

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
22. Jahrgang · Heft 5
Mai 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. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
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**

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Carsten Bokemeyer, Tübingen

Aprepitant

Die Rolle des neuen NK1-Rezeptor-Antagonisten in der
antiemetischen Therapie

129

Claus Niederau, Oberhausen

Substrathemmung durch Miglustat

Neue Behandlungsstrategie der Gaucher-Krankheit

136

Übersichten

Ralf Zahn, Uwe Zeymer und Jochen Senges, Ludwigshafen

PTCA oder Fibrinolyse beim ST-Hebungs- myokardinfarkt (STEMI)?

Standortbestimmung – aktuelle Ergebnisse

142

Katharina Schaber, Christiane Beckmann, Christoph Brochhausen,
Klaus Mörike, Matthias Schwab, Hannsjörg W. Seyberth und
Christoph H. Gleiter

Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

150

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

Interaktion: Acetylsalicylsäure plus Ibuprofen nach Herzinfarkt erlaubt?
Kardiovaskuläre Prävention: ACE-Hemmung reduziert Mikroalbuminurie, CSE-Hemmung nicht
Ovarialkarzinom-Rezidiv: Vorteile für Platin-Therapie plus Paclitaxel
Brustkrebs: Letrozol verbessert krankheitsfreies Überleben nach Tamoxifen-Therapie

154

Aus Forschung und Entwicklung

Kardiale Bypass-Operation: Komplementinhibition kann perioperativen Myokardinfarkt
verhindern
Zystische Fibrose: Topisches Gentamicin korrigiert Genveränderung

157

Therapiehinweise

Metastasiertes Mammakarzinom: Längeres progressionsfreies Überleben mit
Gemcitabin plus Paclitaxel
Mammakarzinom mit Knochenmetastasen: Ibandronsäure reduziert
Skelettkomplikationen

159

Impressum

160

Aprepitant

Die Rolle des neuen NK1-Rezeptor-Antagonisten in der antiemetischen Therapie

Carsten Bokemeyer, Tübingen

Die Einführung der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und deren Kombination mit Dexamethason hat in den letzten fünf bis zehn Jahren zu einer erheblichen Verbesserung der Vermeidung von akuter Emesis bei hoch emetogener Chemotherapie geführt. Während heute für 70 bis 75 % aller Patienten in der akuten Phase eine gute Protektion gegen Nausea und Emesis erzielt werden kann, leiden mindestens 40 bis 50 % der Patienten weiterhin an diesen Symptomen in den ersten Tagen nach Chemotherapie. Neurokin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK1-Antagonisten) gehören zu einer neuen Klasse von antiemetischen Substanzen, welche die Bindung von Mediatoren wie beispielsweise Substanz P an den NK1-Rezeptor verhindern, der sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase der Emesis eine wichtige Rolle spielt. Zwei prospektiv randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien haben die Rolle des NK1-Antagonisten Aprepitant in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason bei hoch emetogener, Cisplatin-haltiger Chemotherapie evaluiert. Mit mehr als 1000 Patienten in diesen zwei Studien konnte eine 13%ige Verbesserung in der akuten Phase sowie eine etwa 20%ige bessere Verhinderung von Nausea und Emesis in der verzögerten Phase (Tage 2 bis 5 nach Chemotherapie) erzielt werden. Die Gabe von Aprepitant erfolgte zusätzlich zur Standard-Antiemese; der Effekt hielt über alle sechs Therapiezyklen der hoch emetogenen Chemotherapie an. Somit kann durch die prophylaktische Gabe von Aprepitant eine wesentliche Verbesserung der antiemetischen Therapie sowohl in der akuten als auch der verzögerten Phase bei hoch emetogener Chemotherapie gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason allein erzielt werden. Neben der klaren Indikation bei hoch emetogener (Cisplatin-haltiger) Chemotherapie wird die Bedeutung von Aprepitant in Kombination mit Standard-antiemetischer Therapie gegenwärtig auch bei moderat emetogenen Chemotherapieregimen überprüft.

Arzneimitteltherapie 2004;22:129-35.

Übelkeit und Erbrechen zählen zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen der Chemotherapie. Patientenbefragungen zeigen, dass diese Komplikationen mehr gefürchtet werden als Haarausfall oder Krankenhausaufenthalte und dass sie für manche Patienten sogar Grund für die Ablehnung einer onkologischen Therapie waren [1]. Eine wirksame antiemetische Therapie ist somit ein wesentlicher Bestandteil einer guten onkologischen Therapie. Die Symptome Erbrechen und Übelkeit sind evolutionsgeschichtlich betrachtet ein *Schutzreflex*, der dazu dient, das betroffene Lebewesen vor der Resorption aufgenommener Gifte zu schützen.

Sinnvollerweise werden giftige Stoffe durch Erbrechen wieder aus dem Magen entfernt. Allerdings sind die Gründe für Übelkeit und Erbrechen gerade bei Tumorpatienten im einzelnen oft vielschichtig. Neben metabolischen Ursachen wie Urämie und Leberinsuffizienz spielen auch organische Ursachen wie Stenosingen im Gastrointestinaltrakt, Ileus, Enteritis oder ZNS-Metastasen eine Rolle.

Pathophysiologie

Die genauen Mechanismen von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit sind nach wie vor ungeklärt,

aber vermutlich handelt es sich um einen *multifaktoriellen Prozess*. Diskutiert wird eine direkte Stimulation der Chemorezeptoren-Trigger-Zone (CTZ) im Bereich der Area postrema der Medulla oblongata durch Zytostatika mit konsekutiver *Aktivierung des Brechzentrums*, das sich ebenfalls in der Medulla oblongata befindet [2]. Das Brechzentrum ist anatomisch und funktionell eng mit dem Atem- und Vasomotorenzentrum verbunden, so dass vegetati-

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, E-Mail: carsten.bokemeyer@med.uni-tuebingen.de

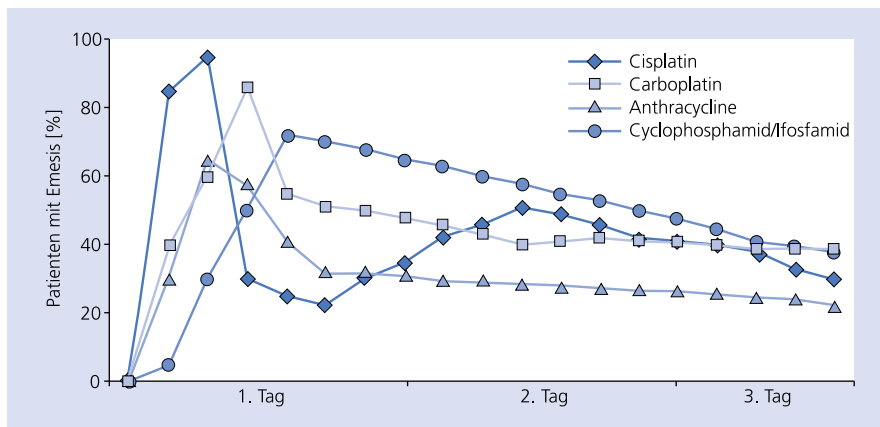


Abb. 1. Zeitverlauf der Emesis bei verschiedenen Zytostatika [nach 24]

ve Begleitsymptome wie Atemnot und tränende Augen auftreten können. *Chemorezeptoren*, deren Stimulation durch Zytostatika zu einer Erregung des Nervus vagus führen kann, befinden sich auch im Gastrointestinaltrakt. Konsekutiv kommt es zu einer Aktivierung des Brechzentrums. Gleiches gilt für eine *mechanische Dehnung* von Magen oder Darm. Hinzukommen können optische, sensorische und vestibuläre Signale sowie psychogene Faktoren.

Neurotransmitter beeinflussen die emetischen Bahnen und das Brechzentrum. Für diese Neurotransmitter stehen zahlreiche, zum Teil *hochspezifische Rezeptoren* zur Verfügung, wie die Dopamin-(D₂-), Histamin-(H₂-), Acetylcholin-, Neurokinin-(NK1-), Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-) und Serotonin-(5-HT-)Rezeptoren.

Zunächst war das dopaminerge System im Fokus der Forschung. Zahlreiche effektive Antiemetika sind *Dopamin-Antagonisten* mit allerdings unterschiedlicher Rezeptoraffinität. Es konnten aber auch Dopamin-unabhängige Effekte dieser Substanzen auf die Chemorezeptoren-Trigger-Zone (CTZ) nachgewiesen werden. Die Aktivität von hochdosiertem *Metoclopramid* ist durch dopaminerge Blockade allein nicht erklärbar.

Ein für das akute Chemotherapie-induzierte Erbrechen äußerst wichtiger Neurotransmitter ist das *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) [3]. Serotonin kann im menschlichen Körper in zahlreichen Geweben nachgewiesen werden und hat eine Vielzahl von kardi-

ovaskulären, respiratorischen, gastrointestinalen und zentralnervösen Wirkungen. Die höchsten Konzentrationen von 5-HT finden sich in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut. In den letzten Jahren wurden vier Haupttypen von 5-HT-Rezeptoren klassifiziert. Der für die Emesis wichtigste ist der *5-HT₃-Rezeptor*, der in hoher Dichte in den vagalen afferenten Nervenenden und im Hirnstamm vorkommt. Durch die Chemotherapie wird im Darm (und auch im ZNS) Serotonin freigesetzt, und über den Nervus vagus werden die CTZ und schließlich das Brechzentrum stimuliert. Zunächst konnte gezeigt werden, dass hochdosiertes Metoclopramid insbesondere durch eine 5-HT₃-antagonistische Wirkung antiemetische Effekte entfaltet. Später wurden selektive 5-HT₃-Antagonisten entwickelt, die im Tiermodell eine Cisplatin-induzierte Emesis hocheffektiv verhinderten. 1987 wurden die ersten klinischen Erfolge mit diesen Substanzen in der Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Emesis publiziert [4].

In den letzten Jahren ist die *Substanz P* in den Fokus der Emeseforschung gerückt, nachdem dieses Neuropeptid ebenfalls im Gastrointestinaltrakt und in der Chemorezeptor-Triggerzone nachgewiesen worden war. Substanz P bindet spezifisch an den Neurokinin-(NK1-)Rezeptor, der das emetogene Signal vermittelt. Inzwischen wurden eine Reihe von NK1-Rezeptor-Antagonisten identifiziert und es zeigte sich in verschiedensten Modellsystemen eine breite antiemetische Wirksamkeit [5]. Selbst

emetogene Stimuli, die durch Serotonin- oder Dopamin-Rezeptorblockade nicht beeinflussbar waren, konnten mit NK1-Antagonisten moduliert werden. Vor kurzem wurde der NK1-Antagonist *Aprepitant* (Emend®) in Deutschland für die antiemetische Prophylaxe zugelassen. Die bisherigen klinischen Erfahrungen zeigen, dass Aprepitant in Kombination mit den klassischen Antiemetika einen weiteren Beitrag zur Verminderung der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis leistet.

Formen der Nausea und Emesis

Im Rahmen der Chemotherapie können sich Übelkeit und Erbrechen in unterschiedlichen Formen manifestieren. In der Literatur werden vor allem drei emetische Syndrome unterschieden.

Die *akute Emesis* tritt innerhalb von 24 Stunden nach Applikation eines Zytostatikums auf. Beginn und Dauer können bei unterschiedlichen Patienten variieren und zeigen auch Besonderheiten bei den verschiedenen Zytostatika und Zytostatika-Kombinationen (Abb. 1). Wichtigster Mediator der akuten Emesis scheint das Serotonin-System zu sein.

Die *verzögerte Emesis* tritt nach der akuten Phase auf. Im Allgemeinen handelt es sich um die Tage zwei bis fünf nach der Applikation der Chemotherapeutika. Verzögert auftretende Nausea und Erbrechen sind typisch für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Selbst wenn die Patienten keine akute Emesis erleiden, kann eine verzögerte Symptomatik an den Folgetagen auftreten. Serotonin spielt bei dieser Form der Emesis eine untergeordnete Rolle.

Bei der *antizipatorischen Emesis* handelt es sich um ein psychisch bedingtes, erlerntes Erbrechen, das sowohl vor, während und nach der Chemotherapie auftreten kann. Hauptursache ist eine unzureichende Emesisprophylaxe bei den vorangegangenen Chemotherapiezyklen.

Emetogenes Potenzial verschiedener Zytostatika

Die wichtigste Einflussgröße für die Ausprägung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapien ist die *emetogene Potenz* des verabreichten Medikaments. Anhand von empirischen Beobachtungen wurde versucht, das emetische Potenzial verschiedener Zytostatika zu klassifizieren. Nach der Häufigkeit, mit der mit Erbrechen gerechnet werden muss, haben Hesketh et al. fünf Stufen unterschieden [6, 7]: > 90 %, 60–90 %, 30–60 %, 10–30 % und < 10 %. Nicht nur das verabreichte Zytostatikum, sondern auch die gewählte Dosis sowie die Darreichungsform bestimmen die emetische Wirkung auf den Patienten. Zu den hoch emetogenen Substanzen zählen Cisplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazin und Carmustin (Tab. 1).

Antiemetische Stufentherapie

Bei der antiemetischen Therapie gilt der Grundsatz: *Prophylaxe geht vor Therapie*. Nur eine weitgehende Verhinderung von Erbrechen und Übelkeit reduziert die Gefahr des schwer behandelbaren antizipatorischen Erbrechens. Die adäquate prophylaktische Behandlung muss daher vor der ersten Chemotherapie beginnen.

Die bisherigen Therapieempfehlungen wie zum Beispiel die publizierten Konsensusempfehlungen der „American Society of Clinical Oncology“ [8] sahen bisher folgendes Vorgehen vor:

Akute Chemotherapie-induzierte Emesis

- Zur Prävention der akuten Emesis, die durch eine Chemotherapie mit *hohem emetogenen* Index induziert wird, wird die Kombination eines 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason empfohlen. Die zur Verfügung stehenden 5-HT₃-Antagonisten werden in adäquater Dosierung als äquivalent angesehen und können sowohl oral als auch intravenös appliziert werden. Der Einmalgabe sollte gegenüber der mehrmals

Tab. 1. Emetogene Potenz verschiedener Zytostatika nach Hesketh (modifiziert gemäß einer Konsensusempfehlung der American Society of Health-System Pharmacists) [6, 7]

Stufe	Häufigkeit des Erbrechens [%]	Substanzen
5	> 90	Carmustin > 250 mg/m ² Cyclophosphamid > 1 500 mg/m ² Streptozotocin Methotrexat Pentostatin
4	60–90	Carboplatin Cisplatin < 50 mg/m ² Cyclophosphamid > 750 mg/m ² < 1 500 mg/m ² Doxorubicin > 60 mg/m ² Procarbazon (oral) Dactinomycin > 1,5 mg/m ²
3	30–60	Cyclophosphamid < 750 mg/m ² Dactinomycin < 1,5 mg/m ² Doxorubicin 20–60 mg/m ² Ifosfamid Mitoxantron < 15 mg/m ²
2	10–30	Asparaginase Docetaxel Fluorouracil < 1 000 mg/m ² Methotrexat > 50 mg/m ² < 250 mg/m ² Paclitaxel Mitomycin C Thiotepa
1	< 10	Bleomycin Chlorambucil (oral) Fludarabin Methotrexat < 50 mg/m ² Vinblastin Vincristin Interferone Mercaptopurin

täglichen Applikation den Vorzug gegeben werden. Benzodiazepine und Antihistaminika werden als einzelne Substanzen nicht empfohlen, können aber nützlich in der Kombination mit der Standardtherapie sein.

- Bei einem *mäßig hohen emetogenen* Potenzial (Level 3 + 4) wird ebenfalls die Kombination eines 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason empfohlen.
- Besteht nur ein *geringes emetogenes* Risiko (Level 1 + 2), sollte entweder keine Antiemetik oder ein Glucocorticoid appliziert werden.

Verzögerte Emesis

- Zur Prävention der verzögerten Emesis mit *hohem emetogenen* Risiko im Rahmen einer Cisplatin enthaltenden Chemotherapie wird ein Glucocorticoid plus Metoclopramid empfohlen.

Alternativ kann anstelle von Metoclopramid auch ein 5-HT₃-Antagonist appliziert werden.

Die Rolle von Aprepitant

Trotz bisheriger Fortschritte in der Therapie der Chemotherapie-induzierten Antiemetik ist es noch nicht gelungen, den Schrecken dieser Nebenwirkung vollständig zu beseitigen. Eine kürzlich durchgeführte Erhebung an Münchner Kliniken hat gezeigt, dass bis zu einem Drittel der chemotherapierten Patienten unter Emesis zu leiden hatten, insbesondere unter verzögertem Erbrechen [9]. Es sind daher kontinuierlich weitere Anstrengungen notwendig, um die antiemetische Therapie zu verbessern. Eine neue sehr vielversprechende Substanzgruppe sind die Antagonisten des Rezeptors für die Substanz P [5, 10].

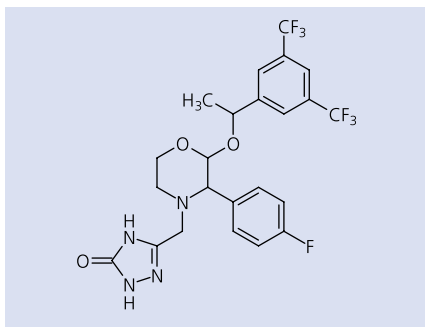


Abb. 2. Aprepitant (Emend®)

Wie oben dargestellt, ist *Substanz P* ein Neuropeptid aus der Tachykinin-Familie, das Übelkeit und Erbrechen induzieren kann. Darüber hinaus spielt Substanz P eine Rolle bei verschiedenen Entzündungsreaktionen und immunologischen Vorgängen wie beispielsweise bei Asthma bronchiale, Arthritis oder entzündlichen Darmerkrankungen. Nachdem hochselektive Antagonisten des NK1-Rezeptors zur Verfügung standen, wurde im Tiermodell eine deutliche antiemetische Wirksamkeit demonstriert. In der klinischen Anwendung zeigte sich eine Wirksamkeit der Substanzgruppe sowohl beim akuten als auch beim verzögerten Erbrechen [11–13]. Ende 2003 wurde Aprepitant (Abb. 2) als erster Vertreter dieser neuen Substanzklasse in Deutschland zugelassen. Als Anwendungsgebiet wird die Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie genannt. Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigen, dass ein signifikanter Vorteil für die Reduktion des akuten Erbrechens durch die Kombination Aprepitant + 5-HT₃-Antagonist + Dexamethason gegenüber 5-HT₃-Antagonist + Dexamethason allein besteht [14, 15]. In beiden Studien wurden Patienten mit einer Cispla-

tin-haltigen Chemotherapie ≥ 70 mg/m² behandelt. Zusätzlich zur Standard-Antiemese mit Ondansetron und Dexamethason erhielten die Patienten Aprepitant oral eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie appliziert. Die Dosierungsschemata für beide Studiengruppen sind in **Tabelle 2** dargestellt. Ondansetron wurde mit 32 mg i. v. als höchstmögliche Dosis gewählt, um das Argument zu entkräften, dass eine mögliche Unterdosierung dieses 5-HT₃-Antagonisten stattgefunden habe. Dexamethason wurde in der Kontrollgruppe mit 20 mg am Tag der Chemotherapie sowie mit 8 mg an den Tagen 2 bis 4 eingesetzt. Von Aprepitant wurden 125 mg am Tag der Chemotherapie und 80 mg am Tag 2 und 3 nach Chemotherapie gegeben. In der Aprepitant-Gruppe wurde die Dexamethason-Dosis von 20 auf 12 mg (Tag 1) oder von 2 x 8 mg auf 1 x 8 mg (Tag 2 und 3) reduziert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da Aprepitant zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Dexamethason führen kann und eine überproportionale Erhöhung der Dexamethason-Spiegel damit ausgeschlossen werden sollte [16]. In beiden Studien wurde der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen an den Tagen 1 bis 5 ausgewertet und damit der Effekt von Aprepitant in Kombination mit Standard-Antiemese sowohl für die akute Phase der Chemotherapie als auch für die verzögerte Nausea und Emesis untersucht. Die zusammenfassenden Ergebnisse zeigen sowohl eine 13%ige Verbesserung für den Akutbereich als auch eine 20%ige Verbesserung für die verzögerte Nausea und Emesis unter Zugabe von Aprepitant (Abb. 3). In beiden Studien wurde das gleiche Ausmaß eines Vorteils durch die Zugabe von Aprepitant im Rahmen der hoch eme-

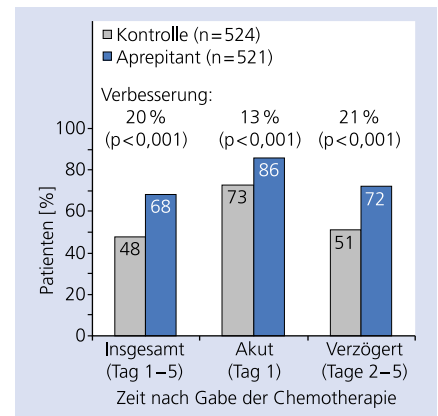


Abb. 3. Wirksamkeit von Aprepitant in Phase-III-Studien: Vollständiges Ansprechen im 1. Zyklus (keine Emesis und keine zusätzliche antiemetische Therapie) [nach 14, 15]

togenen Chemotherapie erzielt, sodass damit für die Neubewertung Evidenzbasierter Therapieempfehlungen zur Antiemese zwei klinische Studien mit höchstem Evidenzlevel vorliegen.

Der anhaltende Effekt über die ersten fünf Tage nach der Therapie lässt sich **Abbildung 4** entnehmen, in der ebenfalls die Daten aus beiden Studien gepoolt dargestellt werden.

Die in den Studien eingeschlossenen Patienten umfassen die klassischen Gruppen der mit Cisplatin behandelten Tumoren, darunter Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Kopf/Hals-Tumoren, Ösophagus- und Magenkarzinom. Neben der objektiven Analyse der Häufigkeit von Erbrechen wurde durch eine Patientenbeurteilung die subjektive Verbesserung der Nausea durch Darstellung auf einer Analogskala ebenfalls als signifikant durch Hinzunahme von Aprepitant nachgewiesen [14, 15, 17].

Das *Nebenwirkungsprofil* von Aprepitant in Kombination mit Standard-Antiemese war sehr günstig, es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen, Therapieabbruch durch schwere Nebenwirkungen oder Todesfälle zwischen der Aprepitant- und der Kontrollgruppe mit jeweils 544 beziehungsweise 550 Patienten. Nebenwirkungen, die nach Gabe von Aprepitant etwas gehäuft erschienen, waren Asthenie, Fatigue und Schluckauf. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht.

Tab. 2. Dosierungsschema in den Studien 052 und 054 [14, 15]

	Tag 1	Tag 2 bis 3	Tag 4
Aprepitant-Gruppe (n = 549)	Aprepitant 125 mg oral Dexamethason 12 mg oral Ondansetron 32 mg i. v.	Aprepitant 80 mg oral Dexamethason 8 mg/Tag oral	Dexamethason 8 mg/Tag oral
Kontroll-Gruppe (n = 554)	Plazebo Dexamethason 20 mg oral Ondansetron 32 mg i. v.	Plazebo Dexamethason 8 mg zweimal täglich oral	Dexamethason 8 mg zweimal täglich oral

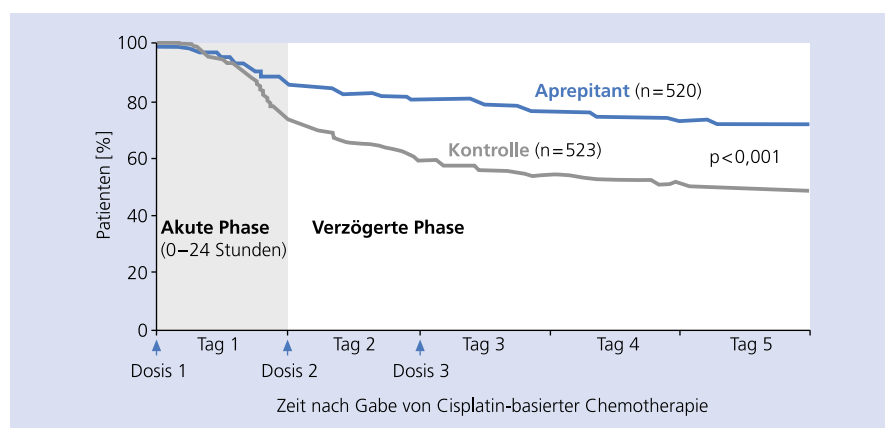


Abb. 4. Wirksamkeit von Aprepitant in Phase-III-Studien: % der Patienten ohne Erbrechen im 1. Zyklus über 5 Tage [nach 14, 15]

In einer weiteren Studie untersuchten de Wit et al. die Gabe von Aprepitant in Kombination mit Ondansetron und Dexamethason bei Patienten mit hoch dosierter Cisplatin-haltiger Chemotherapie [18]. In dieser Studie wurde jedoch nicht nur der erste Therapiezyklus analysiert, sondern insbesondere der *anhaltende Effekt* der Protektion gegen Nausea und Erbrechen über sechs Therapiezyklen untersucht. Dieses ist von Bedeutung, da für die 5-HT₃-Antagonisten eine *nachlassende Wirkung* über die Therapiedauer berichtet wurde. Während auch im sechsten Zyklus noch 59 % der Patienten in der Gruppe mit Aprepitant eine komplette Protektion gegen Nausea und Erbrechen besaßen, war der Anteil bei Patienten mit Standard-Antiemese durch einen 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason auf 34 % im 6. Zyklus reduziert. Dieses belegt die *anhaltende*

Wirkung von Aprepitant über mehrere Therapiezyklen (Abb. 5).

Dosierung und Arzneimittelinteraktionen

Mittlerweile steht Aprepitant für die orale antiemetische Therapie in Deutschland als Hartkapsel zur Verfügung. Am Tag der Chemotherapie wird eine Dosis von 125 mg empfohlen, gefolgt von jeweils 80 mg am Tag 2 und 3 nach der Chemotherapie (Tab. 3).

Aprepitant soll nur in Kombination mit einem Therapieschema mit Glucocorticoid und 5-HT₃-Antagonist angewandt werden. Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Leberinsuffizienz sind nicht notwendig [10, 19, Fachinformation Emend®, November 2003].

Aprepitant ist ein *Inhibitor* und ein *Induktor* von Cytochrom P3A4. Im Vergleich zu anderen Präparaten, wie zum Beispiel Midazolam, kann die Hemmung von CYP3A4 durch Aprepitant als mäßig bezeichnet werden. Trotzdem sieht die Fachinformation zahlreiche wichtige Informationen für potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen vor. Wichtig ist, dass eine gleichzeitige Gabe mit *Pimozid*, *Terfenadin*, *Astemizol* und *Cisaprid* vermieden werden soll, wobei von Astemizol und Cisaprid keine Fertigarzneimittel im Handel sind. Die Hemmung des CYP3A4-Systems durch Aprepitant könnte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration dieser Arznei-

mittel und damit zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.

Vor diesem Hintergrund wurde mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen zur Interaktion unter anderem mit *Midazolam*, *Dexamethason* und *Methylprednisolon* sowie *Digoxin* durchgeführt [16, 20, 21]. Für *Dexamethason* hat sich hieraus die Konsequenz ergeben, bei Einsatz von Aprepitant die sonst übliche Dexamethason-Dosis zu halbieren. Da jedoch neuere Studien 8 mg als ausreichende Dosierung von Dexamethason für die maximale Effektivität in der Antiemese gezeigt haben, kann die Kombination von Aprepitant mit 8 mg Dexamethason ohne weitere Dosismodifikation empfohlen werden [22].

In einer weiteren Untersuchung konnte ein signifikanter Einfluss von Aprepitant auf die Pharmakokinetik von *Ondansetron* und *Granisetron* bei gesunden Probanden ausgeschlossen werden [23].

Aus den genannten klinischen Studien existieren auch bereits Hinweise über die Aktivität von Aprepitant im Rahmen von Chemotherapie-Regimen, die neben Cisplatin auch andere Substanzen wie *Etoposid* oder *Cyclophosphamid* enthalten [14, 15, 24, 25]. Hier hatte sich keine wesentliche Interaktion gezeigt, und auch die bisherigen Untersuchungen, die beispielsweise zur Do-

Tab. 3. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung von Aprepitant

Aprepitant steht als 80-mg- und als 125-mg-Hartkapsel zur Verfügung

Aprepitant wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas, das ein Glucocorticoid und einen 5HT₃-Antagonisten einschließt, angewendet

Empfohlene Dosierung:

Tag 1: 125 mg

Tag 2: 80 mg

Tag 3: 80 mg

Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme

Keine Dosisanpassung für:

- Ältere Patienten
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- Hämodialyse-Patienten
- Leichte Leberinsuffizienz

Keine gleichzeitige Anwendung mit:

- Pimozid
- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid

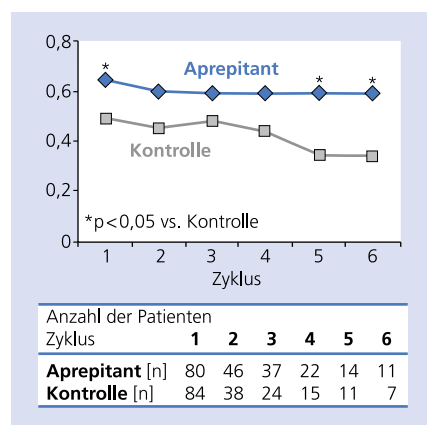


Abb. 5. Wahrscheinlichkeit des vollständigen Ansprechens über sechs Zyklen Cisplatin-haltiger Therapie [nach 18]

cetaxel-Pharmakokinetik durchgeführt wurden, zeigen, dass die Kombination mit Aprepitant ohne Dosismodifikation möglich ist. Insgesamt wurde die Gabe von Aprepitant an mehr als 3 300 Personen untersucht.

Offene Fragen

In den beiden randomisierten Phase-III-Studien zum Einsatz von Aprepitant wurde in der Kontrollgruppe für das verzögerte Erbrechen jeweils eine *Dexamethason-Monotherapie* als Standardbehandlung eingesetzt. Dies entspricht nicht unbedingt dem in Deutschland üblichen Vorgehen, wo entweder ein 5-HT₃-Antagonist oder noch häufiger Metoclopramid mit Dexamethason in der Phase der verzögerten Emesis kombiniert wird [26]. Um die zusätzliche Wertigkeit von Aprepitant auch bei Kombination mit einer Zweifach-Antiemese in der verzögerten Phase nachzuweisen, wird gegenwärtig eine internationale multizentrische Studie (HEC-II-Studie) durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass sich hier das positive Potenzial von Aprepitant weiter erhärten lässt.

Eine zweite wichtige Frage ist, inwiefern Aprepitant auch bei *nicht* Cisplatinhaltiger hoch emetogener Chemotherapie zur Prophylaxe eingesetzt werden sollte. Interessanterweise unterscheiden sich hier die Zulassungen der Substanz in Deutschland vom Zulassungstext in den USA, wo nur von einer *generell hoch emetogenen* Chemotherapie gesprochen wird. Da es unwahrscheinlich ist, dass die Wirksamkeit von Aprepitant nur vorhanden ist, wenn Cisplatin zur Auslösung der Emesis eingesetzt wird, erscheint es weitgehend gerechtfertigt, zumindest Risikopatienten auch mit hoch emetogener nicht Cisplatinhaltiger Chemotherapie mit Aprepitant zu versorgen [11, 27].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Frage, welches *Dosierungsschema* für Aprepitant gewählt werden sollte, wenn die Chemotherapie über *mehrere Tage* durchgeführt wird. Nach den bisherigen Erfahrungen aus den USA sollte Aprepitant dann am ersten Tag mit 125 mg und

für alle nachfolgenden Tage der Chemotherapie mit 80 mg eingesetzt werden, gefolgt von den ersten zwei Tagen nach Ende der Chemotherapie mit ebenfalls 80 mg oral. Es werden aber noch weitere Studien notwendig sein, um optimale Applikationsregime für die einzelnen Therapieschemata zu etablieren [28].

Sicherlich wird sich auch die Frage stellen, inwiefern Aprepitant seine Wirksamkeit in anderen therapeutischen Situationen demonstrieren kann. Interessant wären hier Daten zur hoch emetogenen Chemotherapie im Rahmen von *Hochdosisregimen* oder beim Einsatz von *Konditionierungen mit Ganzkörperbestrahlung* vor allogener Blutstammzelltransplantation. Eine andere, wichtige Frage ist, inwiefern Aprepitant bei Patienten effektiv ist, bei denen die Standardantiemese mit 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason ($\pm$ weiteren Medikamenten) nicht ausreichend gewirkt hat. Erste Erfahrungen im Rahmen eines Programms an der Universität Tübingen bei sieben Patienten ergaben, dass in sechs Fällen durch Hinzunahme von Aprepitant nach „Versagen“ der üblichen maximalen Standardantiemese eine deutliche objektiv und subjektiv messbare Verbesserung für die Patienten zu erzielen war. Hierbei handelte es sich nicht nur um Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie, sondern auch um solche, die unter mäßig emetogener Chemotherapie und maximaler Antiemese erhebliche Probleme hatten.

Damit stellt sich auch die Frage, inwiefern Aprepitant als zusätzliches Präparat in der Prophylaxe von mäßig emetogener Chemotherapie eine Rolle spielen wird. Eine hierzu initiierte multizentrische Studie steht kurz vor dem Ende der Rekrutierung, sodass mit Daten bereits im Verlauf von 2004 auch für diese Indikation zu rechnen ist.

Ausblick

Es steht außer Frage, dass durch Aprepitant eine weitere Verbesserung sowohl für die Vermeidung von akutem Erbrechen und Übelkeit als auch für verzögerte Übelkeit und Erbrechen erzielt

worden ist. Dabei sollte entsprechend den Grundsätzen für die antiemetische Therapie primär prophylaktisch gearbeitet werden und die Therapie nicht erst dann intensiviert werden, wenn Patienten bereits schweres Erbrechen erlebt haben. Für Patienten mit hochdosierter Platin-Gabe ist somit Aprepitant ein Medikament zur Verbesserung der *Prophylaxe* im Rahmen der antiemetischen Therapie und nicht zum „*Salvage-Einsatz*“. Zusammenfassend lässt sich eine 15- bis 20%ige Verbesserung in der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen sowohl akut als auch verzögert für Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie erzielen. Dies ist ein wesentlicher Fortschritt, der auch zur Aufnahme der Substanz in die zu überarbeitenden Leitlinien für Antiemese führen wird. Als erstes hat das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den USA in seiner überarbeiteten Version 2.2003 zur Antiemese Aprepitant mit aufgenommen (<http://www.nccn.org>). Hier wird die prophylaktische Aprepitant-Gabe sowohl für hoch emetogene als auch für mäßig emetogene Chemotherapie empfohlen. Eine Anpassung der Dosis von Chemotherapeutika, die durch Cytochrom P450-3A4 metabolisiert werden, wie Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Ifosfamid, Imatinib und Vincaalkaloide, wird nach den NCCN-Guidelines nicht für notwendig erachtet. Eine erhöhte Aprepitant-Plasmakonzentration kann nach Applikation von Ketoconazol beobachtet werden, eine reduzierte Aprepitant-Konzentration nach Gabe von Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin. Die gleichzeitige Gabe von Cumarin-Derivaten macht eine exakte Überprüfung der INR notwendig. Ansonsten wird in dieser Richtlinie das Sicherheitsprofil von Aprepitant als günstig eingeschätzt und die Substanz daher unter Beachtung der genannten Interaktionen empfohlen. Auch die Richtlinien der ASCO und der MASCC zur Antiemese werden im Jahr 2004 überarbeitet und es ist zu erwarten, dass auch hier Aprepitant einen definierten Stellenwert im Rahmen moderner Supportivmaßnahmen bei der Chemotherapie erhalten wird.

Literatur

1. Du Bois A, Feyer P, Ortner P. Emesis in der Tumorthherapie. Hamburg: Ellyott Medizin Verlag, 1999.
2. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193–230.
3. Du Bois A, Siebert C, Schäfer C, Kriesinger-Schroeder H, et al. The role of serotonin as a mediator of emesis induced by different stimuli. *Support Care Cancer* 1995;3:285–90.
4. Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT₃-receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1987;23:1198 (letter).
5. Bleiberg H. A new class of antiemetics: the NK1 receptor antagonists. *Curr Opin Oncol* 2000;12:284–8.
6. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103–9.
7. American Society of Health-Systems Pharmacists. Therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:729.
8. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of antiemetics. ASCO guidelines 2002: www.asco.org; posted 06.21.
9. Ihbe-Heffinger A, Berger K, Ehlken B, Lordick F, et al. Bavarian emesis and nausea economic study: chemotherapy-induced nausea and vomiting in Munich, Germany. *Ann Oncol* 2002;13:126.
10. Levien T, Baker DE. Aprepitant. *Hospital Pharmacy* 2003;38:763–74.
11. Martin A, Cai B, Pearson J, Horgan K, et al. Effect of an NK1 antagonist (MK-0869) on patient-reported impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) on daily life. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;18:1620a.
12. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trial Group. *N Engl J Med* 1999;340:190–5.
13. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 2002;94:3032–41.
14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112–9.
15. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;12:3090–8.
16. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;1:17–24.
17. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, et al. Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer* 2003;10:1395–401.
18. De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:4105–11.
19. De Wit R. Current position of 5-HT₃-antagonists and the additional value of NK1 antagonists; a new class of antiemetics. *Br J Cancer* 2003;12:1823–7.
20. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, Hesney M, et al. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003;2:150–6.
21. Feuring M, Lee Y, Orlowski LH, Michiels N, et al. Lack of effect of aprepitant on digoxin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2003;8:912–7.
22. The Italian Group for Antiemetic Research-Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22:725–9.
23. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407–19.
24. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, et al. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:817–8.
25. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999;17:338–43.
26. Jakob A, Bokemeyer C, du Bois A. Antiemetische Therapie. *Onkologie* 2003;9:482–94.
27. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimes: Relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999;4:191–6.
28. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;9:2290–300.

Substrathemmung durch Miglustat

Neue Behandlungsstrategie der Gaucher-Krankheit

Claus Niederau, Oberhausen

Das Therapieprinzip der Substratinhibition durch die Gabe von Glucosylceramid-Synthase-Inhibitoren verfolgt die Absicht, die Synthese der bei der Gaucher-Krankheit gespeicherten Glucocerebroside zu reduzieren, während die Enzymersatztherapie die gespeicherten Glucocerebroside abbaut. Die trotz der genetischen Veränderung noch vorhandene Restmenge der eigenen Glucocerebrosidase kann ausreichen, um die in geringerer Menge entstehenden Glucocerebroside abzubauen und somit mögliche Folgeschäden der Glucocerebroside-Speicherung zu vermindern. Mit Miglustat (Zavesca®) wurde jetzt der erste Glucosylceramid-Synthase-Inhibitor zur Behandlung der leichten bis mäßig schweren, nicht neuropathischen Gaucher-Krankheit (Typ 1) zugelassen. Diese Zulassung dokumentiert auch, dass das Prinzip der Substrathemmung klinisch wirksam ist. Da Miglustat mit mehr Nebenwirkungen behaftet ist als die Standardbehandlung (Enzymersatztherapie mit Imiglucerase), darf es ausdrücklich nur dann gegeben werden, wenn die Enzymersatztherapie nicht möglich ist. Außerdem sollte Miglustat nur von Ärzten verabreicht werden, die ausreichend Erfahrung in der Behandlung der Gaucher-Krankheit haben. Patienten mit der nicht neuropathischen Gaucher-Krankheit (Typ 1) werden nun eine Therapiealternative haben, falls eine Enzymersatztherapie nicht möglich ist. Miglustat ist aber keine orale Form des Enzymersatzes (Zavesca® ist keine „Cerezyme®-Tablette“), da es eine andere Wirkungsweise hat. Neben der Gentherapie sind weitere Substanzen in der Entwicklung, die ähnlich wie Miglustat die Entstehung der Glucocerebroside hemmen. Auch die Entwicklung von Miglustat ist nach der Zulassung nicht abgeschlossen, da viele Fragen zu diesem neuen Medikament in weiteren Studien geklärt werden müssen, unter anderem seine Langzeitwirkungen und -nebenwirkungen sowie seine Wirksamkeit bei den neuropathischen Gaucherformen (Typ 2 und 3) und bei weiteren Speichererkrankungen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:136-41.

Einteilung der Gaucher-Verlaufsformen

Die bisherige Einteilung der Gaucher-Krankheit umfasste die Typen 1, 2 und 3, die sich im Zeitpunkt der Manifestation, in der Mitbeteiligung des Gehirns und in der Lebenserwartung unterscheiden (Tab. 1); die Trennung nach den Typen 1 bis 3 wird zunehmend verlassen, da es Übergänge zwischen diesen drei Formen gibt, die dann nicht mehr eindeutig einem Typ zuzuordnen sind. Heute wird daher von akuten neuropathischen (ehemals Typ 2) oder chronischen neuropathischen (ehemals Typ 3) Verläufen sowie nicht-neuropathi-

schen Formen (ehemals Typ 1) gesprochen [1].

Entstehung und Folgen der Gaucher-Krankheit

Die Gaucher-Krankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit, die durch die Reduktion der Aktivität des lysosomalen Enzyms *Glucocerebrosidase* verursacht wird. Die Glucocerebrosidase ist für die Aufspaltung von Glucocerebroside verantwortlich. Glucocerebroside sind unter anderem Bestandteile der Wände der Erythrozyten, fallen also bei deren Ab-

bau an. Bei fehlender oder reduzierter Aktivität des Enzyms Glucocerebrosidase reichern sich die dann teilweise nicht mehr abgebauten Glucocerebroside in Makrophagen an. Die Erkrankung manifestiert sich deshalb vor allem in den Organen, in denen Makrophagen prominent sind, also in Milz, Leber und Knochen, in geringerem Ausmaß aber auch in Lunge, Haut, Augen, Nieren und Herz [2]. Mit zunehm-

Prof. Dr. Claus Niederau, Klinik für Innere Medizin, St. Josef-Hospital Oberhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Essen, Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen, E-Mail: claus.niederau@st-josef.de

Tab. 1. Klassifikation der Gaucher-Krankheit

Einteilung der European Gaucher Society	Nicht neuro-pathische Form	Akut neuro-pathische Form	Chronisch neuro-pathische Form
Klassische Einteilung	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Häufigkeit in Mitteleuropa	1 : 40 000	< 1 : 100 000	< 1 : 100 000
Zeitpunkt der Diagnose	Variabel	3 Monate	Kindheit/Jugend
Fortschreiten	Variabel	Rasch	Variabel
Vergrößerung von Leber und Milz	+	+	+
Knochenbeteiligung	+	–	+
Hirn-Schädigung	–	+++	++
Lebenserwartung	Nahe normal	2 Jahre	20–40 Jahre
Ethnische Häufung (in bestimmten Bevölkerungsgruppen)	Ashkenazi-Juden	Keine	Regional in Schweden
Wirksamkeit der Enzyersatztherapie	Gut wirksam	Unwirksam	Gegen nicht neurologische Folgen wirksam
Wirksamkeit der Substrathemmung	Nachgewiesen	Unklar	Unklar

der Speicherung der Glucocerebroside schwellen die Makrophagen zu dicken *Gaucher-Speicherzellen* an, die bei einer Gewebeprobe aus Leber oder Knochenmark unter dem Mikroskop sofort auffallen. Diese Speicherzellen führen über die Zunahme der Zellmasse zur *Vergrößerung von Leber und Milz*, wobei die eigentlichen Parenchymzellen von der Glucocerebroside-Speicherung nur relativ diskret betroffen sind [2]. Die Milzvergrößerung kann in Kombination mit einer Knochenmarkverdrängung durch die Gaucher-Zellen zu einer Panzytopenie führen. In den Knochen führt die Verdrängung des fettreichen Knochenmarks durch die Gaucher-Zellen zu einer allmählichen Veränderung auch der Knochensubstanz, so dass eine *Verminderung der Knochen-Stabilität* mit einer erhöhten Frakturgefahr die Folge ist [3]. Vor allem in der Jugend kommt es teilweise auch zu schmerzhaften aseptischen Knochenkrisen und Femurkopfnnekrosen. Die Glucocerebroside spielen für die Entwicklung des Gehirns in Kindheit und Jugend eine besondere Rolle. Bisher war wenig über die Mechanismen bekannt, über welche die Hirn-Komplikationen (beim Typ 2 und 3 der Gaucher-Krankheit) entstehen. Wahrscheinlich sind nicht die Nervenzellen selbst, sondern vor allem die Gliazellen von der Glucocerebroside-Speicherung betroffen. Die neuropathischen Verläufe haben meist auch schwere Komplikationen der nicht neuropathischen Form. Bei der akut-neuropathischen Form treten zudem schon im

ersten Lebensjahr schwere zentralnervöse Symptome auf: Es kommt zu Dysphagie, Stridor und Augenmuskellähmungen. Der zerebrale Abbauprozess schreitet rasch fort und das Finalstadium ist durch Kachexie, Gelenkkontrakturen und therapieresistente Infekte charakterisiert. Der Tod tritt meist im zweiten bis dritten Lebensjahr ein. Die chronisch-neuropathische Form beginnt später und verläuft langsamer. Die zerebrale Beteiligung äußert sich als Störung der Augenmotilität in Form einer horizontalen supranukleären Blickparese. Weitere Symptome sind eine meist leichte mentale Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten, Choreathetosen und Krampfanfällen.

Enzyersatztherapie

Mit der Enzyersatztherapie steht für Gaucher-Patienten mit der chronischen nicht neuropathischen Form (Typ 1) seit mehr als zehn Jahren eine Behandlung zur Verfügung, die wirksam und sehr gut verträglich ist [4, 5]. Allgemeinbefinden und Leistungsvermögen bessern sich nach Therapiebeginn ebenso rasch wie die meisten Blutbildveränderungen [6]. Die Vergrößerung von Leber und Milz geht nach wenigen Monaten deutlich zurück. Auch die Beschwerden und Komplikationen der Knochenveränderungen werden günstig beeinflusst; diese Verbesserung dauert allerdings oft einige Jahre [3]. Nebenwirkungen der Therapie sind sehr selten. Viele Patien-

ten, die manchmal Jahrzehnte unter ihrer „unheilbaren“ Krankheit gelitten haben, können nach dem Beginn des Enzyersatzes ein „zweites Leben“ mit normaler Leistungsfähigkeit führen. Die neurologischen Komplikationen beim Typ 2 sind durch die Enzyersatztherapie nicht beeinflussbar, da das große Enzym nach intravenöser Infusion nicht oder nicht ausreichend in das Gehirn gelangt. Möglicherweise gelingt es aber, die neurologischen Komplikationen beim Typ 3 mit hohen Enzymdosierungen günstig zu beeinflussen.

Glucosylceramid-Synthase-Hemmstoffe

Die Enzyersatztherapie führt zu einem Abbau der in Makrophagen gespeicherten Glucocerebroside. Nun gibt es seit einiger Zeit Versuche, eine zweite Therapiestrategie für die Gaucher-Krankheit zu entwickeln [7]. Dieses neue Therapieprinzip verfolgt die Absicht, die Synthese der Glucocerebroside zu reduzieren. Glucocerebroside entstehen mit Hilfe des Enzyms Glucosylceramid-Synthase (**Abb. 1**).

Die Menge dieses Enzyms ist bei Patienten mit der Gaucher-Krankheit normal, denn bei der Gaucher-Krankheit ist ausschließlich das abbauende Enzym, die Glucocerebroside-Entstehung wird weniger von dieser Substanz

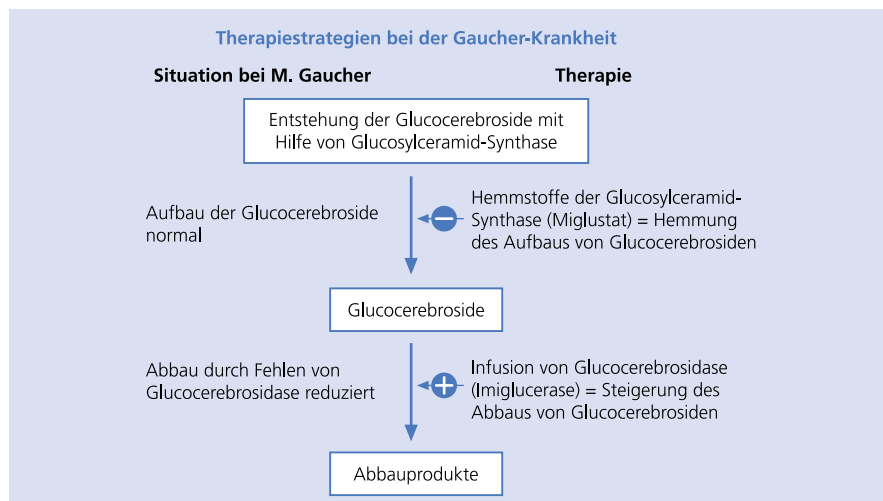


Abb. 1. Therapiestrategien bei der Gaucher-Krankheit

gebildet, die anschließend von der Glucocerebrosidase abgebaut wird (in vielen Artikeln heißt diese Strategie auch Substrathemmung, Substratverarmung oder Substratinhibition, wobei „Substrat“ die Glucocerebroside meint). Es entstehen also nach Gabe von Glucosylceramid-Synthase-Inhibitoren weniger Glucocerebroside, als dies normalerweise der Fall ist. Es müssen entsprechend auch weniger Glucocerebroside abgebaut werden, so dass die trotz der genetischen Veränderung noch vorhandene Restmenge der eigenen Glucocerebrosidase ausreichen kann, um die jetzt in geringerer Menge entstehenden Glucocerebroside abzubauen und somit mögliche Folgeschäden der Glucocerebrosid-Speicherung zu verhindern oder zu vermindern.

Ceramid ist das Schlüssel-Stoffwechsel-Produkt für die Bildung der meisten biologisch aktiven Sphingolipide. *Glucosylceramid* wird aus *Ceramid* und UDP-Glucose mit Hilfe einer spezifischen Glucosyltransferase synthetisiert. Glucosylceramid wiederum ist die Vorläufersubstanz der meisten Glucosphingolipide. Glucosylceramid entsteht nach dem ersten Glykosylierungsschritt des *Ceramid*; weitere Stoffwechselschritte führen zur Entstehung von mehr als 200 verschiedenen Glucosphingolipiden [8].

Zwei verschiedene Substanzgruppen wurden bisher als Inhibitoren der Glucosylceramid-Synthase identifiziert und untersucht, zum einen verschiedene

Iminozucker (einschließlich Miglustat) sowie verschiedene *Ceramid-Analoga* (meist Abkömmlinge des PMDP (1-phenyl-2-decanoylamino-3-morpholino-propanol) [8–12].

Die meisten PMDP-Analoga reduzierten bei der normalen Maus in vivo schon bei kurzfristiger intraperitonealer Gabe die Glycosylceramide in Leber (30 %), Nieren (70 %) und Gehirn (20 %) deutlich und erhöhten die *Ceramid*-Konzentrationen [13]. Iminozucker wie NB-DNJ hingegen senkten die Glycosylceramide bei kurzfristiger intraperitonealer Gabe nicht signifikant [8]. Weitere In-vivo-Studien ließen vermuten, dass NB-DNJ in hoher oraler Dosis zur Senkung von Globotriaosylceramid führt, dem beim M. Fabry akkumulierten Sphingolipid [14]. An dieser Interpretation der Studienergebnisse sind aber Zweifel geäußert worden [8]. In den Mausstudien wurden zwei weitere Effekte des NB-DNJ gesehen:

- ein Gewichtsverlust der Tiere von 15 bis 25 % innerhalb von 30 Tagen [1] und
- eine Atrophie lymphoider Organe wie Thymus und Milz [14].

Der Gewichtsverlust könnte auf eine Hemmung des Glykogenabbaus und eine Hemmung von Glucosidasen wie Sucrase und Maltase zurückzuführen sein [8]. Die Atrophie von Milz und Thymus wurde bei der verwandten Substanz NB-DGJ nicht gesehen.

Die PMDP-Analoga wurden auch in der α -Galactosidase A-Knockout-Maus (Fa-

bry-Modell) untersucht [13,15]. Überraschenderweise reduzierten die PMDP-Analoga die GB3-Substanzen deutlich, obwohl bei dieser Null-Mutation keine Restaktivität der α -Galactosidase A vorhanden ist [13]. Die Wirkung von NB-DNJ wurde in zwei Mausmodellen der GM2-Gangliosidose untersucht, dem Sandhoff- und dem Tay-Sachs-Mausmodell [16, 17]. Hohe orale Dosierungen von NB-DNJ (2,4 g/kg mit Serumkonzentrationen von 50 μ M) reduzierten die Konzentrationen von GM2 und GA2 im Gehirn nach 30 Tagen um etwa 40 %. In der Sandhoff-Maus wurde die Manifestation neurodegenerativer Symptome hinausgezögert und die Überlebenszeit der Tiere verlängert. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass NB-DNJ die Bluthirnschranke passiert und in etwa 5 μ M Konzentration im Gehirn nachweisbar war. Diese Konzentration ist aber nicht ausreichend, um die Glucosylceramid-Synthase vollständig zu hemmen, da die IC_{50} bei 20 bis 25 μ M liegt. Eine vollständige Hemmung könnte aber auch einen unerwünschten Mangel an Glucosylceramid im ZNS zur Folge haben. Die positiven Effekte des NB-DNJ in den Sandhoff- und Tay-Sachs-Mausmodellen könnte teilweise auch auf die verminderte Nahrungszufuhr zurückzuführen sein [8].

In einer „Double-Knockout-Maus“ wurde die Sandhoff-Maus kürzlich mit einer Knockout-Maus für das GalNAcT-Enzym gekreuzt, so dass die Maus auch GM2 und GA2, also die beim M. Sandhoff akkumulierenden Ganglioside nicht mehr synthetisieren kann [18]. Dieses Mausmodell zeigte gegenüber dem reinen Sandhoff-Modell eine Verbesserung der neurologischen Schäden und des Überlebens; die Daten weisen somit auf die Potenz für eine Substrathemmung auch bei diese Speichererkrankungen hin.

In den ersten Studien, die zur Strategie der Substratverarmung in den Jahren 2000 bis 2002 veröffentlicht wurden [19, 20] (Tab. 2), wurde der Glucosylceramid-Synthase-Hemmstoff Miglustat benutzt (OGT 918, N-Butyl-desoxyojirimycin, Handelsname Zavesca® 100 mg Hartkapsel; Firma Celltech [frü-

Tab. 2. Design der Studien zur Substrathemmung mit Miglustat bei erwachsenen Patienten mit leichtem bis mäßig schwerem M. Gaucher Typ 1 [19, 20]

	Tagesdosis	Dauer	Patienten [n]	Dosisänderung
Zulassungsdosis [19]	3 x 100 mg	12 Monate	28	Dosisanpassung nach 6 Monaten möglich Minimum: 1 x 100 mg Maximum: 3 x 300 mg
Niedrigdosis [20]	3 x 50 mg	6 Monate	18	Studienverlängerung um 6 Monate mit 3 x 100 mg (n = 13)

Tab. 3. Wirksamkeit von dreimal täglich 100 mg Miglustat bei 28 erwachsenen Patienten mit leichtem bis mäßig schwerem M. Gaucher Typ 1 bei Studienbeginn [19]

	22 Patienten nach 12 Monaten	13 Patienten nach 36 Monaten
Lebergröße	–12 %	–18 %
Milzgröße	–19 %	–30 %
Hämoglobin	+0,26 g/dl	+0,95 g/dl
Thrombozyten	+8,3 x 10 ⁹ /l	+22,2 x 10 ⁹ /l
Chitotriosidase	–16 %	Nicht bekannt
Knochenbefunde	Keine Daten	Keine Daten

her Firma Oxford Glykosciences], UK; in Deutschland vertrieben von der Firma Actelion), um die Anhäufung der Glucocerebroside zu reduzieren.

In der ersten klinischen Studie wurde Miglustat als Kapsel bei 28 erwachsenen Patienten mit einer leichten bis mäßig schweren, nicht neuropathischen Form des Morbus Gaucher (Typ 1) gegeben [19]. In der Veröffentlichung wurde geschrieben, dass alle 28 Patienten die etablierte Enzymersatztherapie nicht erhalten wollten oder konnten, ohne dass detaillierte Gründe für die einzelnen Patienten genannt wurden. Miglustat wurde dreimal pro Tag in einer Dosis von je 100 mg als Tablette gegeben. Nach zwölf Monaten waren Leber- und Milzgröße um 12 % beziehungsweise 19 % gegenüber dem Ausgangswert reduziert, unter Fortführung der Therapie bei einigen Patienten ging die Hepatomegalie nach 36 Monaten noch weiter zurück (Tab. 3).

Nach 36 Monaten waren die Thrombozyten um 22,5 x 10⁹/l und die Hämoglobin-Konzentration um 0,93 g/l gestiegen. Die mittlere Chitotriosidase-Konzentration im Blut fiel nach einem Jahr gegenüber dem Ausgangswert um 16 %. Zur Wirkung von Miglustat auf die Knochenkomplikationen liegen keine publizierten Daten vor. Allerdings wurden auf einem Kongress Daten von

zwei Patienten berichtet, bei denen eine Miglustat-Therapie über 5 Jahre zu einer Steigerung der Fettanteile im Knochenmark geführt hat.

Sechs Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen am Magen und Darm (n = 2), aus persönlichen Gründen (n = 2) oder wegen Begleiterkrankungen (n = 2) ab. Durchfall war mit 79 % die häufigste Nebenwirkung.

In einer zweiten Studie wurde Miglustat in einer geringeren Dosis von dreimal 50 mg pro Tag bei 18 erwachsenen Patienten gegeben. Diese Dosis führte zu einer geringeren Verbesserung der Blutbildveränderungen und der Chitotriosidase-Werte im Blut als die Dosis von dreimal 100 mg (Tab. 4), besserte allerdings auch die Milz- und Lebervergrößerung.

Bei einigen Patienten verschlechterten sich die Blutbefunde und die Chitotriosidase-Werte trotz Gabe von Miglustat. Ein direkter Vergleich der Wirkung des Enzymersatzes und der höheren Miglustat-Dosis (3 x 100 mg täglich) ist nicht möglich, da die Substanzen bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad gegeben wurden. Die Wirkung von Miglustat (3 x 100 mg) scheint zumindest langsamer einzusetzen als die der Enzymersatztherapie. Zur Langzeitwirkung von Miglustat müssen weitere Daten abgewartet werden.

Tab. 4. Wirksamkeit von dreimal täglich 50 mg Miglustat bei 18 erwachsenen Patienten mit leichtem bis mäßig schwerem M. Gaucher Typ 1 [20]

	Nach 6 Monaten
Lebergröße	–5,9 %
Milzgröße	–4,5 %
Hämoglobin	–1,2 g/dl
Thrombozyten	+1 400 x 10 ⁹ /l
Chitotriosidase	–6,6 %
Knochenbefund	Keine Angaben

Tab. 5. Verträglichkeit von dreimal täglich 50 mg Miglustat bei 18 erwachsenen Patienten mit leichtem bis mäßig schwerem M. Gaucher Typ 1 [20]

	Nach 6 Monaten
Durchfälle (ein Therapieabbruch)	17 (94 %)
Gewichtsverlust (> 5 %)	12 (67 %)
Blähungen	9 (50 %)
Unterleibsschmerzen	9 (50 %)
Kopfschmerzen	9 (50 %)
Tremor	7 (39 %)
Grippe-ähnliche Beschwerden	6 (33 %)

In der zweiten Studie, bei der dreimal täglich 50 mg Miglustat gegeben wurde, traten bei 94 % der Patienten Durchfälle auf [20] (Tab. 5). Ein möglicher Grund für die Durchfälle könnte eine Hemmung der Glukosidasen durch Miglustat sein. Der Durchfall musste bei einigen Patienten mit Medikamenten behandelt werden, klang aber später allmählich ab. Zusätzlich zum Durchfall gaben viele Patienten auch Bauchbeschwerden an, die aber ebenso wie der Durchfall bei Fortführung der Behandlung allmählich rückläufig waren. Außerdem trat bei 39 % der Patienten ein Tremor der Hände auf und 33 % der Patienten hatten Grippe-ähnliche Beschwerden (Tab. 5). Es traten zudem einzelne weitere neurologische Komplikationen (z. B. Polyneuropathie) nach Therapieende auf, wobei der Zusammenhang mit der Miglustat-Therapie ungeklärt ist. Ob Miglustat eine Wirkung auf die Knochenveränderungen beim nicht-neuropathischen Typ 1 und auf die neurologischen Komplikationen bei den Typen 2 und 3 besitzt, ist ungeklärt.

Zulassungsstatus

Die Zulassungsbehörden in Europa (EMA) und in den USA (FDA) haben Miglustat (Zavesca®) 2002 beziehungsweise 2003 unter außergewöhnlichen Umständen („exceptional circumstances“) und mit besonderen Auflagen zugelassen. In der Beurteilung von Miglustat durch die europäischen Behörden CPMP und EMA sind *Einschränkungen* für den Einsatz dieses Medikaments bei Patienten mit der Gaucher-Krankheit gemacht worden [21]: In der EMA/CPMP-Erklärung und der Zulassung für Miglustat wurde die Enzyersatztherapie mit Imiglucerase (Cerezyme®, Genzyme, USA) ausdrücklich als gegenwärtiger Therapie-Standard für Patienten mit dem nicht neuropathischen Typ (Typ 1) anerkannt [21, 22]. Miglustat darf nur bei erwachsenen Patienten mit leichter und moderat schwerer Form des Gaucher Typ 1 gegeben werden und nur dann, wenn die Enzyersatztherapie nicht möglich ist. Sowohl in der Wirksamkeit als auch beim Verträglichkeitsprofil kommen demnach nur Ausnahmen in Betracht, in denen eine therapeutische Alternative (also Miglustat) in Erwägung gezogen werden muss. Außerdem sollte Miglustat nur von Ärzten verabreicht werden, die ausreichende Erfahrung in der Behandlung der Gaucher-Krankheit haben. Leider wird in der Stellungnahme des CPMP und der EMA nicht genau definiert, was ein leichter, ein moderat schwerer und ein schwerer Verlauf der Gaucher-Krankheit ist. Die vielfältigen Komplikationen der Gaucher-Krankheit machen eine solche Klassifikation schwierig. So kann zum Beispiel ein Patient zwar eine nur leichte Veränderung des Blutbilds haben, zugleich aber schwere Knochenprobleme entwickeln, die ohne Spezialuntersuchung nicht auffallen müssen, bis es zu Frakturen oder Femurkopfnekrosen kommt. Bisher gibt es keinen international verbindlichen Standard, um aufgrund von Beschwerden und Befunden eine eindeutige Zuordnung zu den Schweregraden „leicht“, „moderat“ und „schwer“ zu treffen. In der Fachinformation zu Za-

vesca® [22] hat die EMA schwere Erkrankungen, die also nicht mit Miglustat behandelt werden sollten, folgendermaßen definiert: Hämoglobin <9g/l, Thrombozyten <50 x 10⁹/l oder aktive Knochenkrankheit.

In den CPMP/EMA-Erklärungen wird eindeutig gesagt, dass die alleinige Therapie mit Miglustat (ohne Enzyersatztherapie) nicht bei allen Patienten die gleiche Wirksamkeit aufweist wie die Enzyersatztherapie, der Therapieerfolg später eintritt und es darüber hinaus keinerlei Hinweise auf eine Überlegenheit von Miglustat in Wirksamkeit und Verträglichkeit gibt. Deshalb wird ausdrücklich festgelegt, dass Miglustat ausschließlich dann gegeben werden darf, wenn die Patienten für die Enzyersatztherapie *ungeeignet* („unsuitable“) sind. Leider lässt die Bezeichnung „unsuitable“ also „ungeeignet“ für die Infusionstherapie einen weiten Interpretationsspielraum, ohne praktische Entscheidungshilfen anzubieten. Erwähnt wird die in der klinischen Studiensituation verwendete Definition mit der Unmöglichkeit der Venenpunktion oder der „Belastung durch die intravenöse Infusion“. Eine Infusion könnte man ja grundsätzlich (immer) als eine Belastung bezeichnen, so dass dann alle Patienten für eine Therapie mit Miglustat in Frage kämen. Dies ist sicher nicht die Intention der CPMP-Erklärung, die ja die Enzyersatztherapie als Standard empfiehlt.

Es ist bekannt, dass Sphingolipide (einschließlich der Glucocerebroside) für die Entwicklung des ZNS eine entscheidende Rolle spielen. Da sich das ZNS bei Kindern noch in der Entwicklung befindet, weiß man bisher nicht, welche Auswirkungen eine Hemmung der Glucosylceramidsynthese hat. Eine Behandlung von Kindern wird ausdrücklich nicht empfohlen. Das Auftreten *neurologischer* Nebenwirkungen bei Erwachsenen (bis zu 39 % der Patienten hatten einen Tremor unter der Therapie mit Miglustat) führt auch zu Bedenken von möglichen *Langzeitschäden* bei einer Dauerbehandlung mit Miglustat. Bei den meisten Patienten war die Verstärkung des physiologischen Tremors un-

ter Miglustat aber leichtgradig und wurde von einigen Patienten nicht selbst bemerkt. Die Zulassungsbehörden fordern deshalb, dass mit Miglustat behandelte Patienten regelmäßig auf neurologische Komplikationen untersucht werden müssen.

Kosten

Die Enzyersatztherapie bei Patienten mit M. Gaucher Typ 1 ist mit etwa 4 €/Einheit sehr teuer, wobei die Kosten von der gewählten Dosis und vom Körpergewicht abhängen. Die Therapie mit Miglustat ist ebenfalls sehr teuer; die Miglustat-Kosten betragen 20 bis 30 % im Vergleich zur maximalen Dosis der Enzyersatztherapie (60 U/kg KG) bei Patienten mit etwa 60 bis 80 kg KG. Miglustat und Enzyersatztherapie können aber ähnlich teuer sein, wenn das Enzym in relativ niedriger Dosis (z. B. 10–15 U/kg) bei einem Patienten mit geringem Körpergewicht oder leichter Erkrankung eingesetzt wird. Die Therapieentscheidung sollte sich an medizinischen Gründen orientieren und nicht an möglichen Kostenunterschieden.

Mögliche weitere Anwendungsgebiete von Miglustat

Zurzeit läuft in den USA eine Studie zur Wirkung von Miglustat bei Patienten mit dem chronischen neuropathischen Typ des M. Gaucher (Typ 3). Das große Enzym Imiglucerase passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nicht ausreichend, um die zentralnervösen Schäden beim Typ 2 zu verbessern. Beim Typ 3 verbessert die Enzyersatztherapie alle nicht neurologischen Schäden (ähnlich wie beim Typ 1), sie wurde deshalb vor kurzem auch für die Behandlung des Typ 3 von der EMA explizit zugelassen. Die Daten zum Einfluss der Imiglucerase auf die zentralnervösen Folgen des Typ 3 sind unzureichend, so dass für die Behandlung dieser Komplikationen keine Zulassung der EMA erfolgte. Da Miglustat die Blut-Hirn-Schranke passiert, bietet diese Substanz gerade für die Typ-3-Patienten und an-

dere neuropathische lysosomale Speichererkrankungen wie M. Niemann-Pick (und die Gangliosidosen) eine Hoffnung. Da Miglustat ja nicht nur die Bildung von Glucosylceramid hemmt, sondern auch die Bildung vieler anderer Sphingolipide, könnte die Substanz auch zur Behandlung etwa von Gangliosidosen eingesetzt werden. Eine entsprechende Studie bei M. Fabry wurde abgeschlossen, aber noch nicht publiziert. Zwei Studien bei Late-Onset-Tay-Sachs-Krankheit und M. Niemann-Pick sind im Gange. Substratinhibitoren wie Miglustat könnten auch in Kombination mit der Enzyersatztherapie eingesetzt werden.

Es ist unklar, über welche Mechanismen Miglustat zu dem häufigen Tremor führt. Studien mit anderen Substratinhibitoren wie dem Galactose-Analog Butyldeoxygalactonojirimycin könnten die Frage klären, ob die neurologischen Probleme nach Gabe von Miglustat eine unspezifische Nebenwirkung sind oder spezifische Folge einer Hemmung der Glucosylceramid-Synthase.

Literatur

1. Niederau C, Rolfs A, vom Dahl S, Haussinger D, et al. Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000. *Med Klin* 2001;96:32–9.
2. Niederau C, Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hep atogastroenterology* 2000;47:984–97.
3. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001;30: 496–503.
4. Barton N, Brady R, Dambrosia J, Biseglie A, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:464–70.
5. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002;113:112–9.
6. Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J Hepatol* 1994;21:610–7.
7. Radin NS, Vunnam RR. Inhibitors of glucocerebrosidase metabolism. *Methods Enzymol* 1981;73:673–84.
8. Shayman JA, Abe A, Lee L, Wild S, et al. Small molecule inhibitors of glycosylceramide synthase for the treatment of Gaucher disease. *Gaucher Clin Persp* 2000;5:1–12.
9. Vunnam RR, Radin NS. Analogs of ceramide that inhibit glucocerebrosidase synthetase in mouse brain. *Chem Phys Lipids* 1980;26: 365–78.
10. Shukla GS, Shukla A, Inokuchi I, Radin NS. Rapid kidney changes resulting in glycosphingolipid depletion by treatment with a glycosyltransferase inhibitor. *Biochim Biophys Acta* 1991;1083:101–8.
11. Platt NM, Neises GR, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipids synthesis. *J Biol Chem* 1994;269:8362–5.
12. Andersson U, Butters TD, Dwek RA, Platt NM. N-butyldeoxygalactonojirimycin: a more selective inhibitor of glycosphingolipid synthesis than N-butyldeoxynojirimycin, in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2000;59: 821–9.
13. Abe A, Gregory S, Lee L, et al. Reduction of globotriasylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J Clin Invest* 2000;105: 1563–71.
14. Platt NM, Reinkensmeier G, Dwek RA, Butters TD. Extensive glycosphingolipid depletion in the liver and lymphoid organs in mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *J Biol Chem* 1997;272:19365–72.
15. Abe A, Arend LJ, Lee L, Lingwood C, et al. Glycosphingolipid depletion in Fabry disease lymphoblasts with potent inhibitors of glycosylceramide synthase. *Kidney Int* 2000;57: 446–54.
16. Platt NM, Neises GR, Reinkensmeier G, et al. Prevention of lysosomal storage in the Tay-Sachs mouse treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science* 1997;276:428–31.
17. Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6388–93.
18. Liu Y, Wada R, Kawai H, et al. A genetic model of substrate deprivation therapy for a glycosphingolipid storage disorder. *J Clin Invest* 1999;103:497–505.
19. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355: 1481–5.
20. Heitner R, Elstein D, Aerts J, et al. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type 1 Gaucher disease. *Blood Cell Mol Dis* 2002;28:127–33.
21. Committee for proprietary medicinal products summary of opinion for Zavesca. London, 25 July, 2002. <http://www.emea.eu.int>.
22. Fachinformation Zavesca®. Actelion Registration Ltd, London. Stand Oktober 2003.

PTCA oder Fibrinolyse beim ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI)?

Standortbestimmung – aktuelle Ergebnisse

Ralf Zahn, Uwe Zeymer und Jochen Senges, Ludwigshafen

Der Myokardinfarkt wird heute pathophysiologisch über die Erhöhung herzspezifischer Marker (Troponine) oder herzspezifischer Enzyme (CK-MB) definiert. Er wird in einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), der Patienten mit einem Linksschenkelblock und anhaltenden Beschwerden einschließt, und einen Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen (NSTEMI) unterteilt. Zusammen mit den Beschwerden ist das EKG für die akute Diagnose STEMI ausreichend; Laborergebnisse brauchen und dürfen zur Diagnosestellung nicht abgewartet werden [1].

Die Reperfusionstherapie ist die Grundlage der Therapie bei Patienten mit STEMI, wenn sie innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn begonnen werden kann. Die Frage nach der besten Reperfusionstherapie – Fibrinolyse oder Primär-Dilatation – ist nach wie vor ein „heißes Eisen“ in der Kardiologie und Gegenstand dieses Artikels. Vorab gilt es schon einmal festzuhalten, dass jedwede Reperfusionstherapie besser als keine Reperfusionstherapie ist, und lokale Gegebenheiten und regional abzustimmende therapeutische Algorithmen in die Wahl der Reperfusionstherapie einfließen müssen.

Arzneimitteltherapie 2004;22:142-8.

Fibrinolyse

Indikationen und Kontraindikationen

Der Nutzen der fibrinolytischen Therapie ist bei Patienten mit ST-Hebungen oder Linksschenkelblock mit anhaltenden Beschwerden belegt. Der klinische Nutzen der Fibrinolyse ist in den ersten ein bis zwei Stunden nach Symptombeginn besonders ausgeprägt und nimmt

mit zunehmendem Intervall zwischen Symptom- und Therapiebeginn ab [2]. Die absoluten Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fibrinolytischen Therapie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Aktueller Stand der Fibrinolyse

In der GUSTO-I-Studie konnte durch die Verbesserung der frühen TIMI-3-Patency (also des Anteils der Patienten mit normalem Ein- und Abstrom des Kontrastmittels in der Koronarangiographie) mit dem *Front-loaded Alteplase-Regime* eine Senkung der Letalität im Vergleich zur Therapie mit Streptokinase erreicht werden [3]. Der Nachteil der Front-loaded Alteplase oder auch des Neuhaus-Schemas ist die etwas umständliche Applikation mit einem initialen Bolus und zwei nachfolgenden Infusionen mit unterschiedlichen Infusionsgeschwindigkeiten [4]. Weiterhin ist mit Alteplase die Rate intrazerebraler Blutungen bei älteren Patienten (> 75 Jahre) und Pa-

tienten mit schwerem Hochdruck gegenüber Streptokinase erhöht. Trotz dieser Limitierungen stellt dieses Schema momentan den Goldstandard in der fibrinolytischen Therapie dar.

Das ideale Fibrinolytikum sollte effektiv (hohe frühe TIMI-3-Patency), sicher (wenig Blutungskomplikationen), einfach (Einzelbolusgabe) und kostengünstig sein. Da durch Unter- oder Überdosierungen sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Therapie beeinflusst wird, ist eine möglichst *einfache Dosierung* zur Vermeidung von Fehldosierungen für den klinischen Alltag wünschenswert.

In den letzten Jahren sind zwei neue Plasminogenaktivatoren intensiv untersucht und auch zum klinischen Gebrauch zugelassen worden, die beide

Tab. 1. Absolute Kontraindikationen gegen die Durchführung der fibrinolytischen Therapie nach den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [1]

1. Zustand nach hämorrhagischem Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese
2. Zustand nach ischämischem Schlaganfall in den letzten sechs Monaten
3. Intrazerebraler Tumor oder Missbildung
4. Schweres Trauma, größere Operation, Kopfverletzung in den letzten drei Wochen
5. Gastrointestinale Blutung im letzten Monat
6. Bekannte Blutungsdiathese
7. Aortendissektion

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. Ralf Zahn, Herzzentrum Ludwigshafen, Kardiologie, Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen, E-Mail: erzahn@aol.com

Tab. 2. Eigenschaften der fibrinolytischen Substanzen, die bisher in Deutschland zur Therapie des Herzinfarkts zugelassen sind

	Streptokinase Streptase®	Anistreplase Eminase®	Alteplase Actilyse®	Reteplase Rapilysin®	Tenecteplase Metalyse®
Halbwertszeit	20 min	50–90 min	5–6 min	11–15 min	11–20 min
Fibrinspezifität	–	–	+	+	++
Antigenität	++	+	–	–	–
Dosis	1,5 Mio. I. E./30–60 min	1 x 30 mg/Bolus	100 mg/90 min	2 x 10 MU/Doppelbolus in 30 min	1 x 0,5 mg/kg Bolus
90 min TIMI-3-Flussrate	35 %	40 %	55 %	60 %	60 %
Phase-III-Studie	ISIS-2	ISIS-3	GUSTO I	GUSTO III	ASSENT 2

durch ihre gegenüber dem Nativ-t-PA verlängerten Halbwertszeit als Einzel-Bolus oder Doppel-Bolus appliziert werden können. In Dosisfindungsstudien ergaben sich für Reteplase und Tenecteplase TIMI-3-Patencyraten nach 90 Minuten von 55 bis 60 %. In zwei nachfolgenden großen klinischen Studien mit jeweils über 15 000 Patienten und der 30-Tage-Sterblichkeit als primärem Endpunkt sind dann drei dieser so genannten Dritte-Generations-Plasminogenaktivatoren mit dem Front-loaded Alteplase-Regimen verglichen worden [5, 6]. Hierbei ließ sich in keiner Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Alteplase und den Bolus-Plasminogen-Aktivatoren in der Sterblichkeit nachweisen. Nach diesen Ergebnissen sind somit Reteplase und Tenecteplase dem Front-loaded Alteplase-Regimen in der Sterblichkeitsreduktion gleichwertig. Die Eigenschaften der verschiedenen Fibrinolytika sind in der **Tabelle 2** wiedergegeben.

Medikamentöse Begleittherapie

Thrombozytenfunktionshemmer

Nach den Ergebnissen der ISIS-2-Studie ist die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) als Begleittherapie obligatorisch [7]. Aus praktischen Erwägungen sollte hier mit einer intravenösen Gabe von 250 bis 500 mg begonnen werden. Als Dauermedikation sind 100 mg ausreichend. Zur frühen Gabe von Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) als Begleittherapie zur Fibrinolyse liegen noch keine Daten vor, hierzu sind zwei größere Studien in der Durchführung (Chinesische Infarktstudie: COMMIT und CLARITY-TIMI 28). Erst nach diesen Ergebnissen kann der Stellenwert der

zusätzlichen Gabe von Clopidogrel in Verbindung mit Fibrinolyse und ASS beurteilt werden.

Die Kombination einer voll dosierten Fibrinolyse mit Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten führt zu einer Verbesserung der Reperfusion, aber auch zu einem Anstieg der Blutungskomplikationen, insbesondere bei Streptokinase [8]. Daher stellt diese Kombination auch aus Kostengründen keine Alternative zur Standard-Fibrinolyse dar. Vielversprechender sind dagegen Kombinationen von reduzierter Fibrinolyse mit den fibrinspezifischen Fibrinolytika Alteplase, Reteplase und Tenecteplase sowie den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab (ReoPro®) und Eptifibatid (Integrilin) [9, 10]. Diese Kombinationen haben in Phase-II-Studien zu einer schnelleren und kompletteren Reperfusion geführt. In größeren klinischen Studien ergab sich allerdings keine Senkung der Sterblichkeit gegenüber der Standard-Fibrinolyse. Dagegen zeigte sich eine Zunahme der Blutungskomplikationen, insbesondere bei älteren Patienten [11, 12]. Inwieweit diese Kombinations-Therapie bei Patienten mit geplanter perkutaner koronarer Intervention („facilitated PCI“) den Erfolg und klinischen Verlauf der PCI verbessert, wird in momentan anlaufenden Studien untersucht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Kombinationstherapien im Vergleich zur Standardfibrinolyse etwas effektiver sind, allerdings die optimale Dosierung und Kombination in Bezug auf Effektivität, Sicherheit und Kosten bisher noch nicht definiert ist.

Thrombin-Hemmer

Das unfractionierte Heparin stellt weiterhin den Standard als Begleittherapie zur Fibrinolyse dar. Unfractioniertes Heparin sollte mit einem Bolus von 60 I. E./kg gegeben werden, wobei eine Dosis von 4 000 I. E. nicht überschritten werden sollte, da sich gezeigt hat, dass sich mit der Reduzierung des initialen Heparin-Bolus die Rate schwerer Blutungskomplikationen verringern lässt [13]. Die Heparin-Infusion sollte mit 12 I. E./kg stündlich über etwa 48 Stunden gegeben werden, wobei eine aPTT von 50 bis 70 s anzustreben ist. Die aPTT sollte nach 3, 6, 12, 24 und 36 Stunden kontrolliert werden um Über- und Unterdosierungen zu vermeiden. Da unfractioniertes Heparin eine Reihe von Nachteilen und Limitierungen hat, wurde eine Reihe von Thrombin-Hemmern in Verbindung mit fibrinolytischer Therapie untersucht.

Das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (Clexane®) war nicht mit einer Verbesserung der frühen Patency verbunden, führte aber wahrscheinlich durch eine im Vergleich zu Heparin gleichmäßigere Antikoagulation zu einer Verringerung der Reokklusions- und Reinfarktrate [12, 14]. Allerdings ergab sich für ältere Patienten in der ASSENT-3-Plus-Studie eine Zunahme der intrazerebralen Blutungen mit Enoxaparin, sodass diese Substanz nur bei Patienten < 75 Jahre gegeben werden sollte [15]. Ähnliche Ergebnisse werden in allerdings noch kleinen Patientenkollektiven für den selektiven Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux (Arixtra®) und in größeren Studien für die direkten Thrombin-Hemmer Hirudin und Hirulog berichtet. Auch wegen der höheren Kosten ist ein

Tab. 3. Metaanalyse der randomisierten Studien zum Vergleich von prähospitaler mit intrahospitaler Fibrinolyse

Studie	Patienten [n] Prä-/intrahospital	Fibrinolytikum	Zeitgewinn [min]	Sterblichkeit Prä-/intrahospital	p-Wert
MITI	175/185	Alteplase	33	8,1 %/5,7 %	0,4
McAleer	43/102	Streptokinase	34	2,3 %/11,8 %	0,07
Barbash	43/44	Alteplase	40	2,3 %/6,8 %	0,3
Schofer	40/38	Urokinase	43	2,5 %/5,2 %	0,5
EMIP	2 750/2 719	APSAC	55	9,7 %/11,1 %	0,08
Castaigne	50/50	APSAC	60	6,0 %/4,0 %	0,6
McNeil	27/30	Alteplase	68	7,4 %/18 %	0,7
GREAT	163/148	APSAC	130	6,7 %/11,1 %	0,1
Total	3 291/3 316			8,9 %/10,7 %	0,01

genereller Einsatz dieser neuen Thrombin-Hemmer zurzeit noch nicht zu empfehlen [16].

Prähospitale Fibrinolyse

Eine Metaanalyse der bisherigen randomisierten Studien zum Vergleich der prä- und der intrahospitalen Fibrinolyse ergab eine signifikante Senkung der Sterblichkeit von 10,7 % auf 8,9 % ($p = 0,01$) mit der prähospitalen Therapie (Tab. 3) [17]. In den Studien ließ sich eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß des Zeitgewinns durch die prähospitale Fibrinolyse und dem klinischen Nutzen nachweisen. In einer kürzlich publizierten Studie konnte in Großstadtgebieten in den USA eine über 30 Minuten frühere Therapieeinleitung mit der prähospitalen Fibrinolyse erreicht werden [18]. In einem randomisierten Vergleich der prähospitalen Fibrinolyse mit der primären PTCA in der CAPTIM-Studie [19] ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im primären kombinierten Endpunkt und den einzelnen Endpunkten Sterblichkeit, Reinfarkte und Schlaganfälle bis zum Tag 30. In der Gruppe der innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn randomisierten Patienten entwickelte in der prähospital lysierten Gruppe eine geringere Anzahl Patienten einen kardiogenen Schock und es zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren Sterblichkeit (2,2 % versus 5,7 %, $p = 0,058$) im Vergleich zur primären PCI [20].

Der Nutzen der prähospitalen Fibrinolyse ist umso größer, je größer der zu erwartende Zeitgewinn gegenüber einer intrahospitalen Reperfusionsthera-

pie ist. Sie sollte daher insbesondere bei Transportzeiten von *mehr als 60 Minuten* durchgeführt werden. Insbesondere Patienten mit kurz zurückliegendem Symptombeginn profitieren von einer schnell eingeleiteten Fibrinolyse, wobei das Zeitintervall unter 3 bis 4 Stunden betragen sollte.

Probleme der Fibrinolyse

Weiterbestehende Probleme der fibrinolytischen Therapie sind eine limitierte Effektivität mit einer TIMI Patency nach 60 bis 90 Minuten von etwa 60 %, eine Reoklusionsrate von 5 bis 10 % und die Blutungskomplikationsrate von 0,5 bis 1,0 % intrazerebralen Blutungen. Hier scheint mit den momentan zur Verfügung stehenden Schemata eine gewisse Schwelle erreicht worden zu sein, bei dem jede wesentliche Verbesserung der Reperusionsrate mit einem Anstieg der Blutungskomplikationen verbunden ist. Eine wesentliche Verbesserung der fibrinolytischen Therapie erscheint daher unwahrscheinlich, sodass versucht werden sollte das *Intervall* zwischen Symptom- und Therapiebeginn zu verkürzen. Dazu erscheint die *prähospitale* Gabe der Fibrinolyse geeignet, zumal mit den Bolus-Plasminogenaktivatoren einfach zu applizierende Substanzen zur Verfügung stehen.

Primär-Dilatation

Definitionen

Die *Ballondilatation* (perkutane transluminale Koronarangioplastie = PTCA, mit oder ohne Stentimplantation, allgemeiner deshalb auch perkutane Koro-

narintervention = PCI genannt) kann bei der Behandlung des Myokardinfarktes auf verschiedene Arten eingesetzt werden. Man unterscheidet eine

Primär-Dilatation (Ballondilatation als alleinige Therapie, ohne eine zusätzliche Lysetherapie), von verschiedenen *Kombinationen* einer Ballondilatation mit einer *Fibrinolyse-Therapie*:

- *Akute PCI* oder „*facilitated*“ *PCI*: Beginn mit intravenöser Lyse und sofort anschließender PCI
- „*Rescue*“-*PCI*: PCI bei „ineffektiver“ Lysetherapie
- *Frühe PCI*: PCI am 1. bis 2. Tag nach einer Lysetherapie
- *Späte PCI*: PCI > 2. Tag nach einer Lysetherapie

Manchmal wird der Begriff der „*facilitated*“ *PCI* für die Kombination aus GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und Primär-Dilatation verwandt. Dies sollte jedoch vermieden werden.

Von diesen Kombinationstherapien aus Fibrinolyse und PCI sind die frühe und späte PCI nicht mit einer besseren Prognose verbunden. Im klinischen Alltag sind deshalb neben der Primär-Dilatation vor allem die *Rescue-PCI* und die „*facilitated*“ *PCI* wichtig.

Etablierte eindeutige Indikationen zur diagnostischen Koronarangiographie und gegebenenfalls anschließender PCI beim Myokardinfarkt

1. Primär-Dilatation als einzige Option zur Revaskularisation:

– *Unklare diagnostische Situation*: Da das Erst-EKG beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) in etwa 30 % der Fälle nicht diagnostisch ist [21], kann bei deutlichen Beschwerden eine sofortige Koronarangiographie die Diagnose rasch ermöglichen und gegebenenfalls eine Primär-Dilatation durchgeführt werden. Ähnliches gilt für die Differentialdiagnose zur Perimyokarditis und beim Linksschenkelblock mit atypischen Beschwerden.

– *Kontraindikationen zur Fibrinolyse*: Patienten mit STEMI und Kontraindikationen zur Fibrinolyse machen etwa 20 % aller STEMI-Patienten aus. Diese Patienten haben eine höhere Krankenhausletalität als Patienten ohne Kon-

traindikationen zur Fibrinolyse. Hier ist die Primär-Dilatation einer rein konservativen Therapie ohne Reperfusion überlegen [22, 23].

2. PCI mit oder ohne vorangegangene Fibrinolyse als unbestritten überlegene Option im Vergleich zur alleinigen Fibrinolyse:

– **Kardiogener Schock:** Das Vorliegen eines kardiogenen Schocks bei STEMI-Patienten (Prävalenz etwa 5 %) ist mit einer Krankenhausletalität von bis zu 80 % verbunden. Die Fibrinolyse allein führt nur zu einer minimalen Verbesserung der Prognose. Die SHOCK-Studie konnte zeigen, dass solche Patienten von einer möglichst frühzeitigen invasiven Abklärung und Therapie profitieren [24, 25]. Wegen der schlechten Prognose dieser Patienten wird eine solche Therapie noch bis zu 36 Stunden nach Symptombeginn empfohlen [26–29], sollte aber so früh wie möglich eingeleitet werden.

Primär-Dilatation versus Fibrinolyse

Randomisierte Studien

Randomisierte Studien zum Vergleich der Primär-Dilatation mit der Fibrinolyse an kleinen Patientenkollektiven von spezialisierten Kliniken durchgeführt, zeigten einheitlich einen, allerdings nicht signifikanten, Überlebensvorteil für die Primär-Dilatation [30–36]. Jede dieser Studien war aber auch nicht als Mortalitätsstudie angelegt, sondern der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt. Erst eine Metaanalyse dieser Studien von 1997 konnte einen Überlebensvorteil für die Primär-Dilatation belegen [37]. Eine neue Metaanalyse, die mittlerweile 23 randomisierte kontrollierte Studien mit 7739 Patienten erfasst, wurde 2003 von Keeley und Grines et al. publiziert [38]. Diese Metaanalyse bestätigt eindeutig eine Überlegenheit der Primär-Dilatation gegenüber der Fibrinolyse mit einer Reduktion der Letalität um absolut 2 %, relativ ~30 % (**Abb. 1**). Ebenso kommt es zu einer drastischen Reduktion des nichttödlichen Reinfarkts, einer Halbierung der Schlaganfälle und dem fast

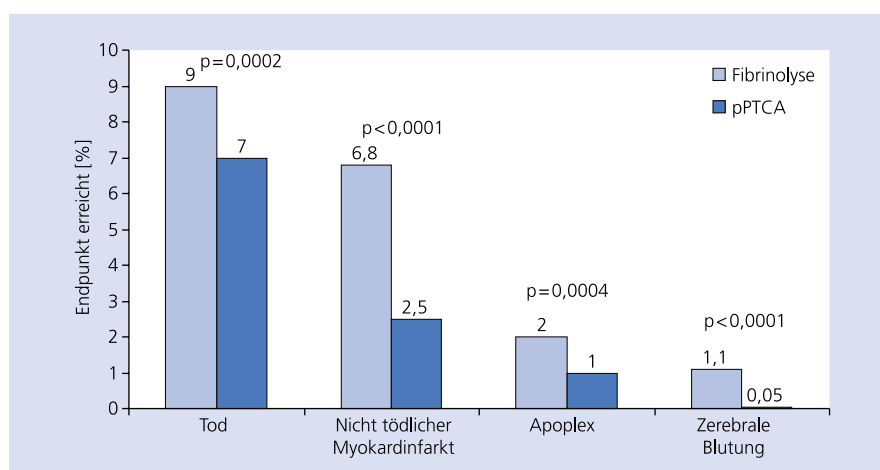


Abb. 1. Metaanalyse von 23 randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der Primär-Dilatation (pPTCA) mit der Fibrinolyse [nach 38]

völligen Verschwinden der Hirnblutungen. Der positive Effekt der Primär-Dilatation bleibt im weiteren Verlauf über die Jahre erhalten [39–41].

Übertragbarkeit der Ergebnisse der randomisierten Studien in den klinischen Alltag

Da die Primär-Dilatation keine triviale Prozedur ist, wurde lange Zeit die Übertragbarkeit der Ergebnisse der randomisierten klinischen Studien, die an hoch spezialisierten Kliniken durchgeführt wurden, in den klinischen Alltag in Frage gestellt. Die Ergebnisse mehrerer Register schienen dies zu bestätigen (**Tab. 4**). Hier war kein Vorteil für die Primär-Dilatation im klinischen Alltag erkennbar.

Jedoch ergab eine Auswertung der deutschen MITRA- und MIR-Register ähnliche Ergebnisse wie die randomisierten

klinischen Studien, mit deutlich besseren Ergebnissen der Primär-Dilatation im Vergleich zur Fibrinolyse (**Abb. 2**) [42]. Die Ursache dürfte in der zunehmenden Erfahrung mit der Primär-Dilatation liegen. So konnte in einer weiteren Auswertung der MITRA/MIR-Daten eine Verbesserung der Ergebnisse der Primär-Dilatation von 1994 bis 1998 gezeigt werden, während die Ergebnisse mit der Fibrinolyse erwartungsgemäß gleich blieben [43].

Auch eine Auswertung des US-amerikanischen NMRI-2-Registers bestätigte, dass ein Vorteil für die Primär-Dilatation gegenüber der Fibrinolyse nur ab einer bestimmten Anzahl pro Jahr durchgeführter Primär-Dilatationen erreicht werden kann. Wurden mehr als 48 Primär-Dilatationen/Jahr an einer Klinik durchgeführt, betrug die Letalitäts-senkung für die Primär-Dilatation

Tab. 4. Ergebnisse von Registern zum Vergleich der Primär-Dilatation (PD) mit der Fibrinolyse (FL) (ns = nicht signifikant)

Register	Krankenhausletalität		Relatives Risiko	p-Wert
	Primär-Dilatation	Fibrinolyse		
MITI (retrospektiv) [54] (PD = 1 050; FL = 2 095)	5,5 %	5,6 %	0,98	p = ns
NRMI-2 (prospektiv) [24] (PD = 4 939; FL = 2 4705)	5,2 %	5,4 %	0,96	p = ns
franz. Register (prospektiv) [55] (PD = 152; FL = 569)	9,2 %	7,6 %	1,21	p = ns
MITRA/MIR (prospektiv) [42] (PD = 1 327; FL = 8 579)	6,4 %	11,3 %	0,57	p < 0,0001
MITRA/MIR (prospektiv) [42] kardiogener Schock ausgeschlossen (PD = 1 214; FL = 7 672)	4,7 %	9,7 %	0,48	p < 0,0001

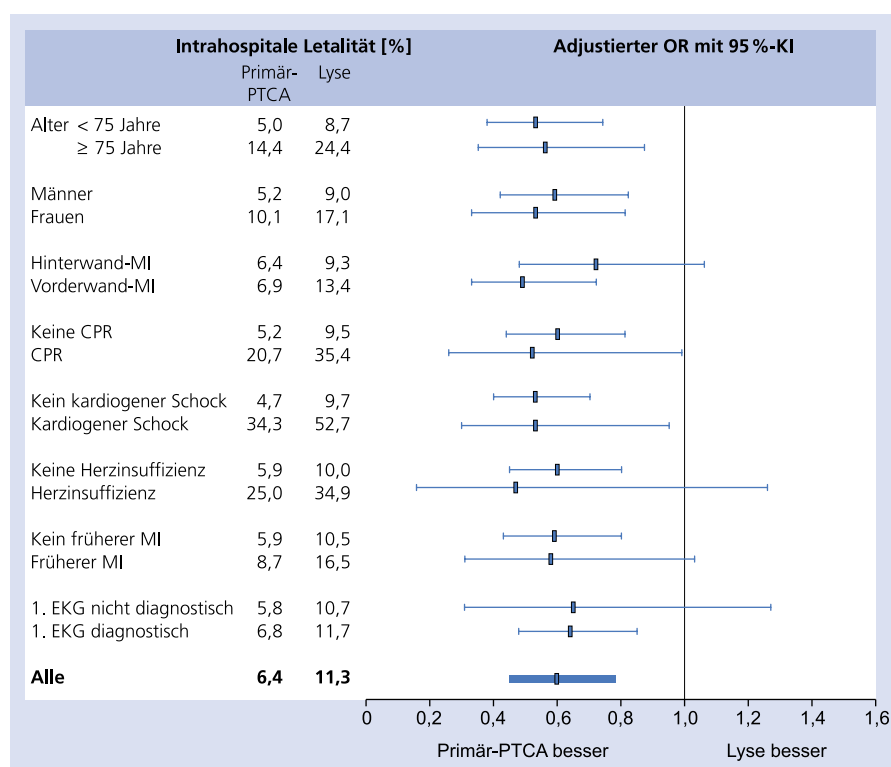


Abb. 2. Multivariate Subgruppenanalysen zum Vergleich der Primär-Dilatation und der Fibrinolyse aus der MITRA- und MIR-Studie [nach 42]

im Vergleich zur Fibrinolyse 2 % und ist somit dieselbe wie bei den randomisierten klinischen Studien [44].

Neben der Untersuchungsfrequenz der einzelnen Häuser und der Untersuchungsfrequenz der Untersucher ist auch die intrahospitale Zeit („door-to-balloon time“) wichtig für die Ergebnisse. Kommt es zu längeren Verzögerungen (> 2 Stunden), steigt die Letalität [45].

Die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studien sind also in den klinischen Alltag übertragbar, wenn die Primär-Dilatation von *erfahrenen Untersuchern* in einer *bestimmten Zeit* nach Klinikaufnahme durchgeführt wird. Diese Daten sprechen auch dafür, dass nicht die Zahl der Interventionszentren erhöht werden sollte, sondern dass vielmehr die Kliniken mit der Möglichkeit zur Primär-Dilatation diese auch als Mittel der ersten Wahl 24 Stunden/Tag an sieben Tagen in der Woche anbieten.

Diese Daten gelten jedoch nur für Krankenhäuser mit der Möglichkeit/Qualifikation zur Primär-Dilatation. Hier sollte die Primär-Dilatation das Mittel der ersten Wahl sein.

Verlegung zur Primär-Dilatation versus Fibrinolyse vor Ort an Krankenhäusern ohne Möglichkeit zur Primär-Dilatation

Mittlerweile liegen die Ergebnisse von fünf randomisierten klinischen Studien zu dieser Fragestellung vor [46–50]. Keine dieser Studien war groß genug um alleine eine definitive Antwort zur Letalität zu geben. Die Metaanalyse von Keeley et al. zeigt jedoch praktisch die gleichen Ergebnisse bei diesen Studien wie bei den Studien ohne Verlegungen: Es kommt bei der Primär-Dilatation zu einer Reduktion der Letalität um absolut 2 %, relativ ~ 30 % [38]. Der wichtigste limitierende Faktor bei den Verlegungen ist der damit *einhergehende Zeitverlust*. Die bisher vorliegenden Studien lassen den Schluss zu, dass bis zu einem Zeitverlust von 90 Minuten für den Transport die Verlegung zur Primär-Dilatation die überlegene Therapie darstellt [51]. Durch die frühzeitige Anmeldung dieser Patienten an dem Interventionszentrum sollte es dort zu einem relativen Zeitgewinn kommen.

Am meisten Zeit gewonnen würde bei einer *Stratifizierung* der Patienten be-

reits im *Notarztswagen*. So gilt für manche Regionen bereits jetzt bei Patienten mit STEMI, dass nicht wie bisher das nächstgelegene Krankenhaus, sondern primär ein Interventionszentrum, welches schon vorab informiert wurde, angefahren wird.

Generell kommen also zwei Strategien für *Krankenhäuser ohne Möglichkeit zur Primär-Dilatation* in Betracht.

a) Generelle Verlegung zur Infarkt-Dilatation (Modell 1):

Generell kann eine Strategie mit primärer Verlegung aller Patienten zur Primär-Dilatation erwogen werden. Die Transportzeiten sollten jedoch weniger als 90 Minuten und die Gesamtzeit vom ersten Arztkontakt bis Beginn der Primär-Dilatation weniger als 120 Minuten betragen.

b) Fibrinolyse als Mittel der ersten Wahl (Modell 2, falls die Zeiten von Modell 1 nicht eingehalten werden können):

Wird eine Strategie der primären Fibrinolyse verfolgt, so sollten die Patienten 60 bis 90 Minuten nach Beginn der Fibrinolyse erneut über ihre Beschwerden befragt werden und ein Kontroll-EKG erhalten. Bei Hinweisen auf eine nicht-erfolgreiche Fibrinolyse (persistierende Beschwerden, inkomplette oder fehlende ST-Resolution, hämodynamische Verschlechterung) sollte die sofortige Verlegung zu einer „Rescue PCI“ erfolgen [52]. Auch bei Patienten > 75 Jahren oder Prähospitalzeiten von mehr als drei Stunden sollte die Indikation zur Verlegung zur Primär-Dilatation eher großzügig gestellt werden. So nimmt bei Prähospitalzeiten von > 3 Stunden der Nutzen der Primär-Dilatation stetig gegenüber der Fibrinolyse zu, was auf ein zunehmend schlechteres Reperfusionsergebnis der Fibrinolyse bei älteren Thromben zurückzuführen ist [53]. Demgegenüber ist die Primär-Dilatation auch bei akuten Verschlüssen bis 12 und 24 Stunden immer gleich gut in der Wirkung auf die Reperusionsrate.

Offene Fragen

Folgende Fragen sind zurzeit Gegenstand von Untersuchungen:

- Wie ist bei verlegten Patienten der Stellenwert einer vorherigen Fibrinolyse, die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten oder die Kombination von beiden („facilitated PCI“)?
- Welche Zeitfenster spielen bei der „facilitated PCI“ eine Rolle, das heißt ab welcher Transportzeit bringt sie eventuell erst einen Gewinn gegenüber der reinen Primär-Dilatation?
- Ist die Fibrinolyse bei sehr kurzen Prähospitalzeiten oder Symptombeginn zu Arztkontakt-Zeiten (< 3 Stunden) der Primär-Dilatation wirklich unterlegen?
- Welchen Stellenwert hat in diesem Zusammenhang die prähospital Fibrinolyse?

Fazit

Die Datenlage zeigt zunehmend eine Überlegenheit der Primär-Dilatation im Vergleich zur Fibrinolyse bei der Behandlung des STEMI (< 12 Stunden nach Symptombeginn), wenn sie von erfahrenen Untersuchern an einem „High-volume“-Zentrum innerhalb eines bestimmten Zeitfensters (< 120 Minuten nach Arztkontakt) durchgeführt wird. Nur bei sehr kurzer Symptombdauer (< 2 Stunden) erscheint die möglichst prähospital initiierte Fibrinolyse der Primär-Dilatation gleichwertig. Mit zunehmender Symptom-Dauer nimmt der Vorteil der PTCA deutlich zu. Neben der Frage nach der besten Reperfusionstherapie erscheint es jedoch mindestens genauso von Bedeutung, Konzepte für eine Region zu entwickeln, sodass möglichst viele STEMI-Patienten innerhalb der Zeitgrenzen eine Reperfusionstherapie erhalten.

Literatur

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokinos DV, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European society of cardiology. Eur Heart J 2003;24:28–66.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1 000 patients. [published erratum appears in Lancet 1994;343:742]. Lancet 1994;343:311–22.
3. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:673–82.
4. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. J Am Coll Cardiol 1989;14:1566–9.
5. The GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) investigators. N Engl J Med 1997;337:1118–23.
6. The ASSENT 2 investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic investigators. Lancet 1999;354:716–22.
7. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. J Am Coll Cardiol 1988;12:3A–13A.
8. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. Circulation 1999;99:2720–32.
9. The SPEED Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Circulation 2000;101:2788–94.
10. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, et al. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:377–86.
11. The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001;357:1905–14.
12. The ASSENT 3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358:605–13.
13. Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM, Cannon CP, et al. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. Am Heart J 2001;141:742–50.
14. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (HART II). Circulation 2001;104:648–52.
15. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation 2003;108:135–42.
16. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. Eur Heart J 2001;22:1716–24.
17. Fath-Ordoubadi F, Al-Mohammed A, Huehns TY. Meta-analysis of randomised trials of prehospital versus hospital thrombolysis. Circulation 1994;90:1–325.
18. Morrow DA, Antman EM, Sayah A, Schuhwerk KC, et al. Evaluation of the time saved by prehospital initiation of reteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the early reteplase-thrombolysis in myocardial infarction (ER-TIMI) 19 trial. J Am Coll Cardiol 2002;40:71–7.
19. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Lancet 2002;360:825–9.
20. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. Circulation 2003;108:2851–6.
21. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, et al. Frühbehandlung des akuten Myokardinfarktes: Umsetzung von Therapierichtlinien in den klinischen Alltag. MITRA-Pilotphase. Z Kardiol 1997;86:273–83.
22. Zahn R, Schuster S, Schiele R, Seidl K, et al. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. Catheter Cardiovasc Interv 1999;46:127–33.
23. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. J Am Coll Cardiol 1998;32:596–605.
24. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the second national registry of myocardial infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 1998;31:1240–5.

25. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
26. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1996;94:2341–50.
27. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999;100:1016–30.
28. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European society of cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996;17:43–63.
29. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) multicenter trial of angioplasty for shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999;20:1030–8.
30. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993;328:673–9.
31. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680–4.
32. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo coronary care unit and catheterization laboratory groups. *N Engl J Med* 1993;328:685–91.
33. O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;314:812–8.
34. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial infarction study investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385–91.
35. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira L, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:376–80.
36. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997;337:287]. *N Engl J Med* 1997;336:1621–8.
37. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review [see comments] [published erratum appears in *JAMA* 1998;279:1876]. *JAMA* 1997;278:2093–8.
38. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
39. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:640–6.
40. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413–9.
41. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, et al. Long-term follow-up of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or thrombolysis. Results of the MITRA trial. *Z Kardiol* 2002;91:49–57.
42. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction registry and the myocardial infarction registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1827–35.
43. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2064–71.
44. Grassman ED, Johnson SA, Krone RJ. Predictors of success and major complications for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. An analysis of the 1990 to 1994 society for cardiac angiography and interventions registries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:201–8.
45. Caputo RP, Ho KK, Stoler RC, Sukin CA, et al. Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:1159–64.
46. Vermeer F, Ophuis AJ, Berg EJ, Brunninkhuis LG, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–31.
47. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
48. Grines CL, Westerhausen DR Jr., Grines LL, Hanlon JT, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the air primary angioplasty in myocardial infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713–9.
49. Andersen HR, for the DANAMI-2 Investigators. The Danish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. Presented at the 52th Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2002.
50. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
51. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–6.
52. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, et al. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. *Z Kardiol* 1997;86:1040–62.
53. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, Haarmann W, et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 1999;137:34–8.
54. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, et al. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial infarction triage and intervention investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1253–60.
55. Danchin N, Vaur L, Genes N, Renault M, et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1598–1605.

Erythropoietins and Erythropoiesis

Molecular, Cellular, Preclinical, and Clinical Biology. Von G. Molineux, M. A. Foote, S. G. Elliott (Hrsg.). Birkhäuser Verlag AG, Basel 2003 (Reihe MDT – Milestones in Drug Therapy). 284 Seiten. Geb. € 128,-.

Das Buch ist in zwei Teile gegliedert, die Grundlagen und den klinischen Einsatz rekombinanter Erythropoetine. Verschiedene Autoren fassen in insgesamt 15 Kapiteln den Stand der Wissenschaft zusammen. So beschreiben im 1. Kapitel Israels und Israels die Biologie der Erythrozyten, die Hierarchie der erythropoetischen Vorgängerzellen sowie die Entwicklung reifer Zellen und die Effekte, die dabei das endogene Erythropoetin ausübt. Die Strukturen rekombinanten humanen Erythropoetins und seines Rezeptors wurden mithilfe der Röntgenkristallographie und anderer Techniken untersucht und modelliert, wie in einem weiteren Kapitel von Osslund anhand von dreidimensionalen strukturellen Modellen dargestellt wird. Die Aktivierung des Erythropoetin-Rezeptors durch Erythropoetin ist für das Überleben, die Proliferation und die Differenzierung der roten Blutzellen essenziell. Rezeptoren für Erythropoetin gibt es auch in verschiedenen anderen Organen wie dem Gehirn, dem Herzen, dem Endothel und auch den Ovarien. Wahrscheinlich spielen diese Rezeptoren eine physiologische Rolle für diese Organe. Somit spielt Erythropoetin nicht nur die bekannte und wichtige Rolle für die roten Zellen, sondern wahrscheinlich auch für andere Zielorgane. Wie in einem weiteren Kapitel dargestellt, hat es eine Vielzahl von Effekten, die unter Umständen den Einsatz von rekombinantem humanem Erythropoetin (rHuEPO) in klinischen Situationen rechtfertigen. Was den klinischen Einsatz von rHuEPO anbelangt, gibt es schon seit Jahren eine klare Indikation für den Einsatz bei chronischen Nierenerkrankungen, um das stark verminderte oder fehlende endogene

Erythropoetin zu ersetzen. Doch das Spektrum für den Einsatz von Erythropoetin hat sich während der letzten Jahre erweitert. Neben der Nephrologie hat Erythropoetin einen wichtigen Stellenwert bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, zum Beispiel bei multiplen Myelomen und niedrig malignen Lymphomen. Positive Erfahrungen gibt es auch bei der Behandlung der Anämie chronischer Erkrankungen und bei stärkerem Blutverlust in chirurgischen Fächern. Allerdings hat der vermehrte Einsatz von Erythropoetin auch zu einer Anzahl von publizierten Fällen mit „pure red cell aplasia“ geführt. Die ersten Fälle wurden bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen berichtet. In dem Kapitel von Mayeux und Casadevall wird auf die Pathophysiologie dieser lebensbedrohlichen Nebenwirkung eingegangen und beschrieben, wie bei solchen Patienten Antikörper gegen Erythropoetin nachgewiesen werden. Interessant ist ein Kapitel von Catlin et al, in dem auf den Missbrauch rekombinanter Erythropoetine bei Hochleistungsathleten eingegangen wird. Zum Nachweis des illegalen „Einsatzes“ des Erythropoetins gibt es verschiedene direkte und indirekte Tests von Körperflüssigkeiten. Nicht verschwiegen werden darf, dass großzügig eingesetztes rekombinantes Erythropoetin extrem kostspielig ist und zum Beispiel die schon durch Antikörper und Zytokine fast unbezahlbar gewordene Therapie von malignen Lymphomen oder anderen hämatologischen Erkrankungen noch weiter verteuern kann. Auf den Wunsch der Pharmaindustrie, den Umsatz von rekombinantem Erythropoetin zu vermehren, deuten die zahlreichen Satelliten-Symposien zum Thema Erythropoetin hin, die im Rahmen von großen Kongressen abgehalten werden. Insgesamt handelt es sich um ein sehr spannendes, vielseitiges Buch zum Thema Erythropoetin und Erythropoese. In erster Linie dürften an diesem Werk Hämatologen, Onkologen und Nephrologen interessiert sein.

Prof. Dr. Erhard Hiller, München

Index Nominum

International Drug Directory. Herausgegeben vom Schweizerischen Apothekerverband. 18., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 2004. CXVIII, 1823 Seiten und eine CD-ROM. Geb. € 198,-.

In Zeiten zunehmender Reisetätigkeit werden Arzt und Apotheker immer häufiger mit Patienten konfrontiert, die entweder ein Rezept aus dem Ausland mitbringen oder Medikamente einnehmen, die sie im Ausland erworben haben. Daher ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Tätigkeit des Apothekers und des Arztes, ein Standardwerk zu haben, in dem alle Arzneistoffe, Markennamen, Synonyma und therapeutischen Stoffklassen aufgeführt sind. Diese Bedingungen erfüllt der Index Nominum, der seit 40 Jahren auf dem Markt ist und jetzt in 18. Auflage erscheint.

Wie bei internationalen Werken üblich, erscheint der Index Nominum in englischer Sprache. Die 18. Auflage wurde komplett überarbeitet und ist auf dem neuesten Stand des Wissens. Die Monographien umfassen 4500 Arzneistoffe und ihre Derivate. Abgedeckt werden die humanmedizinischen Monopräparate von 102 Ländern, 39 Länder sind teilweise erfasst. Das Register enthält 51 000 Markennamen und 12 000 Synonyme. Das Werk wird ergänzt durch eine CD-Rom, die über 17 000 Adressen internationaler pharmazeutischer Hersteller enthält. Die einzelnen Monographien sind nach den internationalen Freinamen (INN) gegliedert. Für jede Substanz sind alle Markennamen, die aus der vorhandenen Literatur zusammengetragen werden konnten, erwähnt.

Zusammengefasst handelt es sich um ein unentbehrliches Standardwerk für alle, die sich im internationalen Pharma-Markt orientieren wollen und müssen.

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

Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

Katharina Schaber¹, Christiane Beckmann¹, Christoph Brochhausen⁴, Klaus Mörike², Matthias Schwab³, Hannsjörg W. Seyberth⁴ und Christoph H. Gleiter^{1,2}

In der Pädiatrie sind viele Arzneimittel nicht zugelassen im Bezug auf die entsprechende Altersgruppe, die Darreichungsform oder die Dosierung. Das bedeutet, dass bis zu 90 % der stationär verabreichten und etwa 13 % der ambulant verschriebenen Medikamente für Kinder „off label“ oder „unlicensed“ sind. Dadurch steigt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese Problematik wurde erkannt und Studien an Kindern in der EU-Direktive 2001/20/EG berücksichtigt. Diese Direktive muss bis Mai 2004 in nationales Recht umgesetzt werden. Um Studien mit Kindern qualitativ hochwertig und ethisch vertretbar durchführen zu können, bedarf es ausgebildeter Prüfarzte. Das Zentrum für Kinderheilkunde der Philipps-Universität Marburg veranstaltet deshalb regelmäßig, gemeinsam mit dem Koordinierungszentrum Klinische Studien, der Abteilung Klinische Pharmakologie, beide Universitätsklinikum Tübingen, sowie der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Prüfarzturse, um klinisch tätigen Pädiatern die Kenntnisse und Besonderheiten von Arzneimittelstudien bei Kindern zu vermitteln.

Arzneimitteltherapie 2004;22:150-3.

Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

In der Kinderheilkunde ist die arzneimittelrechtlich nicht zugelassene Pharmakotherapie der Regelfall. Nur etwa 20 % der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sind hinreichend für Kinder und Jugendliche geprüft und für pädiatrische Indikationen zugelassen [13]. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Mindestens fünf Entwicklungsphasen durchläuft ein Kind, ehe es zum Erwachsenen geworden ist. Die EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) unterscheidet deshalb fünf Altersklassen. Kinder unterscheiden sich in diesen Altersklassen untereinander und von Erwachsenen, und zwar in Physiologie, Pathophysiologie sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten [8, 15, 16, 18]. Dadurch ist es notwendig, für die jeweiligen Altersgruppen entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen oder beispielsweise eine altersentsprechende Darreichungsform

zu entwickeln (z. B. Saft anstatt Tabletten).

Das Fehlen von verlässlichen Daten bei einer Vielzahl von Medikamenten führt nicht selten dazu, dass Kindern potenziell wirksame Arzneistoffe vorenthalten oder nicht wirksame Medikamente appliziert werden [10]. Die Anwendung eines Arzneimittels bei Kindern ohne entsprechende Daten zur Unbedenklichkeit erhöht ferner das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen [24]. 25 bis 90 % aller Arzneimittelverordnungen bei stationär behandelten Kindern und Jugendlichen in den USA und Europa erfolgen außerhalb der Zulassung („off label“) oder ganz ohne Zulassung („unlicensed“) [1, 2, 5, 6, 9, 20, 21, 23]. Die Off-Label-Anwendung ist häufiger als die „Unlicensed“-Anwendung [22]. Im ambulanten Bereich erfolgen in Deutschland etwa 13 % der Verordnungen an Kindern und Jugendlichen „off label“ [3], in einer englischen Studie lag der Anteil bei 10,5 % [12], in einer französischen Studie bei 29 % [4]. In zwei Studien aus den Niederlanden

wurde im Jahr 1998 ein Anteil an ambulanten Off-Label-Verordnungen an Kindern und Jugendlichen von 13,6 % [19] ermittelt, für das Jahr 2000 sogar ein Anteil von 22,7 % [14].

Die Gründe für fehlende Daten für die Arzneimittelanwendung und Zulassung von Arzneimitteln für Kinder sind vielfältig: Zum einen gibt es nur einen kleinen Markt für Arzneimittel bei Kindern, so dass Zulassungen für pharmazeutische Hersteller wirtschaftlich uninteressant sind. Ethische Fragen erschweren Studien an Kindern [7, 11, 25]. Kinder haben häufig seltene Erkrankungen.

¹Koordinierungszentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum Tübingen

²Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen

³Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

⁴Zentrum für Kinderheilkunde, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg

Für die Verfasser:

Prof. Dr. C. H. Gleiter, Koordinierungszentrum Klinische Studien am Universitätsklinikum Tübingen (KKS-UKT gGmbH), Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen

Hier besteht die Schwierigkeit, ausreichende Fallzahlen für aussagefähige Studien zu erzielen. Zum anderen sind Studien mit Kindern auch wesentlich aufwendiger als bei Erwachsenen, da beispielsweise Frühgeborene mit Jugendlichen nicht vergleichbar sind und somit für verschiedene Altersgruppen eigene Studien nötig werden. Darüber hinaus fehlt es an qualifizierten Prüfärzten für die Durchführung klinischer Studien an Kindern.

Kursangebot für Ärzte, die an klinischen Studien mit Kindern teilnehmen

Um diesem Mangel abzuweichen, hat das Zentrum für Kinderheilkunde der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Tübingen (KKS-UKT gGmbH), der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen und der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ein Curriculum „Prüfarzt/-ärztin für Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie“ erarbeitet. Ziel dieses dreitägigen Kurses, der 2003 zum vierten Mal stattgefunden hat, ist es, Ärzte für die Planung und Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern zu qualifizieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden in diesem Kurs folgende Inhalte vermittelt:

a) Problematik klinischer Studien mit Kindern:

- Pharmakologische, pharmakokinetische und pharmakotherapeutische Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter (Referent: Prof. Dr. H. Seyberth, Universitäts-Kinderklinik, Philipps-Universität Marburg)
- Pharmakogenetische Aspekte in der Pädiatrie (Referent: Dr. M. Schwab, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart)
- Klinische Studien in der Pädiatrie aus der Sicht der pharmazeutischen

Prüfarzt/-ärztin für Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

Der nächste Kurs wird im Herbst 2004 stattfinden. Nähere Informationen bei: Koordinierungszentrum Klinische Studien am Universitätsklinikum Tübingen (KKS-UKT gGmbH), Herrn Horst Feuerbacher, Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, Tel: (070 71) 2972258 E-Mail: horst.feuerbacher@kks-ukt.de

Industrie (Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. H. Wollmann, Pädiatrische Endokrinologie, Pharmacia GmbH, Tübingen)

- Aufklärung und Einwilligung bei minderjährigen Patienten in klinischen Studien (Referent: Dr. M. Kölich, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinik Ulm)
- Präparation oraler Darreichungsformen und spezieller Dosierungen für Kinder durch Klinikapotheken in Deutschland (Referent: Dr. C. Brochhausen, Institut für Pathologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz)

b) Ausbildung von Prüfarzten in der GCP (Good Clinical Practice)-konformen Studiendurchführung:

- Praktische Durchführung und Monitoring klinischer Studien (Referent: Prof. Dr. C. H. Gleiter, Abteilung Klinische Pharmakologie/KKS-UKT gGmbH, Universitätsklinikum Tübingen)
- Prüfplaninhalte (Referent: Priv.-Doz. Dr. K. Mörike, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen)
- Planung der Organisation und Verantwortlichkeiten der klinischen Studie (Referent: Dr. N. Clemens, Paion GmbH, Aachen)
- Unerwünschte Ereignisse bei klinischen Prüfungen (Referent: Dr. R. Ewald, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg)
- Biometrische Planung und Auswertung klinischer Studien (Referent: Prof. Dr. H.-K. Selbmann, Institut für Medizinische Informationsver-

arbeitung, Universitätsklinikum Tübingen; Prof. Dr. H. Schäfer, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg)

- Anforderungen an die Studienplanung für pharmakoökonomische Aussagen (Referent: Dr. I.-M. Thate-Waschke, Bayer Vital GmbH, Leverkusen)
- Ergebnisbewertung, Berichterstellung und Publikation: Die Sicht der Zulassungsbehörde (Referent: Dr. K. Menges, BfArM, Abteilung 6, Bonn)

c) Ethische und rechtliche Rahmenbedingungen von klinischen Studien in der Pädiatrie:

- Ethische Grundlagen und rechtliche Rahmenbedingungen (Referent: Prof. Dr. I. Walter-Sack, Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinik Heidelberg)
- Der Kurs ist zertifiziert durch die Arbeitsgemeinschaft der Koordinierungszentren Klinische Studien (KKS-AG).

Zukünftige Anforderungen durch die EU-Direktive 2001/20/EG

Derzeit dürfen Arzneimittelstudien an Kindern nur durchgeführt werden, wenn die klinische Prüfung an Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lässt und das Arzneimittel zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist (§ 40 Abs. 4 Arzneimittelgesetz). Weiterhin sind Studien nur bei Kindern möglich, die an einer Erkrankung leiden, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern (§ 41 Abs. 1 Arzneimittelgesetz). Auf europäischer Ebene gibt es ausführliche Leitlinien zu klinischen Prüfungen an Kindern [8, 17].

Die Entwicklung gemeinsamer internationaler Leitlinien wurde 1991 als EU-Good Clinical Practice (EU-GCP) verabschiedet und 1997 durch die ICH-GCP ersetzt. Ziel dieser „International Conference on Harmonisation (ICH)“ war eine Vereinheitlichung der Qualitätsstandards von Arzneimittelstudien in Europa, Japan und den USA. Diese 1997 inkraftgetretene Leitlinie wurde überarbeitet und im Jahre 2001 als EU-Direktive 2001/20/EG verabschiedet. Diese wird ab Mai 2004 in Deutschland bindendes Recht. Sie bezieht sich, anders als die vorausgegangenen GCP-Richtlinien, ausdrücklich auch auf nicht-kommerzielle Studien, die ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden. Das heißt, damit werden alle bisher für Zulassungsstudien üblichen Vorgaben der Good Clinical Practice zusammen mit den Modifikationen der EU-Direktive 2001/20/EG auch für wissenschaftsgesteuerte Studien gültig. Dies war bisher nicht der Fall. Wissenschaftsgesteuerte Studien zeichnen sich in der Regel dadurch aus, dass die Untersucher mit einem erheblich geringeren Studienbudget als bei Zulassungsstudien üblich zurechtkommen müssen. Durch die neue EU-Direktive 2001/20/EG ergeben sich jedoch deutlich höhere Anforderungen (hinsichtlich Dokumentation, Archivierung, Monitoring, Audit, Computervalidierung, Meldung von unerwünschten Ereignissen) an die Durchführung wissenschaftsgetriebener Studien.

In dieser EU-Direktive 2001/20/EG wird auch die Notwendigkeit von klinischen Studien an Kindern explizit betont, sie geht damit über das bislang geltende Arzneimittelgesetz hinaus: „[...] gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen. Arzneimittel für Kinder, einschließlich

Impfstoffe, müssen vor einer allgemeinen Anwendung wissenschaftlich getestet werden. Dies kann nur dadurch erreicht werden, dass Arzneimittel, die bei Kindern von erheblichem klinischen Wert sein können, eingehend geprüft werden. Die dafür erforderlichen klinischen Prüfungen sollten unter optimalem Schutz der Prüfungsteilnehmer stattfinden. Daher ist es notwendig, Kriterien zum Schutz von Kindern bei klinischen Prüfungen festzulegen.“ Diese Kriterien sind in dieser EU-Direktive 2001/20/EG Artikel 4 beschrieben:

„Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn:

- die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt; [...]
- der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann [...] geäußerte Wunsch, nicht an einer klinischen Prüfung teilzunehmen [...], vom Prüfer [...] berücksichtigt wird;
- keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen [...] gewährt werden;
- die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten [...] unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
- [...] die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind [...]

- der Prüfplan von einer Ethikkommission [...] befürwortet wurde; und
- die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen“

Neu an der Direktive ist, dass künftig neben dem Individualnutzen für das einzelne Kind auch ein Gruppennutzen ausreicht, um Kinderstudien initiieren zu können.

Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche plant die Bundesregierung darüber hinaus, am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche zu bilden. Die Kommission wird an der Entscheidung über Zulassungen von Arzneimitteln, die auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt sind, beteiligt sein. Sie kann zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft feststellen und damit festlegen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden können.

Für *alle* klinischen Studien mit Arzneimitteln wird künftig gelten, dass diese bei den zuständigen Behörden genehmigt werden müssen. Die Einhaltung der GCP-Regularien wird in Zukunft mit GCP-Inspektionen durch die Behörden auf Bundes- und Landesebene überprüft werden. Konsequenzen aus solchen Inspektionen können bis zur Schließung der Prüfeinrichtung führen. Die Ergebnisse der Inspektionen sollen in einer europäischen Datenbank zusammengeführt werden. Eine profunde Ausbildung in GCP-konformer Studienführung wird deshalb in Zukunft unerlässlich sein. Eine Möglichkeit für Ärzte, diese Qualifikation zu erwerben, bietet der hier vorgestellte Kurs.

Gefördert durch BMBF: Förderkennzeichen 01GH0101 sowie 01 EC 0001

Literatur

1. Bonari M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, et al. Closing the gap in drug therapy. Lancet 1999;353:1625.
2. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, et al. (2002) „Off-label“-Verschreibung

- von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2551–7.
3. Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. BMJ 2002;324:1311–2.
 4. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child 2000;83:502–5.
 5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ 2000;320:79–82.
 6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:142–5.
 7. Dahl M, Wiesemann C. Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. Ethik Med 2001;13:87–110.
 8. ICH Topic E 11, abrufbar unter: www.ich.org
 9. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, et al. Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2000;148:904–8.
 10. Koch H-J, Klug B. Ethische Prinzipien für klinische Prüfungen bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 1998;146:342–6.
 11. Koren G, Kearns G, Reed M, Pons G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. Clin Pharmacol Ther 2003;73:147–52.
 12. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000;83:498–501.
 13. Rosenthal W, Seyberth HW. Arzneitherapie im Kindesalter. In: Füllgraf G, Palm D (Hrsg). Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Gustav Fischer, 1997:440–9.
 14. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg L. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. BMJ 2002;324:1312–3.
 15. Seyberth HW. Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 1982;130:529–35.
 16. Seyberth HW. Aktuelle Probleme der klinischen Pharmakologie im Kindesalter. Der Kinderarzt 1984;15:309–15.
 17. Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. Monatsschr Kinderheilkd 2002;150:218–25.
 18. Staib AH, Hofmann D. Besonderheiten der Arzneimittelanwendung im Kindesalter. In: Rietbrock N, Staib AH, Loew D (Hrsg). Klinische Pharmakologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1990:399–406.
 19. 'tJong G, Eland I, Sturkenboom M, van den Anker J, et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. BMJ 2002;324:1313–4.
 20. 'tJong G, Vulto A, de Hoog M, Schimmel K, et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. Pediatrics 2001;108:1089–93.
 21. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, et al. Use of „off-label“ and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. Lancet 1996;347:549–50.
 22. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ 1998;316:343–5.
 23. Turner S, Nunn A, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. Paediatr Perinat Drug Ther 1997;1:52–5.
 24. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999;88:965–8.
 25. Walter-Sack I, Haefeli W. Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch klinische Studien – ethische und rechtliche Rahmenbedingungen unter Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Kindern. MedR 2000;10:454–63.

AMT – Bücherforum

Arzneiverordnungs-Report 2003

Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hrsg.). Springer-Verlag, Heidelberg 2004. XIV, 1 152 Seiten, 67 Abbildungen, 282 Tabellen. Broschiert € 29,95.

Der Arzneiverordnungs-Report ist eine allgemein bekannte, manchmal kontrovers bewertete Institution, die einen Kompass für Arzt und Apotheker in der unübersichtlichen Landschaft der Arzneimittel darstellen soll, wenn sie sich einer kritischen, nüchternen Arzneimittelanwendung verpflichtet fühlen. Der Markt braucht mehr denn je einen kritischen Antagonisten zu den von Pharmaindustrie und Pharmavertretern transportierten Informationen. In gewohnt kritischer Weise setzt sich auch die Ausgabe 2003 mit der pharmakologischen Bewertung von Arzneistoffen und

der Verschreibungshäufigkeit von Einzelpräparaten und Substanzgruppen auseinander. Derzeit werden zunehmend neuere und damit zumeist teurere Arzneimittel verordnet (Strukturkomponente, plus 6 %), die eine Bewertung erfordern.

Gerade die pharmakologischen Vorspanne einschließlich der häufigen Voranstellung von „Trend“ und „Bewertung“ für den Schnellleser sind sehr gut gelungen. Kritisiert werden muss aber, dass doch sehr häufig einseitig der Kostenfaktor im Vordergrund steht: Hier wird nicht Vergleichbares verglichen „... Tagestherapiekosten von NovoNorm und Starlix sind etwa zwanzigmal höher als die preiswerteren Glibenclamidgenerika“ (S. 221). Oder: „... wenn ausnahmslos ... die teuren Analogpräparate durch günstigere Standardgenerika substituiert [werden]. Inwieweit dies medizinisch indiziert ist ...?“, fragen sich die Autoren selbst. Derartige Statements helfen nicht ohne begleitende, tiefgründige Bewertung. Solche Sätze zei-

gen, dass Pharmakologen manchmal vom Schreibtisch aus agieren, ohne seit Jahren einen Patienten gesehen zu haben. Empfohlen wird, in Zukunft jedes Kapitel in einer Symbiose eines Pharmakologen und Klinikern schreiben zu lassen. Herzerfrischend sind die kritischen Anmerkungen wie „Völlig ohne Aussagekraft ist die stark zur Bewerbung herangezogene Studie ...“ (S. 472). Die Autoren wird zu Recht freuen, dass „umstrittene Arzneimittel“, deren Definition ja nicht einfach ist und Kontroversen hervorrufen muss, im Ordnungsgebaren sehr deutlich zurückgegangen sind. An den Firmen liegt es, den Ball aufzunehmen und durch Forschungsleistungen ihre Präparate aus der Rubrik „Umstrittene Arzneimittel“ zu entfernen. Apothekern und Ärzten ist das Buch wie in jedem Jahr zu empfehlen, um die eigene unabhängige und kritische Kompetenz zu prüfen und zu steigern.

*Prof. Dr. Eugen J. Verspohl,
Münster*

Klinische Studien

Interaktionen

Acetylsalicylsäure plus Ibuprofen nach Herzinfarkt erlaubt?

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, ob Ibuprofen die kardioprotektive Wirkung von Acetylsalicylsäure bei Herzinfarktpatienten verringert. Als Marker für die Arzneimittel-Einnahme galt die Verordnung bei der Entlassung aus dem Krankenhaus. Innerhalb von einem Jahr starben ähnlich viele Patienten, die Acetylsalicylsäure und Ibuprofen einnahmen, wie Patienten, die nur Acetylsalicylsäure einnahmen.

Ibuprofen hemmt kompetitiv die Bindung von Acetylsalicylsäure an Thrombozyten. In-vivo-Experimente und Beobachtungsstudien ergaben Hinweise darauf, dass Ibuprofen die kardioprotektiven Wirkungen von Acetylsalicylsäure verringert oder zunichte macht. In einer retrospektiven Kohortenstudie in den USA wurde die klinische Relevanz der Interaktion untersucht. Die Studie erfasste im Rahmen eines kardiovaskulären Projekts Medicare-Patienten, die wegen eines Herzinfarkts zwischen 1994 und 1996 stationär behandelt worden waren. Von den mindestens 65 Jahre alten Herzinfarktpatienten wurden diejenigen, die bei der Entlassung ein Rezept über Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen erhalten hatten, mit denjenigen verglichen, die nur Acetylsalicylsäure oder Acetylsalicylsäure plus andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet bekommen hatten. Zielkriterium waren die Todesfälle im ersten Jahr nach der Krankenhausentlassung.

Von 70316 Patienten mit einem Entlassungsrezept über ASS hatten 66739 nur ASS, 844 ASS plus Ibuprofen und 2733 ASS plus andere NSAR verordnet bekommen. Patienten der Nur-ASS-Gruppe hatten mehr Begleiterkrankungen und mehr Komplikationen im Krankenhaus als die übrigen Patienten.

Ein Jahr nach der Entlassung waren 11546 Patienten (17,5 %) der Nur-ASS-

Gruppe, 118 (14,0 %) der ASS-plus-Ibuprofen-Gruppe und 432 (15,8 %) der ASS-plus-NSAR-Gruppe verstorben. Nach Berücksichtigung demographischer und medizinischer Unterschiede, wie der Schwere der kardiovaskulären Erkrankung, wurde für Patienten, die mit einer Verordnung über ASS und Ibuprofen entlassen wurden, ein vergleichbares Risiko ermittelt wie für Patienten, deren Entlassungsrezept nur ASS (Hazard-Ratio 0,84) oder ASS plus andere NSAR enthielt (Hazard-Ratio 0,96).

Eine im letzten Jahr veröffentlichte kleinere Studie hatte 187 Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung erfasst, die

eine Verordnung über ASS plus Ibuprofen erhalten hatten. In dieser Studie waren Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit unter der Kombination im Vergleich zu ASS allein erhöht gewesen.

Die jetzt publizierte Studie ist zwar größer und berücksichtigt zahlreiche Variablen, verlässt sich aber auf ein einziges Rezept bei der Krankenhausentlassung als Marker für den langfristigen Arzneimittel-Gebrauch. Auch wurde anstelle der wichtigeren Herzinfarkte die Zahl der Todesfälle als Zielkriterium benutzt. Eine Entwarnung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von ASS und Ibuprofen nach einem Herzinfarkt kann allein aufgrund dieser Studie noch nicht gegeben werden.

Quelle

Curtis JP, et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1322-3.

Kimmel SE, Strom BL. Giving aspirin and ibuprofen after myocardial infarction. *BMJ* 2003;327:1298-9.

Susanne Wasielewski,
Münster

Kardiovaskuläre Prävention

ACE-Hemmung reduziert Mikroalbuminurie, CSE-Hemmung nicht

Die Mikroalbuminurie ist auch ein Risikoindikator für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse. In PREVENT-IT konnte jetzt gezeigt werden, dass bei Patienten mit Mikroalbuminurie ohne Hypertonie und Hypercholesterolämie durch einen ACE-Hemmer, aber nicht durch einen CSE-Hemmer die Mikroalbuminurie reduziert werden kann. Dies ging tendenziell mit einer Abnahme renaler und kardiovaskulärer Ereignisse einher.

Patienten mit Mikroalbuminurie haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Progression der Nephropathie bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz und außerdem für die Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse.

Die prognostische Bedeutung der Mikroalbuminurie wird in der Groninger PREVENT(Prevention of renal and vascular endstage disease)-Studie näher untersucht. Aus dem Gesamtkollektiv der PREVENT-Studie wurde bei 864

Patienten, die zwar eine Mikroalbuminurie, aber keine arterielle Hypertonie und keine Hypercholesterolämie hatten, untersucht, ob durch den ACE-Hemmer *Fosinopril* (z. B. Fosinorm®) oder den CSE-Hemmer *Pravastatin* (z. B. Pravasin®) der Verlauf im Hinblick auf die Zunahme der Mikroalbuminurie als auch auf die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen beeinflusst werden kann (PREVEND-IT = PREVEND intervention trial). Die Patienten hatten anfangs eine 24-h-Albuminurie von durchschnittlich 22 bis 24 mg. Nach einem 2 x 2-faktoriellen Design wurden sie in die Ver-

gleichsgruppen Fosinopril (20 mg/Tag) vs. Plazebo und Pravastatin (40 mg/Tag) vs. Plazebo randomisiert und durchschnittlich 46 Monate beobachtet. *Primärer Endpunkt* der Doppelblindstudie war die kardiovaskuläre Letalität, die Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Morbidität und das Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz. Der Endpunkt wurde von 42 Patienten (4,9 %) erreicht.

Durch den ACE-Hemmer *Fosinopril* wurde die Urin-Albumin-Ausscheidung nach 3 Monaten um 29,5 %, nach 4 Jahren um 31,4 % gesenkt. Das Risiko für den primären Endpunkt nahm in dieser Gruppe im Vergleich zu Plazebo

statistisch nicht signifikant um 44 % ab. Pravastatin bewirkte dagegen kaum eine Abnahme der Albuminausscheidung (-3,1 % nach 3 Monaten, -1,9 % nach 4 Jahren). Das Risiko für das Erreichen des primären Endpunkts verringerte sich unter dem CSE-Hemmer um 25 %, was statistisch aber ebenfalls nicht signifikant war.

Quelle

Gilst WH. PREVEND IT: Prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 12. November 2003.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Ovarialkarzinom-Rezidiv

Vorteile für Platin-Therapie plus Paclitaxel

Patientinnen mit einem Ovarialtumor-Rezidiv nach mehr als sechs Monaten haben unter einer kombinierten Paclitaxel-Platin-Therapie eine verbesserte Überlebenschance und eine verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit im Vergleich zu Patientinnen, die mit einer konventionellen Platin-Therapie behandelt werden.

Eierstockkrebs ist nach wie vor eine therapeutische Herausforderung, vor allem in der Second-Line-Therapie nach einem Rückfall. Hat die Patientin auf eine Platin-Therapie angesprochen, wird man nach einem Rückfall nach mehr als sechs Monaten diese Therapie wiederholen. Bei Platin-Resistenz, zum Beispiel bei einem Rückfall innerhalb von sechs Monaten, wird Paclitaxel (Taxol®) gegeben, eine vergleichsweise gut verträgliche Substanz mit einem von Platinverbindungen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus.

Beobachtungsstudien liefern Hinweise, dass Platin-sensitive Frauen auf die kombinierte Gabe beispielsweise von Carboplatin (z. B. Carboplat®) und Paclitaxel mit Ansprechraten von bis zu 90 % reagieren. Dies wurde nun in kontrollierten Vergleichsstudien, der ICON4 (International collaborative ovarian neoplasm 4) und der OVAR-2.2-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), überprüft.

In die multizentrischen Studien wurden 802 Frauen mit Platin-sensitiven Ovarialtumoren einbezogen, die nach einer mindestens sechsmatigen be-

handlungsfreien Zeit einen Rückfall erlitten hatten. Ihnen wurde randomisiert entweder eine kombinierte intravenöse Paclitaxel-Platin-Chemotherapie oder eine konventionelle intravenöse Platin-Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin appliziert. Mindestens sechs Zyklen wurden in dreiwöchigen Abständen wiederholt.

In der medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten starben 530 Patientinnen. Die Überlebenskurven zeigten einen Vorteil zugunsten der Paclitaxel-Platin-Therapie (Hazard-Ratio [HR] 0,82; 95 %-Konfidenzintervall 0,69–

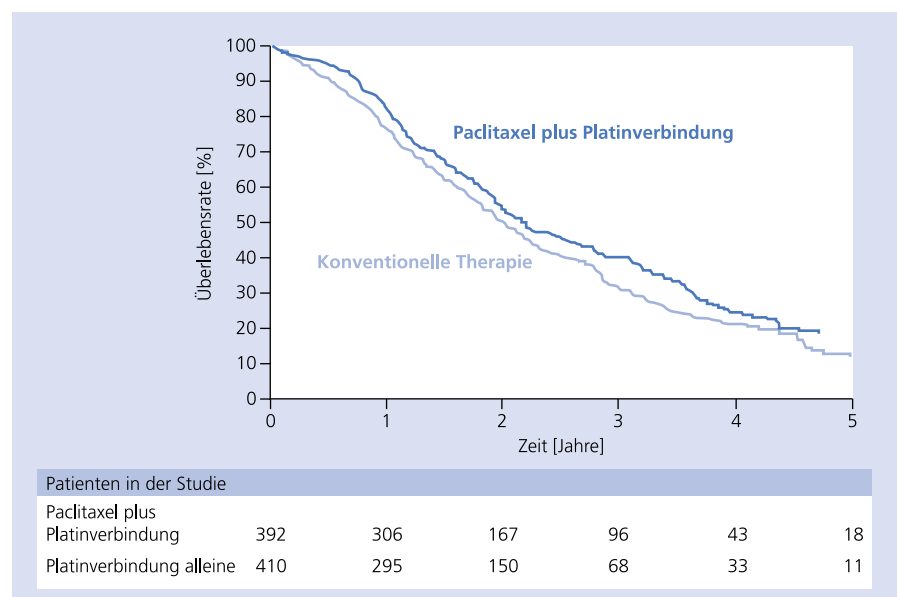


Abb. 1. Überlebensraten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach Rezidiv unter Therapie mit Platinderivat oder Platinderivat plus Paclitaxel

0,97; $p = 0,02$). Der Unterschied in der Zweijahres-Überlebensrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 7 % (57 % vs. 50 %; 95 %-KI für die Differenz 1–12) und bei der Überlebenszeit im Median fünf Monate (29 vs. 24 Monate; 95 %-KI 1–11, Abb. 1).

Bei 717 Patientinnen musste ein Fortschreiten der Erkrankung oder der Tod verzeichnet werden. Aber auch bei den progressionsfreien Überlebenskurven zeigte sich zwischen beiden Gruppen ein Vorteil für die Kombination (HR 0,76; 95 %-KI 0,66–0,89; $p = 0,0004$), was einer absoluten Differenz in der progressionsfreien Einjahres-Überlebensrate von 10 % (50 % vs. 40 %; 95 %-KI 4–15) und im Median einem progressionsfreien Überleben von drei Monaten (13 vs. 10 Monate, 95 %-KI 1–5) entsprach (Abb. 2).

In den Fragen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-30 [European organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire C30], Version 2,0) fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Über Übelkeit und Erbrechen wurde von den Patientinnen unter der klassischen Platin-Therapie häufiger geklagt.

Brustkrebs

Letrozol verbessert krankheitsfreies Überleben nach Tamoxifen-Therapie

Bei Frauen mit Estrogen-Rezeptor-positivem Brustkrebs kann der Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) nach einer fünfjährigen postoperativen Tamoxifen-Therapie über weitere 2,4 Jahre gegeben das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessern. Dies zeigte die erste Interimsanalyse der MA-17-Studie.

Brustkrebs ist weltweit der zweithäufigste Tumor, pro Jahr treten 800 000 Neuerkrankungen auf. In Deutschland erkrankt derzeit jede neunte Frau an Brustkrebs. Die Hälfte der Patientinnen ist über 65 Jahre alt, bei etwa 40 % der Frauen kommt es zu einer Metastasierung. 70 % der Frauen mit Mammakarzinom haben einen Estrogen-Rezeptor-

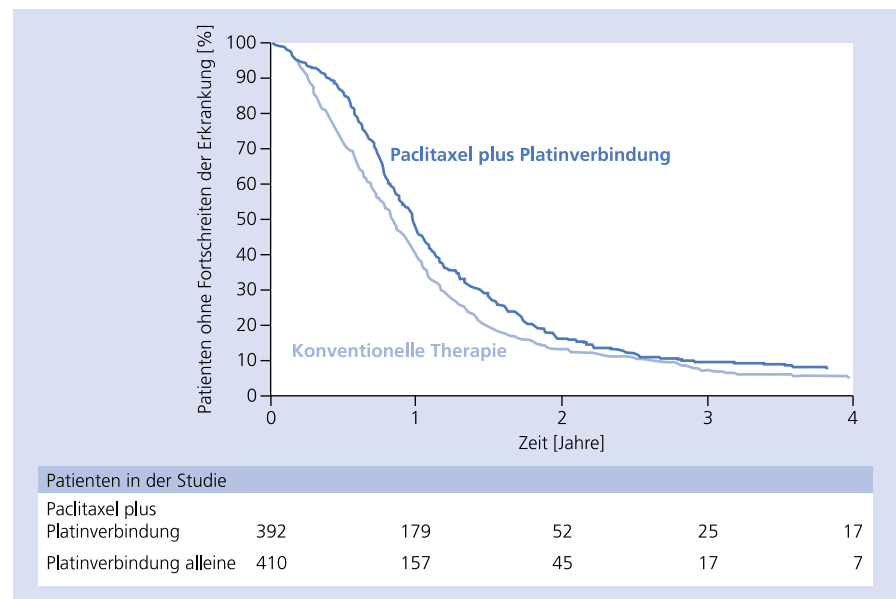


Abb. 2. Progressionsfreies Überleben Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach Rezidiv unter Therapie mit Platinderivat oder Platinderivat plus Paclitaxel

Ursachen für den unterschiedlichen Therapieerfolg können zum einen in dem leicht verminderten Ansprechen der Frauen auf die Second-Line-Therapie mit Platin-Verbindungen liegen, welches durch die Paclitaxel-Gabe kompensiert wurde. Außerdem konnte nur bei 40 % der Frauen mindestens 90 % der ursprünglich geplanten Dosis Carboplatin gegeben werden, auch das

kann möglicherweise durch Paclitaxel kompensiert werden.

Quelle

The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361: 2099–106.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

den Rezeptoren der Krebszellen hemmt und damit dem Tumor einen wesentlichen Wachstumsfaktor entzieht. Die Tamoxifen-Therapie wird meist über fünf Jahre durchgeführt. Eine längere Behandlungsdauer wird in der Regel nicht empfohlen, da der Tumor zu diesem Zeitpunkt unempfindlich geworden ist. Derzeit gibt es keine zugelassene Therapiemöglichkeit, um bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium im Anschluss an die Tamoxifen-Behandlung das Rezidivrisiko erfolgreich zu reduzieren. Dieser Frage wurde in der MA-17-Studie nachgegangen, einer internationalen, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie, in die 5 187 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom nach Abschluss der Tamoxifen-Behandlung aufgenommen wurden. Zum Zeitpunkt der Ran-

domisierung durfte kein Rezidiv vorliegen. Randomisiert wurden zwischen August 1998 und September 2002 2 575 Frauen mit Letrozol (2,5 mg/Tag) und 2 582 Frauen mit Placebo behandelt. Die Frauen wurden nach dem Hormonrezeptorstadium, nach dem Lymphknotenstatus und nach vorangegangener Chemotherapie stratifiziert. *Primärer Endpunkt* war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Primärerkrankung oder bis zur Entstehung von Brustkrebs in der anderen Brust. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und die Langzeitverträglichkeit. Im Studiendesign waren zu bestimmten Zeitpunkten Interimsanalysen vorgesehen. Aufgrund der Daten bei der ersten Interimsanalyse veranlasste das unabhängige Datenüberwachungskomitee die Entblindung der Studie, um den Patientinnen des Placebo-Arms den Wechsel auf Letrozol zu ermöglichen. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren waren 207 Rezidive aufgetreten, und zwar 75 in der Letrozol- und 132 in der Placebo-Gruppe. Damit konnte ein geschätztes erkrankungsfreies Überleben über vier Jahre von 93 % in der Letrozol- und von

87 % in der Placebo-Gruppe errechnet werden. Wie Tabelle 1 zeigt, verbesserte sich die Wirkung von Letrozol auf das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Die Vierjahres-Gesamtüberlebensrate betrug in der Letrozol-Gruppe geschätzt 96 %, in der Placebo-Gruppe 94 %.

Das Rezidivrisiko in der Letrozol-Gruppe wurde im Vergleich zu Placebo um relativ 43 % signifikant verringert. Auch das Risiko einer kontralateralen Erkrankung wurde durch Letrozol-Behandlung um relativ 46 % vermindert.

Hitzewallungen, Arthralgien und Myalgien waren in der Letrozol-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe. 4,5 % der Frauen in der Letrozol-Gruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab, in der Placebo-Gruppe waren es 3,6 % der Frauen, der Unterschied war nicht signifikant. Erhebungen mit dem SF36-Fragebogen zur Lebensqualität ergaben in beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse.

Der Aromatase-Hemmer Letrozol eignet sich also nach diesen Daten möglicherweise als weiterführende Behandlung bei Frauen mit Estrogen-Rezeptor-positivem Mammakarzinom nach einer fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung.

Tab. 1. Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapiedauer in der MA-17-Studie

Jahre	Letrozol	Placebo	Abs. Differenz
1	99 %	98 %	0,8 (0,03–1,5)
2	97 %	95 %	1,9 (0,6–3,3)
3	95 %	90 %	5,0 (2,7–7,3)
4	93 %	87 %	6,0 (2,0–10,1)

Da die Studie nach im Mittel 2,4 Jahren Therapie abgebrochen wurde, sind keine Aussagen zu langfristigen Nebenwirkungen möglich. Ergebnisse derzeit noch laufender Studien (z. B. BIG-1-98) werden eventuell weitere Klärung bringen.

Quellen

- Goss PE, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–802.
- Priv.-Doz. Dr. med. Jens Huober, Pressegespräch „Fortschritte und neue Perspektiven beim Mammakarzinom“, Nürnberg, 11. Dezember 2003, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.

sh

Aus Forschung & Entwicklung

Kardiale Bypass-Operation

Komplementinhibition kann perioperativen Myokardinfarkt verhindern

Bei einer kardialen Bypass-Operation kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems, dem bei der Pathogenese des perioperativen Myokardinfarkts eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben wird. Mit dem Komplement-inhibierenden monoklonalen Antikörper Pexelizumab kann das Infarktrisiko reduziert werden.

Eine der gefürchtetsten perioperativen Komplikationen bei einer kardialen Bypass-Operation ist der Myokardinfarkt. Bei der Pathogenese dürften inflammatorische Prozesse, die über das Komplementsystem gesteuert werden, eine wichtige Rolle spielen. Dies ist der Hintergrund für den Einsatz des Komple-

ment-inhibierenden monoklonalen Antikörpers Pexelizumab.

Im Rahmen der doppelblinden, Placebo-kontrollierten *PRIMO-CABG-Studie* (Pexelizumab for the reduction of infarction and mortality in coronary artery bypass graft surgery) wurden 3 099 Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen, randomisiert mit Pexelizumab oder Placebo behandelt. Bei einem Teil der Patienten wurde neben der Bypass-Operation auch eine Klappenoperation durchgeführt. *Primärer Endpunkt* der Studie war die Mortali-

ment-inhibierenden monoklonalen Antikörpers Pexelizumab.

Tab. 1. Ergebnisse der PRIMO-CABG-Studie [nach Verrier] (* primärer Endpunkt)

	Nur Bypass-Operation			Alle Patienten		
	Plazebo (n=1368)	Pexelizumab (n=1378)	p-Wert	Plazebo (n=1546)	Pexelizumab (n=1553)	p-Wert
Tod/Myokardinfarkt (Tag 4) [%]	10,0	7,4	0,014	11,9	9,1	0,008
Tod/Myokardinfarkt (Tag 30)* [%]	11,8	9,8	0,069	14,0	11,5	0,030
Myokardinfarkt (Tag 4) [%]	9,3	6,7	0,012	11,1	8,4	0,010
Myokardinfarkt (Tag 30) [%]	10,3	8,1	0,036	12,0	9,8	0,042
Tod (Tag 90) [%]	4,0	3,2	0,282	4,8	3,6	0,096

tät und die Kombination Tod und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen bei Patienten mit ausschließlicher Bypass-Operation, *sekundäre Endpunkte* waren die Kombination Tod und Myokardinfarkt in dieser Patienten-Gruppe am Tag 4 und die Kombination Tod und Myokardinfarkt bei allen Patienten mit und ohne zusätzliche Klappenoperation am Tag 4 und Tag 30 sowie die 90-Tages-Mortalität der Gesamtgruppe. Am Tag 30 fand sich in der nur mit Bypass-Operation behandelten Gruppe bei

Pexelizumab-Behandlung eine nicht signifikante Abnahme des primären Endpunkts Tod/Myokardinfarkt (Tab. 1). Für die gesamte Studienpopulation fand sich dagegen eine signifikante Abnahme des kombinierten Endpunkts Tod/Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage. Innerhalb der ersten 4 Tage sank sowohl bei den nur Bypass-operierten Patienten als auch in der Gesamtgruppe die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts Tod/Myokardinfarkt signifikant (Tab. 1). Bei den *unerwünschten Er-*

eignissen ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass durch die Gabe des Komplement-inhibierenden monoklonalen Antikörpers Pexelizumab bei Patienten mit einer Bypass-Operation sowohl in der frühen als auch in der späten postoperativen Phase das Infarktrisiko reduziert werden kann.

Quellen

- Verrier ED. The PRIMO-CABG study: Pexelizumab for the reduction of infarction and mortality in coronary artery bypass graft surgery. Jahrestagung der American Heart Association, Orlando (USA), 10. November 2003.
Verrier ED. The PRIMO-CABG study [Abstract]. Circulation 2003;108:2723.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Zystische Fibrose

Topisches Gentamicin korrigiert Genveränderung

In der Therapie der zystischen Fibrose erwies sich nasal verabreichtes Gentamicin als erfolgreich. Das Aminoglykosid korrigierte typische elektrophysiologische Veränderungen, die durch eine Dysfunktion eines Gens hervorgerufen werden.

Die zystische Fibrose wird durch Mutationen des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Gens verursacht. Frühzeitige Stopp-Codons signalisieren dabei den Mangel oder gar das Fehlen der Aktivität von Chloridkanälen. Bekannt ist, dass Aminoglykosid-Antibiotika solche Stopp-Codons unterdrücken können. So kann die Transkription bis zum Ende durchgeführt werden.

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie an Patienten mit zystischer Fibrose wurde die Wirksamkeit von topisch verabreichtem Gentamicin

auf die CFTR-Veränderung untersucht. Von 19 untersuchten Patienten waren 11 homozygot und 8 heterozygot für CFTR-Stopp-Mutationen, 5 Patienten wiesen homozygot Delta508-Mutationen auf.

Alle Patienten erhielten über zwei Perioden von 14 Tagen entweder dreimal täglich zwei Tropfen Gentamicin in jedes Nasenloch (0,3 % oder 3 mg/ml) oder Plazebo.

Die Gentamicin-Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion der basalen Potentialdifferenz bei den 19 Patienten mit Stopp-Mutationen ($p = 0,005$)

und zu einer signifikanten Reaktion auf Chlorid-freie Isoproterenol-Lösung ($p < 0,001$). Dieser Effekt des Gentamicins auf die nasale Potentialdifferenz ließ sich sowohl bei homozygoten als auch bei heterozygoten Trägern der Stopp-Mutationen nachweisen, nicht jedoch bei Patienten, die homozygot für DeltaF508 waren.

Die Studie demonstriert den potenziellen Nutzen der Identifizierung von pharmakologischen Agenzien, die den zellulären Phänotyp bei genetischen Erkrankungen korrigieren können.

Quellen

- Wilschanski M, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. N Engl J Med 2003;349:1433-41.
Gergely LL, Peter RD. Pharmacologic approaches to correcting the basic defect in cystic fibrosis. N Engl J Med 2003;349:1401-4.

Dr. med. Julia Hofmann,
Grafing

Therapiehinweise

Metastasiertes Mammakarzinom

Längeres Progressions-freies Überleben mit Gemcitabin plus Paclitaxel

Die Kombination von Gemcitabin mit Paclitaxel ist eine neue Möglichkeit zur Therapie von Anthracyclin-vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Das progressionsfreie Überleben liegt im Mittel bei 5,4 Monaten, die Ansprechrate bei etwa 40 %.

Ein metastasiertes Mammakarzinom ist bisher nicht heilbar: Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt zwei Jahre, die Langzeitüberlebensrate liegt zwischen 2 und 5 %. Zur First-Line-Chemotherapie wurde eine Vielzahl von Protokollen untersucht, es existiert jedoch kein Standardschema. Die Entscheidung für eine Mono- oder Kombinationstherapie fällt individuell nach Vortherapie, Metastasierungsmuster, Allgemeinzustand und den Wünschen der Patientin. Bei ungünstiger Prognose kommt eher eine Kombinationstherapie zum Einsatz, bei nicht lebensbedrohlicher Progression hat eine zytostatische Monotherapie meist weniger Nebenwirkungen. Die Kombination aus einem Anthracyclin und einem Taxan gehört zur Therapie der ersten Wahl. Bei Anthracyclin-vorbehandelten Patientinnen kann die Kombination Docetaxel/Capecitabin eingesetzt werden (Tab. 1).

Eine weitere Therapieoption für diese Patientinnen ist die Kombination von Paclitaxel und Gemcitabin: In einer Phase-III-Studie wurde eine Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m² alle 3 Wochen) mit einer Paclitaxel/Gemcitabin-Kombination (175 mg/m² Tag 1 + 1 250 mg/m² Tag 1 und 8 alle 3 Wochen) bei 529 Anthracyclin-vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verglichen.

Nach einer Zwischenauswertung konnte der primäre Endpunkt Zeit bis zur Progression der Erkrankung signifikant

Tab. 1. Zytostatische First-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), Stand 2003

Monotherapie
– Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), liposomales Anthracyclin (A _{lip})
– Taxane (T)
– Vinorelbin
Polychemotherapie
– A + T
– Bei Anthracyclin-Vorbehandlung: Docetaxel + Capecitabin
– (F +) A + Cyclophosphamid (C) oder A _{lip} + C
– Bei reduzierter Therapierbarkeit: CMF (Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil)

von 3,5 auf 5,4 Monate verlängert werden. Die Remissionsrate erhöhte sich mit der Kombination von 25,6 % auf 39,3 % (p = 0,0007), eine Stabilisierung

der Krankheit erreichten 44 % statt 30 % (p = 0,0013). Mit der Kombination wurde außerdem die Lebensqualität signifikant verbessert.

Die Verträglichkeit war gut, es konnten 85 % der vorgesehene Dosen gegeben werden. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Mit der Kombination kam es vor allem zu mehr Neutropenien (Grad 4: 17,2 % vs. 6,6 %), aber nicht wesentlich häufiger zu neutropenischem Fieber (Grad 4: 0,4 % vs. 0 %). Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren vergleichbar häufig wie mit der Monotherapie.

Bei Studienende wird das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt ausgewertet werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener, Tübingen, Priv.-Doz. Dr. med. Jens Huober, Tübingen, Priv.-Doz. Dr. med. Gunter von Minckwitz, Neu-Isenburg, Dr. med. Andreas Schneeweiß, Heidelberg. Pressekonferenz „Gemzar® plus Taxan beim metastasierten Mammakarzinom – optimiert kombiniert, wirksamer therapiert“, veranstaltet von Lilly im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Basel, 7. Oktober 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

Mammakarzinom mit Knochenmetastasen

Ibandronsäure reduziert Skelettkomplikationen

Drei Phase-III-Studien bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochenmetastasen belegen eine Reduktion von Frakturrate, Knochenschmerzen und Analgetika-Verbrauch sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Therapie mit Ibandronsäure.

Bisphosphonate hemmen die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption und können bei Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen skelettale Komplikationen und Schmerzen redu-

zieren. In einer doppelblinden Phase-III-Studie [2] bei 466 Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen wurde die Wirksamkeit von 2 oder 6 mg Ibandronsäure (Bondronat®) i. v.

Tab. 1. Reduktion von Skelettkomplikationen bei Therapie mit Ibandronsäure (Dosierung: 6 mg i. v. alle 3 bis 4 Wochen) (SMPR: skeletal morbidity period rate)

	Ibandronsäure (n = 154)	Plazebo (n = 158)	p-Wert
Skelett-Komplikationen insgesamt (primärer Endpunkt) [SMPR]	1,19	1,48	0,004
Vertebrale Frakturen [SMPR]	0,71	1,48	0,023
Nicht-vertebrale Frakturen [SMPR]	0,72	0,81	0,396
Radiotherapie [SMPR]	0,91	1,09	0,011
Stabilisierende Operationen [SMPR]	0,56	0,62	0,075
Zeit bis zur ersten Skelettkomplikation [Wochen]	50,6	33,1	0,018

alle drei bis vier Wochen mit Plazebo verglichen. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der 12-Wochen-Zeiträume mit neuen Knochenkomplikationen im Verhältnis zur Gesamtdauer der Studienteilnahme über bis zu 96 Wochen (time-adjusted skeletal morbidity period rate, SMPR). Mit beiden Ibandronsäure-Dosierungen wurde die Rate der Skelettkomplikationen gesenkt, für die 6-mg-Dosierung war der Unterschied signifikant (Tab. 1). Bei der Differenzierung der Skelettkomplikationen zeigte sich eine signifikante Verbesserung mit 6 mg Ibandronsäure bei vertebrealen Frakturen und der Reduktion von Radiotherapien, nicht jedoch bei den nicht-vertebralen Frakturen und den notwendigen stabilisierenden Operationen. Die mittlere Zeit bis zur ersten Skelettkomplikation verlängerte sich mit 6 mg Ibandronsäure signifikant auf 50,6 Wochen gegenüber 33,1 Wochen mit Plazebo. Mit der 6-mg-Dosierung traten außerdem weniger Knochenschmerzen auf und die Patienten benötigten weniger Analgetika.

In zwei weiteren Phase-III-Studien [3] über 96 Wochen erhielten insgesamt 846 Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom 20 oder 50 mg Ibandronsäure täglich oral oder Plazebo. Nach einer kombinierten Auswertung der beiden Studien verbesser-

te sich der Anteil der Patientinnen mit Skelettkomplikationen (SMPR) mit der 50-mg-Dosierung signifikant (1,18 vs. 0,95 mit Ibandronsäure, $p = 0,004$). Für Ereignisse, die eine Radiotherapie oder eine Operation erforderten, war der Unterschied signifikant, für vertebrale oder nicht-vertebrale Frakturen nicht. Die mittlere Anzahl von Knochenkomplikationen pro Patient wurde ebenfalls signifikant verringert, ebenso sekundäre Endpunkte wie Analgetika-Verbrauch und Lebensqualität. Signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu Plazebo traten mit keiner der beiden Ibandronsäure-Dosierungen auf.

Quellen

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim, „Bisphosphonate zur Therapie des Mammakarzinoms – was ist Standard?“, 2. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“, veranstaltet von Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche und Sanofi-Synthelabo, München, 5. November 2003.

Body JJ, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399-405.

Tripathy D, et al. Oral daily ibandronate: Efficacy in reducing skeletal complications in patients with metastatic bone disease from breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:46 (abstr 185).

Alexandra Hennemann, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. 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 (083 95) 928-28, Fax (083 95) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpe, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-1, Fax (052 41) 23 46 88-8

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

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 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