frakturrisiko wird hierdurch reduziert [16–18]. Charakteristisch für die GIOP ist der besonders *rasche Verlust* an Knochenmasse, dem eine gesteigerte Knochenresorption, vor allem aber eine substanzielle und prolongierte Suppression der Knochenformation zugrunde liegt, das heißt eine Entkopplung der normalen Knochenumbauvorgänge. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als wesentliche pathophysiologische Komponente trägt zu dieser Form der Osteoporose nicht in dem Ausmaß bei, wie früher angenommen [19]. Der therapeutische Einsatz von Parathormon zur Behandlung der GIOP erscheint somit insbesondere wegen des antagonistischen Effekts auf die antianabole Wirkung der Glucocorticoide plausibel und attraktiv. Die erste kontrollierte GIOP-Studie wurde an 51 postmenopausalen Frauen (50 bis 82 Jahre) mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen (z. B. rheumatoider Arthritis), die unter einer Langzeit-Glucocorticoid-Therapie (> 5 mg Prednisonäquivalent/Tag) standen, durchgeführt [20]. Die Patientinnen hatten bereits seit mindestens einem Jahr eine Hormonersatztherapie (HRT) erhalten und wurden über

zwölf Monate zusätzlich randomisiert mit Teriparatid 25 µg/Tag oder weiterhin nur mit Hormonersatztherapie behandelt (Plazebo-Injektionen erfolgten nicht). Beide Gruppen wurden kontinuierlich mit Vitamin D und Calciumsalzen supplementiert, die Glucocorticoid-Therapie wurde fortgeführt. Bei den Frauen, die Teriparatid plus Estrogen erhalten hatten, fand sich nach zwölf Monaten mit DXA-Messung (Dual x-ray absorptiometry) ein BMD-Anstieg an der LWS um 11 %. In der Gruppe, die nur die Estrogen-Substitution fortgeführt hatte, veränderte sich die BMD nicht ( $0 \pm 0,9$  %). Mit quantitativer Computertomografie (QCT) an der LWS wurde nach einem Jahr Behandlung ein Anstieg der BMD von 35 % in der Teriparatid-Gruppe dokumentiert (vs. 1,7 % in der Hormon-Gruppe). Am Oberschenkelhals stieg die BMD (DXA) nicht signifikant um 2 % in der Teriparatid-plus-Estrogen-Gruppe, um 1,2 % in der Estrogen-Gruppe und blieb bei beiden Gruppen am distalen Radius unverändert.

Die Studie wurde nach Absetzen der Parathormon-Behandlung unter Weiterführung der Hormonersatztherapie und auch der Glucocorticoid-Therapie über weitere zwölf Monate fortgesetzt (Gesamtbeobachtungszeit 24 Monate, 51 Patientinnen) [21]. Die LWS-BMD nach 24 Monaten war in der ursprünglichen Teriparatid-Gruppe um 46 % bei der QCT- und um 12,6 % bei DXA-Messung gestiegen. Die bis zum ersten Messzeitpunkt nach 12 Monaten Teriparatid nur wenig veränderten BMD-Werte an Gesamthüfte und Oberschenkelhals waren nach 24 Monaten um 4,7 % und 5,2 % gestiegen; im Vergleich dazu betragen die Anstiege in der nur mit Hormonen behandelten Gruppe 1,3 % und 2,6 %. Die Autoren hoben hervor, dass der maximale Therapie-Effekt auf die BMD am proximalen Femur erst 6 bis 12 Monate nach Beendigung der aktiven Teriparatid-Therapie erkennbar war (Abb. 4).

Die biochemischen Marker des Knochenbaus waren innerhalb der ersten 3 Monate der Therapie in der PTH-Gruppe um beinahe 150 % gegenüber

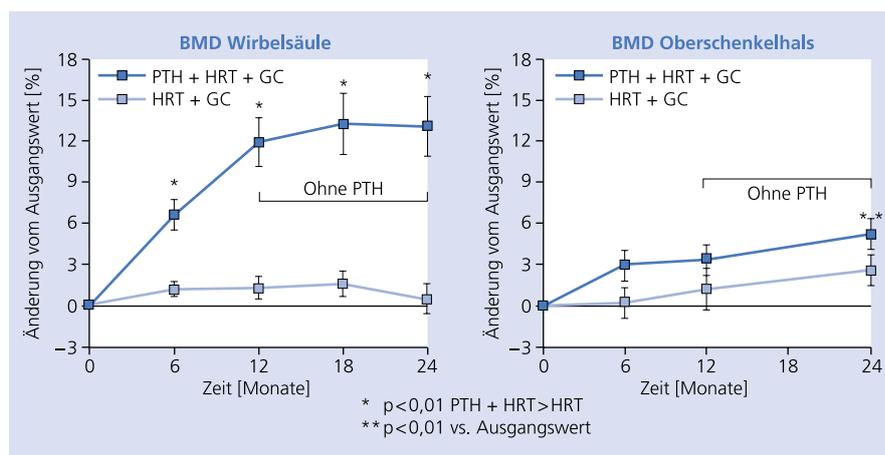


Abb 4. Mittlere Änderungen der BMD an LWS und Oberschenkelhals unter Therapie mit Teriparatid + Hormonersatztherapie vs. Hormonersatztherapie allein bei Frauen mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose (unter Fortführung der Glucocorticoid-Therapie).

den Ausgangswerten gestiegen, die Resorptionsmarker um etwa 100 % [20, 21].

Diese Ergebnisse weisen zusammengefasst darauf hin, dass die GIOP bei postmenopausalen Frauen durch eine Therapie aus Teriparatid in Kombination mit Estrogen effektiv behandelt werden kann. Der erzielte Anstieg an Knochenmineralgehalt als Surrogatparameter des therapeutischen Effekts der Teriparatid-Therapie bleibt auch nach dessen Absetzen in vollem Umfange erhalten und wird weiter stabilisiert, wenn bei diesen postmenopausalen Frauen im Anschluss eine Hormonersatztherapie weiter geführt wird.

### Ist eine Kombinationstherapie mit antiresorptiven Substanzen sinnvoll?

#### PTH in Kombination mit Estrogen bei postmenopausaler Osteoporose

In frühen Studien zum klinischen Einsatz von Parathormon bei postmenopausaler Osteoporose wurde PTH meist mit einer Hormonersatztherapie kombiniert. Dabei ließ man sich von der Überlegung leiten, die zuvor beobachtete osteoanabole Wirkung von Parathormon auf die Osteoblasten voll auszunutzen, gleichzeitig aber die osteoklastäre Umbaurate zu senken, um den Parathormon-Effekt noch weiter zu optimieren. In den 90er Jahren ist eine Reihe kleinerer randomisierter klinischer Studien durchgeführt

worden, die übereinstimmend zeigten, dass eine Behandlung mit Teriparatid im gesamten Skelett – insbesondere aber an der Wirbelsäule – zu einem starken Anstieg der Knochenmasse führte, wenn Dosen von 400 bis 800 E/Tag (etwa 20–50 µg) über 1 bis 3 Jahre verabreicht wurden. Teriparatid wurde dabei in Kombination mit Hormonen angewendet [22–24].

Beispielhaft soll hier die randomisierte kontrollierte Studie von Cosman et al. [24] an 52 postmenopausalen Frauen kurz dargestellt werden. Die Patientinnen hatten für mindestens 2 Jahre vor Studienbeginn eine Hormonersatztherapie durchgeführt, und die Knochendichte war unter der Estrogen-Therapie stabil. Einschlusskriterien waren ferner das Vorliegen einer postmenopausalen Osteoporose mit einem BMD-T-Score unter  $-2,5$  an der LWS oder am Oberschenkelhals und/oder das Vorliegen einer radiologisch dokumentierten vertebrealen Fraktur. Randomisiert führten die Frauen entweder nur ihre Hormon-Behandlung weiter ( $n = 25$ ) oder sie erhielten zusätzlich zur Hormon-Behandlung eine tägliche subkutane Injektion von Teriparatid 400 E ( $n = 27$ ), was einer Dosierung von etwa 25 µg/Tag entspricht. Alle Studienteilnehmerinnen wurden mit 1500 mg/Tag Calciumsalz und 400 I. E./Tag Vitamin D supplementiert. Die Patientinnen wurden über 3 Jahre behandelt und für ein weiteres Jahr nach Absetzen von Teriparatid nachbe-

obachtet. Während dieser Zeit wurde die Hormonersatztherapie fortgesetzt. BMD-Messungen an Wirbelsäule und proximalem Femur, die Bestimmung des Gesamtkörpermineralgehalts sowie der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels wurden alle 6 Monate durchgeführt. Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule erfolgten zu Beginn der Therapie und danach in jährlichen Abständen.

Am Ende der dreijährigen Behandlung war in der Gruppe mit der kombinierten Hormon-plus-PTH-Behandlung die LWS-BMD um  $13,4 \pm 1,4$  % gestiegen. Am proximalen Femur nahm die Knochenichte ebenfalls zu und erreichte nach 3 Jahren einen Zuwachs von  $4,4 \pm 1,0$  % in der Kombinationsgruppe. Der höchste BMD-Zuwachs wurde jeweils in den ersten 6 bis 12 Monaten verzeichnet. In der nur mit Hormonersatztherapie behandelten Gruppe änderte sich die Knochenmineraldichte an sämtlichen Messorten nur unwesentlich. Für ein weiteres Jahr – nach Absetzen der Teriparatid-Behandlung – führten die Frauen nur noch die Hormonersatztherapie fort; die Knochenmineraldichte änderte sich weder an der LWS noch am proximalen Femur signifikant. Auch der Gesamtkörpermineralgehalt nahm nicht ab. Neu aufgetretene vertebrale Frakturen wurden über den 3-Jahreszeitraum erfasst. Als Schwellenwert wurde eine 20%ige Höhenminderung eines Wirbelkörpers herangezogen. Bei Anwendung dieses Kriteriums trat keine neue Wirbelkörperfraktur in der Teriparatid-plus-Hormonersatz-Gruppe auf, während sieben neue vertebrale Frakturen in dem nur mit Hormonersatz behandelten Studienarm aufgetreten waren ( $p = 0,003$ ). Die Teriparatid-Behandlung reduzierte somit den Anteil von Frauen, die neue vertebrale Frakturen erlitten, von 25 % auf 0 % ( $p = 0,020$ ).

In der einjährigen Nachbeobachtungszeit nach Absetzen des PTH traten klinische Frakturen in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf. Erneute Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zur Evaluation nur radiologisch diagnostizierbarer nicht-klinischer vertebraler Frakturen wurden nicht angefertigt.

### PTH im zyklischen Einsatz mit einer sequenziellen Calcitonin-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose

Die Frage, ob eine intermittierende PTH-Therapie durch eine jeweils in der Therapiepause antiresorptiv wirksame Therapie optimiert werden kann, wurde in einer Studie an 30 Frauen im Alter von  $67 \pm 8$  Jahren mit niedriger BMD (T-Score  $> -3$  SD) und Wirbelkörperfrakturen untersucht [25]. Sie erhielten über 2 Jahre randomisiert entweder 800 E (= 50 µg) Teriparatid oder Teriparatid in gleicher Dosierung plus Calcitonin: Die Gruppe, die nur Teriparatid erhielt ( $n = 16$ ), applizierte jeweils über 28 Tage Teriparatid als tägliche subkutane Injektion. Diese Behandlung wurde in dreimonatlichen Intervallen wiederholt. Die Kombinationsgruppe mit Teriparatid plus Calcitonin ( $n = 14$ ) folgte bezüglich PTH dem gleichen Behandlungsschema. Zusätzlich erhielten diese Frauen jedoch noch im Anschluss an die PTH-Phase eine Behandlung mit Lachs-Calcitonin (75 E) über jeweils 42 Tage. Alle Studienpatientinnen erhielten 500 mg Calciumsalz/Tag. Die Knochenmineraldichte-Messungen erfolgten mit DXA (dual energy X-ray absorptiometry).

Die LWS-BMD nahm im 2-Jahreszeitraum in der nur mit PTH behandelten Gruppe um 10,2 % zu. Der LWS-BMD-Zuwachs in der PTH/Calcitonin-Gruppe lag bei 7,9 %. Die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert waren für beide Therapiearme hoch signifikant ( $p < 0,001$ ), zwischen den Gruppen ergab sich jedoch kein Unterschied. Am Oberschenkelhals fand sich in der Knochenichte sowohl gegenüber dem Ausgangswert als auch zwischen den Therapiegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (nur PTH +2,7 %; PTH/Calcitonin -1,8 %).

Die kombinierte Behandlung ergab somit gegenüber dem alleinigen Behandlungsschema mit PTH keinen Vorteil.

### PTH bei gleichzeitiger Anwendung eines Bisphosphonats

Der gleichzeitige Einsatz dieser grundsätzlich gegenteilig wirkenden Therapeutika wurde in der Vergangenheit

im Tiermodell untersucht. Die zeitgleiche Behandlung mit einer antiresorptiv wirksamen Substanz (Risenedronsäure, Calcitonin oder Estrogen) und PTH führte bei der Ratte nicht zu höherer Knochenmasse oder höherer Knochenfestigkeit als mit PTH allein [26]. In einer weiteren tierexperimentellen Studie wurde nachgewiesen, dass die gleichzeitige Gabe von Tiludronsäure beim Schaf den osteoanabolen Effekt von PTH sogar hemmt [27]. Nach der tierexperimentellen Datenlage ist somit von einer gleichzeitigen Behandlung mit PTH und Bisphosphonat *kein Vorteil* zu erwarten. Klinische Studien zu dieser Frage bestätigten jüngst diese Beobachtung. So wurde in der PaTH-Studie (The PTH and Alendronate Trial) die gleichzeitige Anwendung von PTH mit einem Bisphosphonat bei 238 postmenopausalen Frauen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Alendronsäure den osteoanabolen Effekt von hPTH (1–84) – gemessen an Markern der Knochenneubildung und der BMD – abschwächt und nicht verstärkt [28]. Gleiche Ergebnisse erbrachte auch eine randomisierte Studie an 83 Männern mit idiopathischer Osteoporose. Auch hier wurde der Anstieg der Knochenmineraldichte an der LWS und an der Hüfte behindert und die alkalische Phosphatase als Marker des Knochenanbaus stieg unter der Kombination signifikant geringer an als unter der alleinigen Parathormon-Gabe [33].

### PTH im Anschluss an eine Therapie mit Antiresorptiva

Im klinischen Alltag wird sich derzeit jedoch eher die Frage stellen, ob nach einer längerfristigen Therapie mit einem Antiresorptivum eine PTH-Therapie in gleicher Weise wirksam sein kann wie eine Ersttherapie der Osteoporose mit PTH. In der größten bisher vorliegenden klinischen Studie, in der die eindrucksvolle Wirksamkeit von Teriparatid auf vertebrale und auch nicht-vertebrale osteoporotische Frakturen nachgewiesen wurde [2], war die Osteoporose der meisten Studienteilnehmerinnen pharmakologisch nicht vorbehandelt. Im Tiermodell (Ratte) wurde gezeigt, dass

eine lang dauernde Vorbehandlung mit einem Antiresorptivum (Alendronsäure, Raloxifen oder Estrogen) das Ansprechen auf eine Teriparatid-Therapie nicht negativ beeinflusst. Der knochen-aufbauende Effekt von Teriparatid, gemessen an mechanischer Festigkeit, mit histomorphometrischen Parametern und der BMD, setzte rasch ein und war eindrucksvoll – unabhängig davon, welche der drei genannten Therapieformen vorausging [29].

Da der Rattenknochen jedoch wesentlich empfindlicher auf den osteoanabolen Effekt von PTH reagiert [vgl. 1], muss geprüft werden, ob und wie eine vorausgegangene Anwendung eines Antiresorptivums die Wirksamkeit von Teriparatid beim Menschen beeinflusst. Dies wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Erste Ergebnisse einer dieser Untersuchungen liegen vor. In dieser Studie (Anabolic After Antiresorptive = AAA-Trial) werden BMD-Verlauf sowie Kinetik der biochemischen Marker des Knochenbaus bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose untersucht, die bis unmittelbar vor dem Start einer Teriparatid-Therapie (20 µg/Tag) für mehr als zwei Jahre mit Alendronsäure (10 mg/Tag) (n = 33) oder mit Raloxifen (60 mg/Tag) (n = 26) vorbehandelt worden waren. Die Studienteilnehmerinnen hatten trotz mindestens 70%iger Compliance mit der vorausgegangenen Medikation weiterhin einen erniedrigten BMD-T-Score von  $\leq -2,0$  an LWS oder proximalem Femur.

Erste Ergebnisse [30] zeigten, dass bei Patientinnen, die zuvor mit Alendronsäure behandelt worden waren, die Knochenmineraldichte langsamer stieg als bei Patientinnen, die zuvor Raloxifen erhalten hatten. Obwohl es diesen Unterschied im Ausmaß des initialen Anstiegs der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule gab, und obwohl in der Alendronsäure-Gruppe die biochemischen Marker des Knochenbaus zum Zeitpunkt der Therapieumstellung erwartungsgemäß stärker supprimiert waren als in der Raloxifen-Gruppe, zeigte sich in beiden unterschiedlich vorbehandelten Gruppen trotzdem ein rascher Anstieg der bio-

chemischen Marker des Knochenbaus. Bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit Teriparatid 20 µg/Tag waren Serum-Osteocalcin (OC) und Prokollagen-Typ-I N-Propeptid (PINP) sowohl bei den mit Raloxifen vorbehandelten Patientinnen als auch bei den mit Alendronsäure vorbehandelten Patientinnen gestiegen. Der Anstieg der Marker des Knochenbaus war nach dieser kurzen Behandlungsdauer in der Raloxifen-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der Alendronsäure-Gruppe. Diese vorläufigen Daten sprechen dafür, dass der osteoanabole Effekt von Teriparatid auch dann einsetzt, wenn eine vorausgegangene Bisphosphonat-Therapie den Knochenumbau hochgradig supprimiert hat.

## Ausblick

Das wichtigste Ziel jeder Osteoporose-Behandlung ist es,

1. das Fraktur-Risiko für den individuellen Patienten zu senken und
2. diesen Status möglichst lebenslang aufrecht zu erhalten.

Die Behandlung mit Teriparatid führt zu einer raschen Zunahme der Knochenmasse, der sich in einem deutlichen Anstieg der Knochenmineraldichte widerspiegelt. Das Risiko, eine vertebrale oder extravertebrale Fraktur zu erleiden, wird nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 18 Monaten signifikant gesenkt. Insbesondere wird das Auftreten schwerer vertebraler Frakturen um bis zu 90 % reduziert [2].

Eine wichtige Frage ist, ob und wie der Nutzen einer osteoanabolen Behandlung mit Teriparatid *langfristig* am besten aufrecht erhalten werden kann. In der für die Zulassung von Teriparatid durchgeführten Phase-III-Studie zur Reduktion der Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen wurde die aktive Behandlung mit Teriparatid nach einer Behandlungszeit von median 19 Monaten abgesetzt. Beim Einsatz von Teriparatid bei Männern mit Osteoporose betrug die Therapiedauer median nur elf Monate. Anschließend war es den betreuenden Ärzten und den Patienten freigestellt, die Osteoporose-Therapie

mit einer anderen Medikation (als Teriparatid) fortzuführen. Die Ergebnisse der Nachbeobachtungsstudien sprechen dafür, dass der Frakturschutz, der durch die osteoanabole Therapie mit Teriparatid erzielt wurde, auch nach Absetzen der aktiven Behandlung aufrecht erhalten wird. Dies ist für die Wirbelfrakturen für einen Zeitraum von weiteren 18 Monaten belegt (Gesamtbeobachtungszeit etwa drei Jahre). Dabei zeigte die multiple logistische Regressionsanalyse, dass die anhaltende Frakturreduktion nur durch die Teriparatid-Therapie, nicht jedoch durch die sich anschließende Behandlung mit Antiresorptiva erklärbar war.

Es erscheint dennoch naheliegend zu unterstellen, dass eine Anschlusstherapie mit einer antiresorptiv wirksamen Substanz in der Lage sein könnte, den Behandlungserfolg weiter zu optimieren. Dabei ließe sich das Potential der Antiresorptiva ausnutzen, vorhandene Knochensubstanz zu stabilisieren, indem der Knochenabbau gehemmt und die Mineralisierung der neu gebildeten Knochenstrukturen weiter verbessert und stabilisiert wird.

Rittmaster et al. [31] untersuchten prospektiv 66 postmenopausale Frauen mit Osteoporose, die für ein Jahr mit rekombinantem hPTH(1–84) (50, 75 oder 100 µg) behandelt worden waren und im Anschluss für ein weiteres Jahr das Bisphosphonat Alendronsäure 10 mg/Tag erhielten. Bei diesem sequenziellen Behandlungsprotokoll zeigte sich, dass die durch die PTH-Therapie erzielte Zunahme der BMD durch die Anschlusstherapie mit Alendronsäure nicht nur aufrecht erhalten wird, sondern weiter zunahm. Vermutlich kam es dabei zu einer verstärkten *sekundären Mineralisierung*, die für die Wirkung der Bisphosphonate typisch ist. Ob dies auch mit einer verbesserten Frakturreduktion einhergeht, bleibt jedoch weiter zu überprüfen. Noch unklar ist, ob sich Unterschiede zwischen den verschiedenen zur Verfügung stehenden Substanzklassen von Antiresorptiva ergeben werden. Weiterführende Studienergebnisse zu diesem Aspekt werden in naher Zukunft zur Verfügung stehen.

## Zusammenfassung

Mit Teriparatid steht zur Behandlung der Osteoporose erstmals eine osteoanabol wirkende Substanz zu Verfügung, mit der eine Knochenneubildung erzielt werden kann. Der neugebildete Knochen ist histologisch normal, es kommt nicht zur Bildung von Faserknochen, wie dies unter einer relativ hochdosierten, kontinuierlichen Fluorid-Therapie beschrieben wurde. Das Konzept einer osteoanabolen Therapie unterscheidet sich grundsätzlich von dem der antiresorptiv wirksamen Therapeutika. Das Potenzial von Teriparatid liegt darin, Knochenmasse zu regenerieren und somit möglicherweise das Frakturrisiko in einem größeren Ausmaß zu reduzieren, als dies Antiresorptiva vermögen [32]. In allen bis heute veröffentlichten Studien wurden Parathormon und seine Fragmente zum einen gut toleriert, zum anderen fand sich ein robuster therapeutischer Effekt, gemessen nicht nur an der Knochenmineraldichte-Zunahme sondern auch gemessen an der Senkung des Frakturrisikos – und zwar nach einer relativ kurzdauernden Therapie. Ergebnisse verschiedener Studien legen nahe, dass der therapeutische Einsatz von Teriparatid auch bei anderen Formen der Osteoporose – wie der bei primären und sekundären Osteoporosen des Mannes oder der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Frauen – sinnvoll sein kann. Ausreichend große Phase-III-Studien stehen jedoch noch aus.

## Literatur

- Ringe JD und Nickelsen TN. Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid. *Arzneimitteltherapie* 2003;21: 194–9.
- Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- Orwoll E, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)]therapy on bone density in men osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9–17.
- Ringe JD, Dorst AJ, Faber H. Osteoporosis in men - Clinical assessment of 400 patients and 205 controls by risk factor analysis, densitometry, and x-ray findings. *Osteologie* 1997;6:81–6.
- Ringe JD. Osteoporosis in men. In: Hosking D, Ringe JD (eds.). *Treatment of metabolic bone disease. Management strategy and drug therapy*. London: Martin Dunitz, 2000.
- Kurland ES, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2799–805.
- Ringe JD, Orwoll E, et al. Treatment of male osteoporosis: Recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* 2002;13:195–9.
- Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252–5.
- Johansson AG, et al. Reduced serum levels of the growth hormone dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodeling units in idiopathic osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2795–8.
- Reeve J, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980;280:1340–4.
- Slovik DM, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1–34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986;1: 377–81.
- Vogel M, Hesch R-D, Delling G. Morphologische Untersuchung der Beckenkamm-spongiosa bei Patienten mit Osteoporose unter einer Kombinationstherapie mit pulsatischer Gabe von Parathormon (1–38 hPTH) und sequentieller Verabreichung von Calcitonin-Nasenspray. *Med Klinik* 1990;85:82–6.
- Kurland ES, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3069–76.
- Dempster WD, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846–53.
- Orwoll E, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) reduces the incidence of moderate/severe vertebral fractures in men with low bone density. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl. 1):S162.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J. Intermittent etidronate therapy to prevent glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:282–7.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ. Alendronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- Reid DM, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial. *J Bone Miner Res* 2000;15: 1006–13.
- Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: A re-examination of the evidence. *Clinical review. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033–41.
- Lane NE, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627–33.
- Lane NE, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944–51.
- Lindsay R, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550–5.
- Roe EB, et al. Parathyroid hormone 1–34 [hPTH(1–34)] and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis – Results from a placebo-controlled randomized trial. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl. 1):S137.
- Cosman F, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: Effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925–31.
- Hodsman AB, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 620–8.
- Li M, et al. Parathyroid hormone monotherapy and cotherapy with antiresorptive agents restore vertebral bone mass and strength in aged ovariectomized rats. *Bone* 1995;16:629–35.
- Delmas PD, et al. The anabolic effect of human PTH (1–34) is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate. Is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in the remodeling system? *Bone* 1995;6: 603–10.
- Black DM, et al. The effect of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–15.
- Ma YL, et al. New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1–34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology* 2003;144: 2008–15.
- Ettinger B, et al. Response of markers of bone turnover and bone density to teriparatide in postmenopausal women previously treated with an antiresorptive drug. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl. 2):S15 (Abstract 1055).
- Rittmaster RS, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129–34.
- Dempster DW, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1998;14:690–9.
- Finkelstein JS, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216–26.

# Klinische Studien

## Diabetische Neuropathie

### Oxycodon wirkt bei neuropathischen Schmerzen

**Retardiertes Oxycodon ist eine wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie.**

Etwa 50 % aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln im Laufe der Zeit eine Polyneuropathie und 10 % aller Diabetiker haben im Rahmen der Polyneuropathie ausgeprägte Schmerzen. Die Behandlung erfolgt üblicherweise mit trizyklischen Antidepressiva oder Membranstabilisatoren. Diese können allerdings, wenn gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung oder Herzrhythmusstörungen bestehen, problematisch sein. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass auch Opioide und insbesondere retardierte Opioide bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wirksam sind.

In einer randomisierten Studie wurde untersucht, ob dies auch für retardiertes Oxycodon (Oxygesic®) gilt. Retardierte Opioide haben den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu nicht retardierten Anwendungsformen sehr viel seltener zu Toleranz und Abhängigkeit führen. In die Studie wurden 45 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus und chronisch neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie, die seit mindestens 6 Monaten bestanden, eingeschlossen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 10 mg retardiertes Oxycodon alle 12 Stunden oder 0,25 mg Benzotropin als aktives Placebo, das ähnliche Nebenwirkungen hervorruft wie Oxycodon (z. B. Mundtrockenheit). In der Folge wurde dann die Dosis von Oxycodon je nach Verträglichkeit erhöht mit einer Maximaldosis von 240 mg (Placebo: 2 x 1 mg Benzotropin). Vier Wochen nach Erreichen der Maximaldosis wurde auf die jeweils andere Behandlungsgruppe gewechselt.

Paracetamol durfte als Akutmedikation zur Schmerztherapie eingenommen werden. Zielkriterien der Studie waren die Schmerzintensität gemessen auf einer visuellen Analogskala oder einer verbalen Skala mit 5 Punkten, außerdem Lebensqualität und Schlaf. Für die Endauswertung waren die Daten von 36 Patienten verfügbar.

Oxycodon war für alle Messparameter, insbesondere für die Reduktion der Schmerzintensität, signifikant wirksamer als Placebo. Die *number needed to treat* (NNT), um bei einem Patienten eine mindest 50%ige Schmerzreduktion zu erzielen, ist 2,6. Die häufigsten *Nebenwirkungen* in der Verum-Gruppe waren Verstopfung, Mundtrockenheit und Übelkeit.

Dies ist eine der ersten Placebo-kontrollierten Cross-over-Studien zum Einsatz eines retardierten Opioids bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen bei einer diabetischen Poly-

neuropathie. Bemerkenswert ist, dass als Placebo ein Anticholinergikum gegeben wurde, das eine Entblindung über die Nebenwirkungen verhindert. Trotz dieses Studiendesigns war das retardierte Opioid wirksam, wobei relativ hohe Dosierungen von 2 x 40 mg Oxycodon benötigt wurden, um eine signifikante Schmerzlinderung zu erreichen. Eine andere Besonderheit der Studie war, dass Patienten vorbestehende Medikationen, beispielsweise mit Trizyklika oder Antikonvulsiva, weiternehmen konnten. Dies belegt, dass die zusätzliche Gabe von Oxycodon im Vergleich zu Placebo die Nebenwirkungen nicht wesentlich erhöht, wenn man von Mundtrockenheit und Verstopfung absieht. Retardierte Opioide kommen bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und Schmerzen zum Einsatz, wenn eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder Membranstabilisatoren nicht ausreichend wirksam ist oder wenn Kontraindikationen gegen eine solche Behandlung bestehen.

#### Quelle

Watson CPN, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;15:71-8.

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

## Osteoporose

### Alendronsäure plus Parathormon nicht sinnvoll

**In Studien an Männern und Frauen mit Osteoporose konnte eine synergistische Wirkung der Kombination von Alendronsäure und Parathormon nicht belegt werden (siehe auch Beitrag Seite 174–81).**

Das in der Nebenschilddrüse produzierte Parathormon (PTH) regelt die Calciumionen-Homöostase unter anderem, indem es das Mineral osteolytisch mobilisiert und so den Calciumionen-Spiegel im Serum erhöht. In supraphysiologischen Dosen (< 50 µg)

und intermittierend injiziert, entfaltet es aber eine *anabole* Wirkung am Skelett. PTH ist ein Peptid aus 84 Aminosäuren. Für die pharmakologische Wirksamkeit reicht jedoch ein PTH-Fragment von 34 Aminosäuren aus. Seit kurzem steht eine verkürzte, rekombinante Form des

humanen PTH als Teriparatid (Forsteo®) für die Osteoporose-Therapie zur Verfügung. Seine stimulierende Wirkung auf die Osteoblasten steht im Gegensatz zur antiresorptiven Wirkung der Bisphosphonate wie Alendronsäure (Fosamax®), die die Osteoklastentätigkeit hemmen. Dadurch wird der Knochenabbau blockiert. Die Verwendung von Bisphosphonaten plus Parathormon müsste durch Kombination verschiedener Mechanismen das Knochen-Frakturrisiko besser senken.

In zwei Studien wurde diese Hypothese überprüft: In der ersten Studie wurden 238 postmenopausale Frauen randomisiert einer täglichen Behandlung mit PTH (n = 119), Alendronsäure (n = 60) oder beidem zugewiesen und 12 Monate lang beobachtet. Dabei wurde die Knochen-Mineraldichte von Wirbelsäule und Hüfte bestimmt und die Marker des Knochenstoffwechsels im Blut gemessen. In der zweiten Studie wurden 83 Männer, im Alter von 46 bis 85 Jahren, ebenfalls in drei Gruppen eingeteilt (10 mg Alendronsäure, n = 28; 40 µg Teriparatid, n = 27; Teriparatid plus Alendronsäure, n = 28) und 30 Monate lang beobachtet (Bestimmung der Mineraldichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkel sowie alkalischer Phosphatase im Serum). Die Therapie

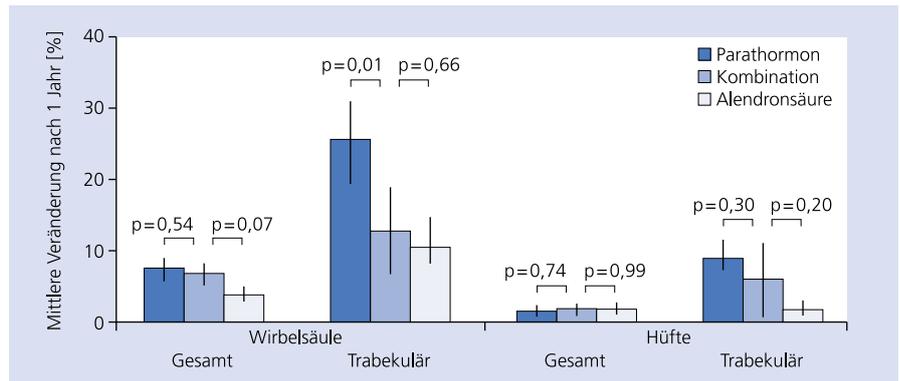


Abb. 1. Veränderung der volumetrischen Knochendichte mit Parathormon, Alendronsäure oder der Kombination aus beidem bei postmenopausalen Frauen

mit dem Parathormon-Analogen wurde in dieser Studie aber erst im 6. Monat begonnen.

Die Knochenmineraldichte in Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals erhöhte sich signifikant stärker bei den nur mit PTH behandelten Männern als bei denen, die mit Alendronsäure oder mit beidem behandelt worden waren. Auch in der ersten Studie stieg die volumetrische Dichte der Trabekel in der Wirbelsäule zwar in allen drei Gruppen, aber der Anstieg in der PTH-Monogruppe war etwa doppelt so hoch wie in den anderen Gruppen (Abb. 1).

Unter Berücksichtigung der Veränderungen von Knochendichte, Kortexvo-

lumen und Serumspiegeln biochemischer Marker in diesen Studien sieht man keine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber jeder Monotherapie. Möglicherweise können sich die anabolen Wirkungen des Parathormons bei der Kombinationstherapie nicht optimal entfalten.

**Quellen**

Black DM, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003;348:1207-15.  
 Finkelstein JS, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1216-26.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

**Osteoporose**

**Strontiumranelat vermindert Wirbelfrakturen**

**Strontiumranelat begünstigt die Knochenbildung und hemmt den Knochenabbau. Diese Wirkung ist als Zunahme der Knochendichte messbar und führt zu einer signifikanten Abnahme der Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen, die bereits Wirbelbrüche erlitten haben.**

Osteoporose entsteht durch gesteigerten Knochenabbau und verminderte Knochenbildung, die Konsequenz ist ein Fraktur-anfälliger Knochen. Das primäre Ziel der Osteoporose-Therapie ist die Prävention von Frakturen.

Mit Strontiumranelat (Abb. 1) wird ein Wirkstoff zur Behandlung der Osteoporose klinisch geprüft, der sowohl dem Knochenabbau entgegenwirkt als auch die Knochenbildung steigert.

Die Wirksamkeit von Strontiumranelat wurde in der SOTI-Studie (Spinal osteoporosis therapeutic intervention study), einer Phase-III-Studie, überprüft. Untersucht wurden die Sicherheit und

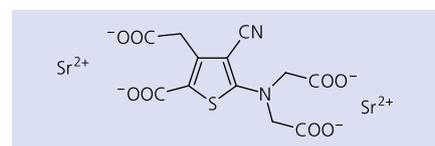


Abb. 1. Strontiumranelat

Wirksamkeit von Strontiumranelat auf Wirbelkörperfrakturen bei Frauen nach den Wechseljahren, die bereits einen Wirbelbruch erlitten hatten. Die Patientinnen erhielten neben Calciumsalzen und Vitamin D über drei Jahre entweder Strontiumranelat in einer Dosis von 2 g täglich oder Plazebo.

Bei Therapie mit Strontiumranelat war das Risiko eines weiteren Wirbelbruchs nach einem Jahr gegenüber Plazebo signifikant um 49 % verringert (Frakturrate mit Strontiumranelat 6,6 %, mit Plazebo 12,2 %, Abb. 2), nach drei Jahren um 41 % (Frakturrate mit Strontiumranelat 20,9 %, Plazebo 32,8 %). Es müssten also 9 Patientinnen über 3 Jahre mit Strontiumranelat behandelt werden, um einen Wirbelbruch zu verhindern (NNT = 9). Die Wirksamkeit ist demnach vergleichbar mit gängigen zur

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

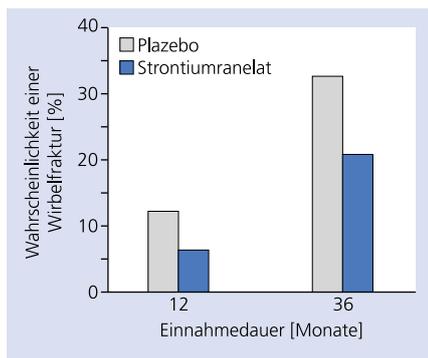


Abb. 2. Wahrscheinlichkeit einer Wirbelfraktur nach 12 und 36 Monaten bei Therapie mit Strontiumranelat oder Placebo

Behandlung der Osteoporose eingesetzten Medikamenten: Die Risikosenkung mit Alendronsäure (Fosamax®) und Risidronsäure (Actonel®) liegt beispiels-

weise bei 47 % im ersten Jahr und bei 49 % nach drei Therapiejahren.

Bei Strontiumranelat-Therapie war der Dichtezuwachs des Knochens im Bereich der Lendenwirbelsäule mit 8,1 % höher als bei der Therapie mit den anderen erwähnten Bisphosphonaten. Periphere Frakturen waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

Die Nebenwirkungsrate insgesamt war unter Strontiumranelat mit Placebo vergleichbar. Unter *Durchfall* litten die Patienten der Strontiumranelat-Gruppe in den ersten drei Monaten mit 6,1 % signifikant häufiger (Placebo 3,6 %,  $p = 0,02$ ).

Ob Strontiumranelat auch anderen Frakturen vorbeugt, ist Gegenstand laufender Studien. Vorläufige Ergebnisse zeigen

eine Risikoreduktion bei Oberschenkelhalsbrüchen von 41 % ( $p = 0,025$ ) und bei Frakturen an anderen Knochen von 16 % ( $p = 0,05$ ).

Welchen Stellenwert Strontiumranelat in der Behandlung der Osteoporose einnehmen kann, ist noch unklar.

**Quellen**

Meunier PJ, Roux C, Seemann E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.  
 Fuleihan GEH. Strontium ranelate – a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med* 2004;350:504-6.

Dr. med. Annette Schlegel,  
Stuttgart

**Antihypertensiva**

**Prävention vaskulärer Ereignisse – sind alle Blutdrucksenker gleich?**

Eine Metaanalyse von 29 Studien mit 162341 Patienten mit Hypertonie legt nahe, dass alle Antihypertensiva zur Prävention vaskulärer Ereignisse ähnlich gut wirksam sind. Offenbar kommt es mehr auf das Ausmaß der Blutdrucksenkung als auf das Antihypertensivum an.

Es besteht kein Zweifel, dass die arterielle Hypertonie der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall ist. Unumstritten ist auch, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie das Schlaganfallrisiko senkt. Umstritten ist dagegen, ob alle Blutdruck-senkenden Arzneimittel gleich wirksam sind.

Um dieser Frage nachzugehen, analysierte eine Arbeitsgruppe Datensätze von 29 prospektiven randomisierten Studien, in denen Antihypertensiva mit Placebo oder untereinander verglichen wurden. Es wurden Studien mit insgesamt 162341 Patienten analysiert.

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden durch den Einsatz von ACE-Hemmern kardiovaskuläre Ereignisse im Schnitt um 22 % reduziert, durch Calciumantagonisten um 18 %. Bezogen auf den Endpunkt *Schlaganfall* waren in den Placebo-kontrollierten

Studien Calciumantagonisten etwas wirksamer als ACE-Hemmer. Für diesen Endpunkt waren Angiotensin-Rezeptorenblocker wirksamer als andere blutdrucksenkende Medikamente.

Für alle Endpunkte ergab sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Risikoreduktion und Ausmaß der Blutdrucksenkung, sowohl für Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer und Calciumantagonisten.

Diese große Metaanalyse legt nahe, dass bei der Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten mit arterieller Hypertonie weniger die eingesetzte Substanz eine Rolle spielt als das Ausmaß der Blutdrucksenkung. Dies gilt auch für andere vaskuläre Endpunkte mit Ausnahme der Herzinsuffizienz. Lediglich für Angiotensin-Rezeptorenblocker gibt es einen Trend dahin, dass diese in der Schlaganfallprävention wirksamer sein

könnten als andere Blutdruck-senkende Medikamente. Die Quintessenz für den klinischen Alltag ist, dass unabhängig vom eingesetzten Antihypertensivum die Blutdruckwerte soweit wie möglich gesenkt werden müssen.

**Quelle**

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.

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

Die Arzneimitteltherapie im Internet:

<http://www.wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de/AMT>

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Hypercholesterolämie

### Stärkerer HDL-Anstieg mit Simvastatin als mit Atorvastatin

Bei Patienten mit Hypercholesterolämie bessert Simvastatin (Zocor®) die HDL-Cholesterol- und Apo-A-1-Werte signifikant stärker als Atorvastatin (Sortis®).

Patienten mit niedrigen HDL-Cholesterol-Werten profitieren von einer lipid-modifizierenden Therapie sowohl bei der Primär- als auch bei der Sekundärprävention KHK-assoziiierter Ereignisse. Dabei scheinen Veränderungen der Konzentration von Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) sowie von HDL-Cholesterol die besten Marker für die Vorhersage eines koronaren Ereignisses zu sein.

CSE-Hemmer (Statine) haben auf die beiden Marker unterschiedlich starken Einfluss. So war Simvastatin in einer Studie in der Dosierung von 40 oder 80 mg Atorvastatin (40 mg, 80 mg) in dieser Hinsicht überlegen. Allerdings befanden sich in der Studie nur wenige Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterol-Wert oder mit metabolischem Syndrom. In einer weiteren Studie wurde der Effekt der beiden CSE-Hemmer bei diesen Patienten auf die Parameter Apo A-1 und HDL-Cholesterol mit den Maximaldosen der CSE-Hemmer überprüft, um auch die Sicherheit besser abschätzen zu können. Einbezogen in die multizentrische, randomisierte doppelblinde Studie waren 917 Pati-

enten mit einer Hypercholesterolämie, mit oder ohne koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom. Sie erhielten einmal täglich 80 mg Simvastatin oder 80 mg Atorvastatin. Die Werte von HDL-Cholesterol und Apo A-1 wurden nach 6, 12, 18 und 24 Wochen überprüft. Vorher festgelegte Subgruppenanalysen betrafen Patienten mit niedrigen HDL-Spiegeln zu Therapiebeginn (< 40 mg/dl) und mit einem metabolischen Syndrom.

Beide Zielparameter wurden durch Simvastatin zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant stärker gebessert als durch Atorvastatin. Nach 24 Wochen hatte das HDL-Cholesterol mit Simvastatin um 8,3 % zugenommen im Vergleich zu 4,2 % mit Atorvastatin ( $p < 0,001$ ) und das Apo A-1 um 3,7 % im Vergleich zu -1,4 % ( $p < 0,001$ ). Die Unterschiede waren auch bei Patienten mit niedrigen HDL-Cholesterol-Ausgangswerten sowie bei einem metabolischen Syndrom feststellbar.

Unter Atorvastatin ergaben sich stärkere Absenkungen beim LDL-Cholesterol und bei den Triglyceriden.

Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) über den dreifachen oberen Normwert traten bei signifikant weniger Patienten mit Simvastatin als mit Atorvastatin auf (0,4 % vs. 2,8 %,  $p = 0,007$ ). Die Erhöhung war bei Frauen häufiger als bei Männern (5,3 % Atorvastatin vs. 0,5 % Simvastatin). Bei anderen Nebenwirkungen (z. B. gastrointestinale Beschwerden) und Sicherheitsparametern (z. B. Creatinkinase) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Medikationen.

Der Unterschied in der Erhöhung des HDL-Cholesterol und Apo A-1 ist bemerkenswert, wobei die molekularbiologischen Ursachen noch nicht geklärt sind. Da beide Parameter als prognostisch bedeutsam für ein koronares Ereignis gelten, müssten prospektive Studien zur Relevanz dieser Unterschiede für kardiovaskuläre Ereignisse durchgeführt werden. Epidemiologische Studien lassen den Schluss zu, dass mit dem Anstieg des HDL-Cholesterols um 1 mg/dl das Risiko für ein KHK-Ereignis jeweils um 2 % bei Männern und um 3 % bei Frauen gesenkt wird.

#### Quelle

Ballantyne CM, et al. Effect of high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the comparative HDL efficacy and safety study (CHES). *Am Heart J* 2003;146:862-9.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

## Koronarchirurgie

### Mittlere statt niedriger Dosis Acetylsalicylsäure nach Bypass-Operation?

Acetylsalicylsäure schützt Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation vor Verschlüssen. Unklar war bislang die optimale Dosis. Einer indirekten Vergleichs-Metaanalyse zufolge könnte eine mittlere Dosis (300 bis 325 mg) einer niedrigen (75 bis 150 mg) überlegen sein.

Nach einer aortokoronaren Bypass-Operation verschließen sich etwa 15 bis 30 % der eingesetzten Venenstücke im ersten Jahr nach der Bypass-Operation wieder. Die Einnahme von Acetylsali-

cylsäure (ASS) wirkt sich günstig auf die Durchgängigkeit der Venenstücke aus. In bisherigen Studien wurde ASS hierzu in Tagesdosierungen zwischen 75 und 325 mg eingesetzt, wobei von

einer gleichen Wirksamkeit der Dosierungen ausgegangen wurde. In der Praxis wird ASS nach aortokoronarer Bypass-Operation meist in niedriger Dosis verordnet.

Da niedrige (75 bis 150 mg) und mittlere (300 bis 325 mg) Tagesdosierungen von ASS nach Bypass-Operation nie direkt verglichen wurden, wurde kürzlich eine indirekte Vergleichs-Metaanalyse durchgeführt. Dabei wurden in Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane-Register kontrollierter Studien) und im Internet randomisierte kontrollierte Studien gesucht, in denen die Wirksamkeit von niedrig oder mittel

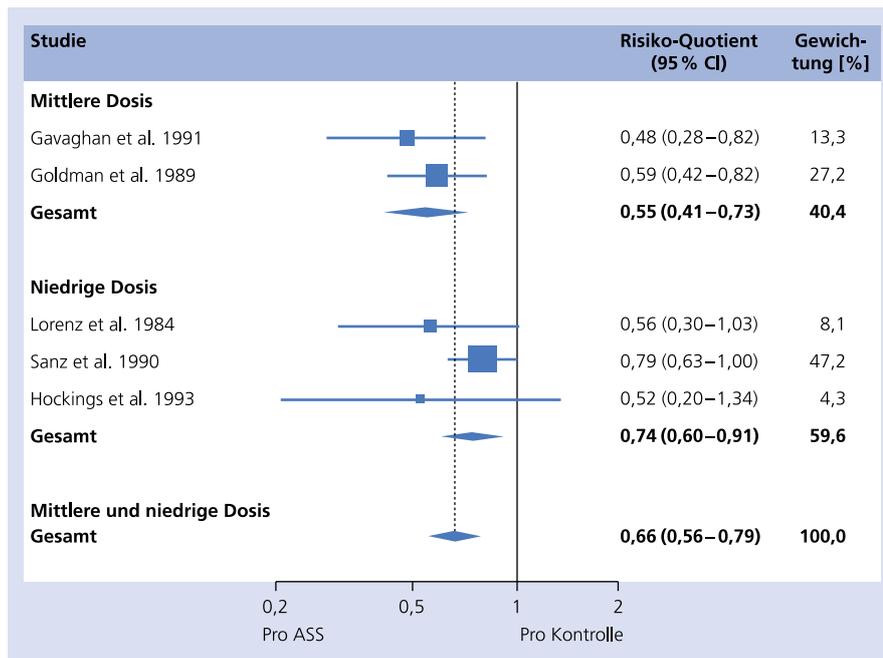


Abb. 1. Relatives Risiko für Bypass-Verschlässe mit niedrig und mittel dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) im Vergleich zu Placebo

dosierter ASS zum Schutz der Bypässe vor Verschluss gegen Placebo geprüft wurde. ASS musste als einzige Therapie eingesetzt worden sein. Jeder Patient durfte nur in einer Studie vorkommen. Zielkriterien waren der Verschluss von Bypässen (Anteil der Bypässe mit Verschluss) und die Ereignisrate (Anteil der Patienten mit einem oder mehreren Bypass-Verschlässen) im ersten Jahr nach der Operation, beide angiographisch ermittelt.

Drei Gutachter beurteilten die Studien auf Eignung und Qualität. Von 32 gefundenen Veröffentlichungen eigneten sich fünf für die Metaanalyse: drei Studien mit niedrig dosierter und zwei mit mittel dosierter ASS. Insgesamt wurden mehr als 3000 Patienten in diesen Studien untersucht.

Mit niedrig dosierter ASS war das relative Risiko für einen Bypass-Verschluss gegenüber Placebo um durchschnittlich 26% reduziert (relatives Risiko 0,74),

mit mittel dosierter ASS um durchschnittlich 45% (relatives Risiko 0,55). Das Verhältnis der relativen Risiken zwischen mittlerer und niedriger Dosierung betrug 0,74 (Abb. 1). Das relative Risiko, dass ein Patient ein Ereignis (ein oder mehrere Verschlüsse) erlitt, wurde ebenfalls mit der mittleren ASS-Dosierung stärker reduziert. Das Verhältnis der relativen Risiken für ein Ereignis betrug 0,81.

Demnach könnte eine *mittlere* Tagesdosis ASS besser vor einer Restenose nach Bypass-Operation schützen als die *niedrige* Tagesdosis. Unklar bleibt allerdings in den bisherigen Studien, ob durch die bessere Durchgängigkeit der Bypässe erneute Operationen, Herzinfarkte und Todesfälle verhindert werden.

Kritisch anzumerken ist, dass eine indirekte Vergleichs-Metaanalyse mit Placebo als Bindeglied voraussetzt, dass die verglichenen Studien sich nicht wesentlich unterscheiden. In den Studien mit niedrig dosierter ASS fand die Angiographie jedoch im Mittel viel früher (in der größten Studie bereits nach 10 Tagen) statt als in den Studien mit mittel dosierter ASS.

**Quelle**

Lim E, et al. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003;327:1309-11.

Susanne Wasielewski, Münster

**Perkutane Revaskularisierung**

**Weniger Restenosen bei Sirolimus-freisetzenden Stents**

Das Makrolid Sirolimus verhindert die Proliferation glatter Muskelzellen der Gefäßwand. Daher werden Sirolimus-freisetzende Stents signifikant weniger stark wieder verschlossen als Standardstents, so zwei Studien an Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten koronaren Herzkrankheit.

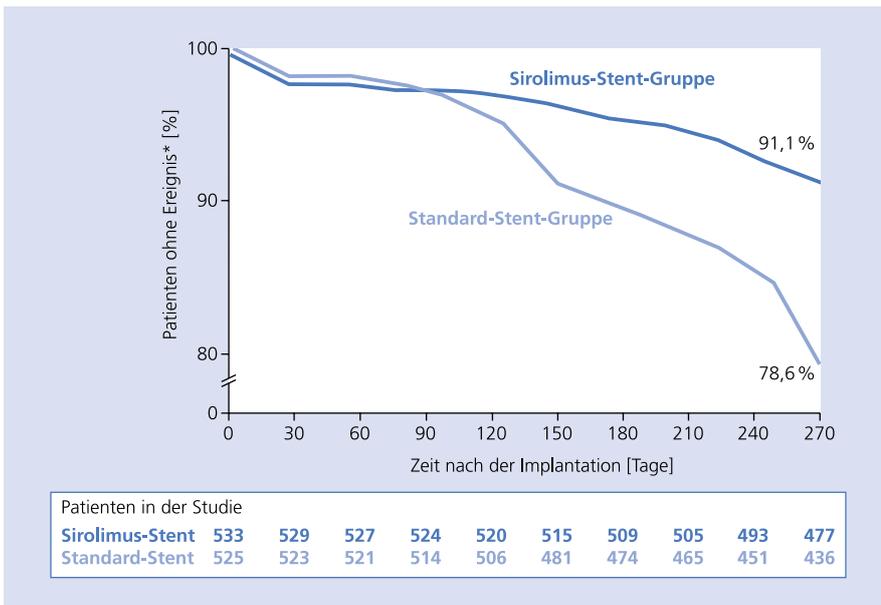
Die Stentimplantation ist mittlerweile die Standardmethode zur perkutanen Revaskularisierung von atherosklerotisch veränderten Koronargefäßen. Ein Problem war bisher die re-

lativ hohe Restenoserate von rund 30%. Sie ist zurückzuführen auf glatte Muskelzellen, die aus der Gefäßwand in das Stentlumen einwandern und dort proliferieren.

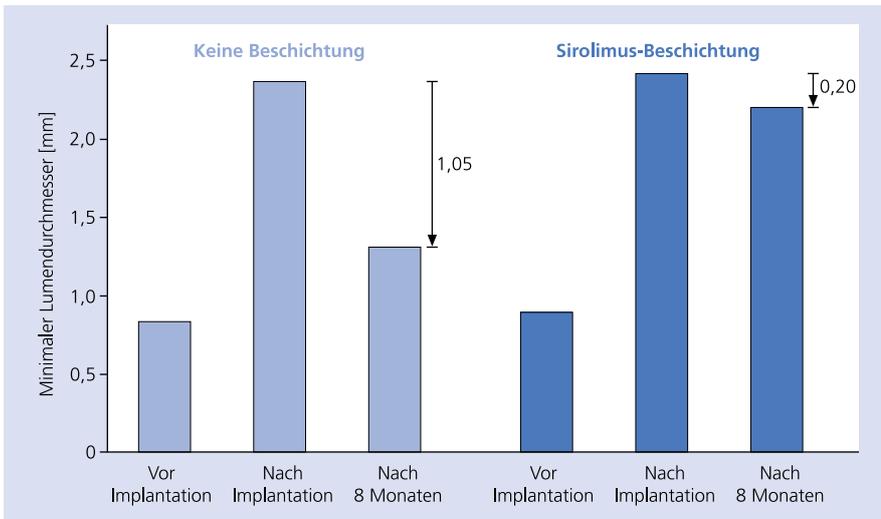
Diese Proliferation glatter Muskelzellen kann durch das extrem lipophile Sirolimus inhibiert werden. Sirolimus, ein Produkt aus *Streptomyces hygroscopicus*, war ursprünglich als Antimykotikum entwickelt worden. Ähnlich wie das ebenfalls von *Streptomyces*-Arten produzierte Tacrolimus zeigt dieses Makrolid aber auch starke immunsuppressive Eigenschaften. Sein Wirkungsmechanismus beruht auf einem Einfrieren des Zellzyklus in der G1-Phase. Sirolimus hat eine Halbwertszeit von 63 Stunden und wird über die 3A-Isoform des Cytochrom-P450 metabolisiert.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



**Abb. 1. Ereignisfreie\* Überlebensrate nach Stentimplantation: Sirolimus-beschichteter Stent im Vergleich zu „normalem“ Stent**  
 \*Ereignis = tödliche und nicht-tödliche myokardiale Ereignisse, erneute perkutane Revaskularisationsmaßnahme



**Abb. 2. Mittlerer minimaler Lumendurchmesser vor und unmittelbar nach der Stentimplantation sowie acht Monate später: Sirolimus-beschichtete Stents versus „normale“ Stents**

Die Überlegung, dass in Stents mit Polymer-eingekapseltem Sirolimus als „Überzug“ keine Proliferation glatter Muskelzellen mehr stattfinden kann, ließ sich in klinischen Studien verifizieren. Zwei neue Studien belegen die Überlegenheit der Sirolimus-freisetzenden Stents gegenüber normalen Stents. Beide Studien waren vom Ansatz und der Patientenpopulation her vergleichbar. Die 1 058 und 352 Koronarpatienten hatten alle schwierig zu behandeln-

de Stenosen, entweder aufgrund ihrer Ausdehnung oder weil ein Diabetes mellitus die Erkrankung komplizierte. In der ersten Studie trat der primäre kombinierte Studienendpunkt mit tödlichen und nicht-tödlichen myokardialen Ereignissen sowie einer erneuten perkutanen Revaskularisationsmaßnahme bei 21,0 % der Patienten mit nicht beschichteten Stents und bei 8,6 % mit Sirolimus-freisetzendem Stent auf ( $p < 0,001$ , **Abb. 1**).

Eine Stent-Thrombose trat einmal (0,4 %) in der Sirolimus-Gruppe und dreimal (0,8 %) in der Standard-Gruppe auf.

Primärer Studienendpunkt in der zweiten Studie war die Messung des minimalen Lumendurchmessers des Stents nach acht Monaten. Auch hier erwies sich der Sirolimus-Stent dem Standardstent als signifikant überlegen (2,22 mm vs. 1,33 mm,  $p < 0,0001$ , **Abb. 2**). Die Rate kardialer Ereignisse nach neun Monaten war ebenfalls deutlich reduziert (4,0 % vs. 20,9 %,  $p < 0,0001$ ). Wie in der zuerst beschriebenen Studie auch, war diese Differenz vor allem auf eine reduzierte Häufigkeit erforderlicher erneuter Revaskularisationsmaßnahmen zurückzuführen.

Nachdem die Restenose-verhindernde Wirkung der Sirolimus-Stents nachgewiesen ist, müssen nun weitere Fragen geklärt werden. So scheinen beispielsweise Diabetiker nicht so stark wie Nicht-Diabetiker zu profitieren. Möglicherweise gibt es andere Subgruppen, bei denen sich der beschichtete Stent als besonders wirksam erweist. Auch werden noch Daten über die Dauer der Schutzwirkung benötigt.

**Quellen**

Moses JW, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–23.  
 Schofer J, et al (E-SIRIUS Investigators). Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093–9.  
 Marks AR. Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1307–9.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,  
 München*

# Aus Forschung & Entwicklung

## Hepatitis-D-Infektionen

### Prenylierungsinhibitoren in Phase-III-Studien

**Eine neue Klasse von antiviral wirksamen Medikamenten, die Prenylierungsinhibitoren, blockiert Prenylierungsreaktionen von viralen Strukturproteinen, so dass die Virus-Morphogenese unterbunden wird. Phase-III-Studien bei Patienten mit Hepatitis-D-Virus-Infektion verliefen viel versprechend. Prenylierungsinhibitoren können oral gegeben werden und sind relativ gut verträglich.**

Die *Prenylierung* ist ein verbreiteter biochemischer Vorgang, bei dem Proteinstrukturen mit Farnesyl- oder Geranylgeranylresten und eventuell mit Fettsäuren modifiziert werden und so beispielsweise in Zellmembranen verankert werden können. Auch für Protein-Protein-Interaktionen ist die Prenylierung wichtig. Katalysiert wird sie durch die Protein-Farnesyltransferase (FTase) oder Protein-Geranylgeranyltransferasen (GGTasen).

*Viren* wie das Hepatitis-delta-Virus (HDV) sind bei der Replikation auf die Prenylierung ihrer Strukturproteine durch Enzyme der Wirtszelle angewiesen. Wird die Prenylierung in den Wirtszellen unterdrückt, unterbleibt die virale Morphogenese (Virusassembly), bei der sich die neu gebildeten Strukturproteine und Genome geordnet zu einem Viruspartikel zusammenlagern.

Daher wurde die Hemmung der Prenylierung als antivirales Therapieprinzip überprüft. Ausgangspunkt waren zwei überraschend gut verträgliche *Farnesyltransferase-Inhibitoren*, die ursprünglich für die Krebstherapie zur Verhinderung der Farnesylierung des ras-Onkogens entwickelt wurden. In vitro hemmten BZA-5B und FTI-277 die Bildung neuer Hepatitis-D-Viren stark. Im Tierversuch führte die Gabe beider Substanzen zur deutlichen Abnahme der HD-Virus-

konzentration. Eine Reihe von Prenylierungsinhibitoren wurde in Phase-I-, -II- und -III-Studien getestet. Die meisten dieser Substanzen können oral appliziert werden und sind relativ gut verträglich. Das Nebenwirkungsspektrum scheint Substanz-abhängig zu sein, eine auf die Unterdrückung der Farnesylierung zurückzuführende, klassenspezifische Nebenwirkung wurde bisher nicht beobachtet. Möglicherweise spielt beim Menschen die Proteinmodifikation durch Geranylgeranylreste eine größere Rolle als die Modifikation durch Farnesylreste. Mit den Farnesyltransferase-Inhibitoren steht eine innovative Klasse von antiviral wirksamen Medikamenten für die bisher nicht behandelbare HDV-Infektionen zur Verfügung. Die Wirkung der Prenylierungsinhibitoren auf weitere Viren wird geprüft.

**Quelle**  
Einav S, et al. Prenylation inhibitors: a novel class of antiviral agents. JAC 2003;52:883-6.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München*

## Primäre und sekundäre Thromboseprophylaxe

### Neues orales Antikoagulans Ximelagatran

**Der orale Thrombin-Hemmer Ximelagatran hat sich in der postoperativen Thromboseprophylaxe Warfarin als überlegen erwiesen und wurde in der Langzeit-Sekundärprophylaxe bei sehr guter Wirksamkeit ohne erhöhtes Blutungsrisiko insgesamt gut vertragen.**

Mit Ximelagatran (vorgesehener Handelsname Exanta®) steht ein neues orales Antikoagulans für die Prophylaxe und Therapie der Thromboembolie zur Verfügung. Ximelagatran hat eine orale Bioverfügbarkeit von 20 % und wird im Organismus rasch in seine aktive Form Melagatran überführt. Melagatran ist ein reversibler direkter Thrombin-Hemmer mit einer stabilen und reproduzier-

baren Pharmakokinetik. Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Cytochrom-P450-metabolisierten Substanzen treten nicht auf. In zwei neuen Studien wurden Kurz- und Langzeitnutzen in der Primär- und Sekundärprophylaxe untersucht.

In der doppelblinden, randomisierten Studie von Francis et al. wurde die Thromboembolie-prophylaktische

Wirksamkeit nach Kniegelenkersatz von Ximelagatran mit der von Warfarin (Coumadin®) verglichen. Aufgrund seines langsameren Wirkungseintritts wurde der Vitamin-K-Antagonist Warfarin bereits am Abend des Operationstags gegeben, Ximelagatran ab dem nächsten Morgen in einer zweimal täglichen Dosierung von 24 oder 36 mg. Die Prophylaxe dauerte zwischen sieben und zwölf Tagen.

Bei den 1851 ausgewerteten Patienten erwies sich die orale Gabe von 36 mg Ximelagatran zweimal täglich der Warfarin-Gabe beim primären kombinierten Studienendpunkt aus Thromboembolie und Gesamtmortalität überlegen (20,3 % vs. 27,6 %, p = 0,003). Bei den Blutungen – der wichtigsten Neben-

wirkung – bestand kein Unterschied, weder bei den „großen“ Blutungen mit größerem Blutverlust und an wichtigen Organen (Inzidenz 0,8 % bzw. 0,7 %) noch bei den „kleineren“ Blutungen vor allem im Operationsbereich und bei den Wundheilungscharakteristika. Auch beim sekundären kombinierten Endpunkt, Auftreten einer proximalen tiefen Venenthrombose, Lungenembolie und Tod, bestand kein Unterschied (2,7 % vs. 4,1 %,  $p = 0,17$ ).

### Sekundärprophylaxe über 18 Monate

In der Studie von Schulman et al. stand die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Langzeitprophylaxe mit Ximelagatran im Mittelpunkt. Eine antikoagulative Sekundärprophylaxe nach durchgemachter Thromboembolie mit Warfarin wird in der Regel nicht länger als 6 Monate durchgeführt, da das Blutungsrisiko den möglichen prophylaktischen Nutzen aufwiegt.

In die aktuelle doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden nun 1233 Patienten mit einer venösen Thromboembolie einbezogen, die über 18 Monate entweder mit zweimal täglich 24 mg Ximelagatran oder Placebo prophylaktisch behandelt wurden.

Beim primären Studienendpunkt, dem Auftreten einer erneuten venösen Thromboembolie, ergab sich ein hochsignifikanter Nutzen für den Thrombin-

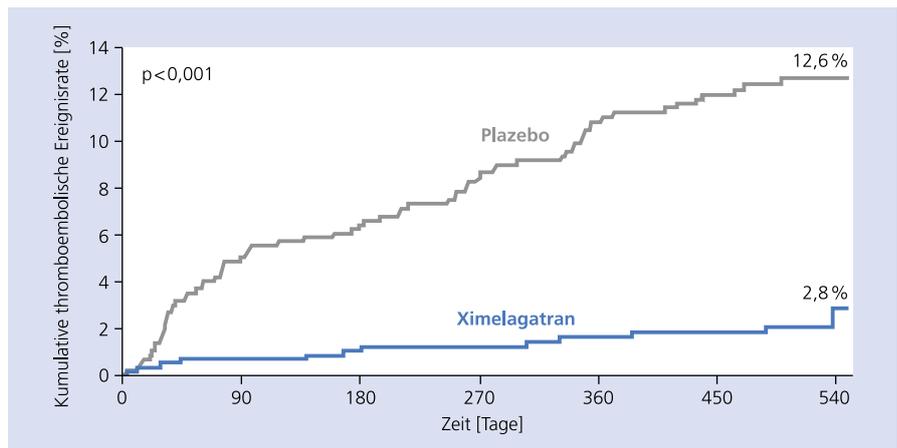


Abb. 1. Erneutes thromboembolisches Ereignis während Sekundärprophylaxe mit Ximelagatran versus Placebo

Hemmer gegenüber Placebo (12 Patienten vs. 71 Patienten,  $p < 0,001$ , **Abb. 1**).

Blutungen traten bei 134 und 111 Patienten auf, der Unterschied war nicht signifikant. Ein hochsignifikanter Unterschied ergab sich allerdings bei der Erhöhung der GPT-Werte (6,4 % vs. 1,2 %,  $p < 0,001$ ). Der Anstieg war allerdings nur vorübergehend und nicht mit einer verschlechterten Leberfunktion assoziiert.

### Leberwerte kontrollieren

Bei Ximelagatran überzeugt vor allem der entfallende Zwang zur engmaschigen Therapiekontrolle. Nachgegangen werden sollte aber dem unter der Lang-

zeitprophylaxe beobachteten Anstieg der Leberwerte, der immerhin bei einem von 16 Patienten auftrat. Obwohl er nur vorübergehend war, verdient er nach den Erfahrungen der vergangenen Jahre mit Medikamenten-Neueinführungen doch erhöhte Aufmerksamkeit.

### Quellen

- Francis CW, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703–12.
- Schulman S, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349:1713–21.
- Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21<sup>st</sup> century. *N Engl J Med* 2003;349:1762–4.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

## Therapiehinweise

### Akute Manie

### Krisenintervention mit Neuroleptika

Zur Behandlung akuter Manien mit psychotischer und aggressiver Komponente haben Neuroleptika einen hohen Stellenwert. Zu bevorzugen sind Substanzen mit geringem Potenzial für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen.

Die Aggravation manischer Symptome wird vom Betroffenen und seinem Umfeld nicht immer rechtzeitig erkannt. Nicht selten entwickelt sich daraus ei-

ne Krisensituation, die eine stationäre Aufnahme erforderlich macht. Typisch sind in diesen Fällen der Mangel an Krankheitseinsicht und das hohe Maß

an Agitation und Erregung mit gestörter Impulskontrolle, Anspannung, Feindseligkeit und Unkooperativität.

Bewährt hat sich für professionelle Helfer ein Training von Deeskalationsstrategien. Zu den wichtigsten Regeln gehören:

- Ruhe bewahren und ausstrahlen
- Leise sprechen
- Brust und Augen des Patienten beobachten (zur Abschätzung des Eigen- und Fremdgefährdungspotenzials)

- Sich nicht auf Diskussionen einlassen, sondern unverfängliche Themen anschnitten.

Da in dieser Situation der Grundstein für die spätere therapeutische Beziehung gelegt wird, sind hohe Anforderungen an die Medikation zu stellen. Sie muss schnell wirksam und so verträglich sein, dass der Kranke, besonders bei erstmaligem Erleben eines Akutmanagements, nicht „traumatisiert“ – also in Bezug auf seine zukünftige Behandlung negativ geprägt – wird. Da jede Therapieumstellung mit Risiken verbunden ist, sollte mit dem initial erfolgreichen Medikament auch eine dauerhafte Rezidivprophylaxe möglich sein.

Der Einsatz von Standardneuroleptika ist nur bei hochpsychotischen Zuständen indiziert. Denn manische Patienten sind für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen wesentlich vulnerabler als Schizophreniekranken. Das gilt nicht nur für die objektiv wahrnehmbaren physischen Symptome, sondern stärker noch für die psychische Befindlichkeit. Außerdem besteht das Risiko, dass Depressionen ausgelöst oder im Rahmen einer bipolaren Störung bestehende depressive Symptome verstärkt werden. Als besser verträglich gelten die Neuroleptika der zweiten Generation wie *Olanzapin* (Zyprexa®). Für die Akutintervention eignen sich hiervon ne-

ben den Filmtabletten insbesondere die Schmelztabletten und die inzwischen verfügbare parenterale Darreichungsform.

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lemke, Bonn, Satellitensymposium „Gemeinsame Bewältigung psychiatrischer Krisen – Subjektive Ansätze und therapeutische Allianzen“, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH anlässlich der V. Tagung „Die subjektive Seite der Schizophrenie“, Hamburg, 27. Februar 2003.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

## HIV-Therapie

### Nucleosidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer für einmal tägliche Gabe

**Der für die einmal tägliche Einnahme entwickelte nucleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitor (NRTI) Emtricitabin (FTC) ist der NRTI mit den längsten Halbwertszeiten und in der Monotherapie der derzeit potenteste Vertreter dieser Substanzgruppe. Im direkten Vergleich mit Stavudin war Emtricitabin wirksamer und verträglicher, wie auf der Einführungspresskonferenz der Firma Gilead berichtet wurde.**

Emtricitabin (FTC, Emtriva®, **Abb. 1**) ist wie Lamivudin (3TC, Epivir®) ein Cytidinanalogon, unterscheidet sich jedoch durch ein Fluoratom. Unter den NRTI hat es die längsten Verweilzeiten im Plasma und in den Zellen: Nach Einnahme der empfohlenen Tagesdosis von 200 mg in einer Kapsel beträgt die Plasmahalbwertszeit 10 Stunden und die intrazelluläre Halbwertszeit 39 Stunden. Im Steady State liegen die mittleren Plasmaspiegel 84 Stunden lang über der IC<sub>90</sub> (Wirkstoffkonzentration, die nötig ist, um 90 % der Virusver-

mehrung zu hemmen). Im Vergleich zu Lamivudin besitzt Emtricitabin in vitro eine 10-mal größere Substratspezifität zur viralen HIV-Transcriptase, aber eine 24-mal geringere Substratspezifität zur humanen mitochondrialen DNS-Polymerase. In der kurzzeitigen Monotherapie reduziert Emtricitabin die Viruskonzentration im Blut im Vergleich zu allen anderen NRTI am stärksten: Nach 12 bis 14 Tagen sinkt bei HIV-Patienten die Viruskonzentration um 1,7 bis 1,92 log-Stufen (**Abb. 2**).

Emtricitabin kombiniert mit dem NRTI Didanosin (ddI, Videx®) und dem nicht nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Inhibitor Efavirenz (EFV, Sustiva®) ist mit drei Tabletten beziehungsweise Kapseln am Tag eine einfache HIV-Therapie. In der noch laufenden, offenen Pilotstudie ANRS 091 nahmen von anfangs 40 Patienten nach drei Jahren noch 32 Patienten Emtricitabin/

Didanosin/Efavirenz als Ersttherapie ein. Die Intention-to-treat-Analyse ergab zu diesem Zeitpunkt bei 75 % der Patienten eine Viruskonzentration unter 400 HIV-RNS-Kopien/ml Blut und die CD4-Zellzahl stieg im Vergleich zum Ausgangswert um 304 Zellen/μl.

Mit Emtricitabin wurde erstmals auch die statistische Überlegenheit eines NRTI gegenüber einem anderen NRTI gezeigt. In der randomisierten, doppelblinden Studie FTC-301 erhielten 286 bisher nicht vorbehandelte Patienten einmal täglich Emtricitabin/Didanosin/Efavirenz und 285 Patienten erhielten statt Emtricitabin zweimal täglich den NRTI Stavudin (d4T, Zerit®). Aufgrund einer Zwischenauswertung der Daten nach 24 Wochen empfahl das Data Safety Monitoring Board wegen der signifikant schlechteren Ergebnisse, den Stavudin-Behandlungsarm abzubrechen. Zu diesem Zeitpunkt lag der mediane Behandlungszeitraum bei 42 Wochen. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten nach 48 Wochen 74 % der Patienten im Emtricitabin-Arm eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml im Vergleich zu 58 % im Stavudin-Arm (p = 0,0001), in der As-treated-Analyse waren es 91 % und 84 % (p < 0,05). Durchschnittlich stieg mit Emtricitabin die CD4-Zellzahl um 168 Zellen/μl und mit Stavudin um 134 Zellen (p ≤ 0,05). Insgesamt 6 % der Patienten aus der Emtricitabin-Gruppe

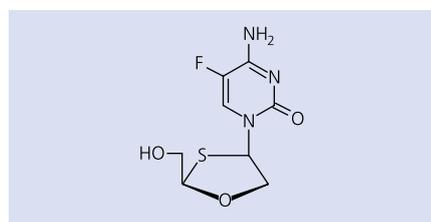


Abb. 1. Emtricitabin

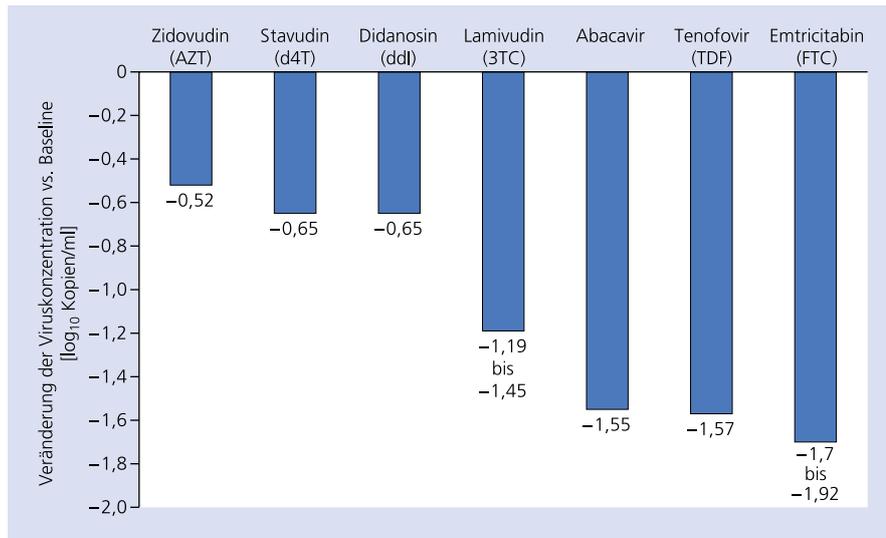


Abb. 2. Wirksamkeit nicht nucleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) bei Kurzzeit-Monotherapie in verschiedenen Studien – Senkung der Viruskonzentration nach 12- bis 14-tägiger Behandlung

brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab und 3 % wurden wegen virologischen Versagens ausgeschlossen, im Stavudin-Arm wurde als Abbruchgrund

bei 27 % Nebenwirkungen und bei 12 % virologisches Versagen angegeben. Signifikant weniger Patienten hatten unter Emtricitabin im Vergleich zu Stavu-

Neuroleptika

Partieller Dopamin-Agonist Aripiprazol auch für die Langzeittherapie geeignet

Aripiprazol, der erste Vertreter der neuen Neuroleptika-Wirkstoffklasse der partiellen Dopamin-Agonisten, erwies sich in einer Langzeitstudie bei Schizophrenie-Patienten als mindestens ebenso wirksam wie Haloperidol, verbesserte jedoch Negativ- und depressive Symptomatik stärker als das klassische Neuroleptikum bei gleichzeitig verminderter Nebenwirkungsrate.

Die Einführung der atypischen Neuroleptika brachte für viele Schizophrenie-Patienten Vorteile gegenüber den klassischen Neuroleptika vor allem bei der Verbesserung der Negativsymptomatik wie depressive Stimmungslage oder sozialer Rückzug. Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen treten seltener auf. Allerdings limitieren Gewichtszunahme, Hyperprolaktinämie und negative Auswirkungen auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel zumindest bei einigen Patienten den in der Schizophrenie-Therapie erforderlichen Langzeiteinsatz.

Eine weitere Verbesserung bei Wirksamkeit und Verträglichkeit erhofft man sich

zunächst durch die neue pharmakologische Gruppe der partiellen Dopamin-Agonisten mit dem ersten Substanzvertreter Aripiprazol (vorgesehener Handelsname: Abilify®; Abb. 1). Partielle Dopamin-Agonisten zeigen am Dopamin-2-Rezeptor eine niedrigere intrinsische Aktivität als volle Agonisten. Dadurch reagieren sie jeweils in Abhängigkeit vom Spiegel des natürlich vorkommen-

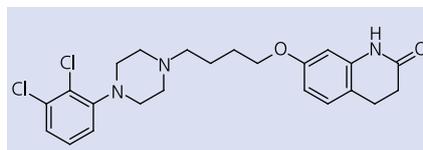


Abb. 1. Aripiprazol

den Diarrhö (23 % vs. 32 %), Übelkeit (13 % vs. 23 %), periphere Neuropathie (4 % vs. 13 %) und Laktatazidose (0 % vs. 3 %). Vermehrter Husten war die einzige Nebenwirkung, unter der mehr Patienten aus dem Emtricitabin-Arm litten (14 % vs. 8 %).

Emtricitabin wurde im Oktober 2003 in Europa in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab vier Monate zugelassen.

Quelle

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Bonn, Prof. Dr. Schlomo Staszewski, Frankfurt, Dr. Stefan Esser, Essen; Einführungs-Symposium und Pressekonferenz „Emtricitabin – eine neue Substanz zur Behandlung der HIV-Infektion“, Frankfurt, 28. und 29. November 2003, veranstaltet von Gilead Sciences.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

den Neurotransmitters eher als Agonist (bei Dopamin-Mangel) oder als Antagonist (bei Dopamin-Überschuss). Diese „funktionelle“ Pharmakologie kommt der Pathophysiologie der Schizophrenie entgegen: Schizophrenie-Patienten haben nämlich im mesolimbischen System einen exzessiven Dopamin-Überschuss. Dieser Zustand wird für die produktive (Positiv-)Symptomatik wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Aggressivität verantwortlich gemacht. Dagegen herrscht in den mesokortikalen Bereichen eher ein Dopamin-Mangel, der die Negativsymptomatik sowie die kognitiven Defizite hervorruft.

Aripiprazol zeigt darüber hinaus partiell agonistische Aktivitäten an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren des serotonergen Transmittersystems, wodurch sich eine Wirksamkeit gegen Angst und Depression ergibt.

Langzeitstudie über 52 Wochen

Nachdem sich Aripiprazol in Kurzzeitstudien bereits als gut wirksam und verträglich erwiesen hat, wurden nun in zwei Studien mit vergleichbarem Design seine Langzeit-Wirksamkeit und -Verträglichkeit im Vergleich

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zu Haloperidol überprüft. Einbezogen waren insgesamt 1294 Patienten mit einer nach DSM-IV-Kriterien diagnostizierten Schizophrenie, die als Neuroleptika-Responder eingestuft werden konnten. Sie erhielten randomisiert und doppelblind entweder 30 mg/Tag Aripiprazol oder 10 mg/Tag Haloperidol. Die Studie dauerte 52 Wochen.

In allen geprüften Symptomscores zeigte Aripiprazol eine Haloperidol vergleichbare oder überlegene Langzeitwirksamkeit. Eine Überlegenheit ergab sich in den Subskalen zur Negativsymptomatik und in Skalen, in denen sich depressive Symptome niederschlugen. Die *Zeit bis zum Absetzen* der Medikation war unter Aripiprazol hochsignifikant länger als unter Haloperidol ( $p = 0,0001$ ), das gleiche galt für das Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ( $p = 0,0001$ ). Bei Studienende nahmen noch 43 % der ursprünglich einbezogenen Patienten Aripiprazol und 30 % Haloperidol ( $p < 0,001$ ).

*Extrapiramidale Nebenwirkungen* waren unter dem partiellen Dopamin-Agonisten seltener und weniger stark ausgeprägt als unter Haloperidol ( $p < 0,001$ ). In Bezug auf *Gewichtsveränderungen* ergab sich im Mittel kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Stratifizierung nach Body-Mass-Index (BMI) offenbarte jedoch eine deutlichere Zunahme unter Aripiprazol bei niedrigerem Ausgangswert ( $BMI < 23 \text{ kg/m}^2$ ). Bei hohem Ausgangswert ( $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ) kam

es eher zur Gewichtsabnahme. Die *Pro-lactin-Spiegel* lagen bei den meisten Patienten im Normbereich. Hinweise auf klinisch relevante EKG-Veränderungen ergaben sich nicht.

### Verbesserung bei der Negativsymptomatik

Damit erweist sich Aripiprazol in der Schizophrenie-Langzeittherapie Haloperidol mindestens als ebenbürtig. Eine Überlegenheit zeigt sich vor allem in Bezug auf die Negativ- und depressive Symptomatik. Diese Symptome schränken das Leben aber genau so stark ein wie die Positivsymptomatik und sind häufig ein Grund für den Rückzug der Patienten aus beruflichem und sozialem Umfeld sowie den Verbleib in psychiatrischen Kliniken.

Auch die länger aufrecht erhaltene kontinuierliche Therapie stabilisiert die Patienten langfristig und vermindert die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. Die höhere Therapietreue dürfte vor allem auf die bessere Verträglichkeit zurückzuführen sein.

### Quellen

- Kasper S, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6: 325–37.
- Lieberman JA. Dopamine partial agonists. A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004;18: 251–67.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
München

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

### Herausgeber

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

### Redaktion

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

**Regelmäßige Textbeilage:** Neue Arzneimittel

### Anzeigen

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

### Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

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

### Abonnenten-Service

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

### Bezugsbedingungen

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

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

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

### Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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

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



© 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

**Beilagenhinweis:** Arzneimitteltherapie express Nr. 76. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.