

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 3
März 2007

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
Dr. Annemarie Musch
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
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. Stephan Grabbe, Essen
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Freiburg
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2006

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Myokardinfarkt: Vieles, aber nicht alles wurde besser 81

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Stephan Volk, Hofheim/Taunus, und Annemarie Musch, Stuttgart

Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie 82

Zertifizierte Fortbildung



Hartmut Derendorf, Melanie Hübner, Gainesville (Florida),
Bernd Drewelow, Rostock, Uwe Fuhr, Köln, Christoph H. Gleiter, Tübingen,
Björn Lemmer, Gerd Mikus, Heidelberg, Ivar Roots, Berlin, Albrecht Ziegler, Kiel,
und Dieter Ukena, Bremen

Ciclesonid 89

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften

Übersichten

Ingo H. Tarner, Johannes Strunk und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Neue Biologika zur Therapie chronisch-entzündlicher und autoimmuner rheumatischer Erkrankungen 95

Johann D. Ringe, Leverkusen

Welche Therapie verringert das Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen? 103

Wichtiges Kriterium bei der Auswahl einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie

Pharmakovigilanz

Medikationsfehler durch Abkürzungen 108

Klinische Studie

ADOPT-Studie

Früherer Einsatz von Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetikern? 109

Referiert & kommentiert

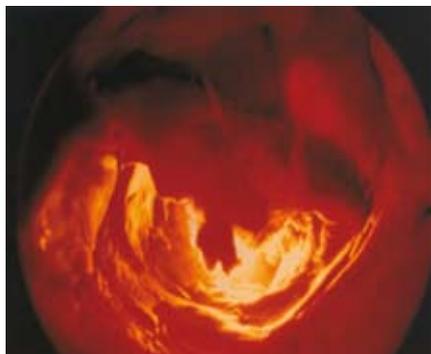
Aus Forschung und Entwicklung 112

Therapiehinweise 115

Kongresse, Symposien, Konferenzen 117

Impressum 118

Myokardinfarkt: Vieles, aber nicht alles wurde besser



Innerhalb von vier Wochen ist jeder zweite Betroffene verstorben! Welche andere Erkrankung hat eine so schlechte Prognose? Die Rede ist vom *frischen ST-Hebungsinfarkt*. Hinter dieser erschreckenden Zahl verbirgt sich auch die Tatsache, dass viele Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt versterben, bevor der Notarzt sie oder sie die Klinik erreicht haben. Diese Patienten können also gar nicht von den Segnungen der modernen Infarkttherapie profitieren, es sei denn, es gelingt mit intensiven Aufklärungskampagnen die Prähospitalzeit zu verkürzen. Bei der *klinischen Infarkttherapie* hat es in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gegeben, und zwar sowohl bei der Reperfusionstherapie als auch bei der medikamentösen Begleittherapie. Eindeutig nachgewiesen ist die Überlegenheit der *Sofort-PCI* gegenüber der medikamentösen Fibrinolyse. Es bleibt die Frage, wie die überzeugenden Ergebnisse der Sofort-PCI in großen randomisierten klinischen Studien auf den *Versorgungsalltag* übertragen werden können. So spielt die Erfahrung des Untersuchers bei den Behandlungsergebnissen der Sofort-PCI eine wichtige Rolle. Bei der medikamentösen Fibrinolyse dagegen dürfte die Erfolgsrate vom Anwender eher unabhängig sein.

Nach den Daten des Infarktregisters hat die Zahl der Infarktpatienten, die eine Reperfusionstherapie erhalten, in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen, und zwar zugunsten der Sofort-PCI, während die Anzahl der Patienten mit einer medikamentösen Fibrinolyse stabil bleibt. Doch nachts und am Wochenende wird auch in Kliniken mit Katheterlabor immer noch relativ häufig eine Fibrinolyse durchgeführt, eine 24-Stunden-Bereitschaft im Herzkatheterlabor ist noch längst nicht überall etabliert. Auch erhalten über 70-jährige Patienten und andere Hochrisiko-Patienten häufiger eine Fibrinolyse als eine Sofort-PCI. Die „kränksten“ Infarktpatienten erhalten die schlechteste Therapie, obwohl sie am stärksten von einer optimierten Behandlung profitieren könnten. Während 135 Patienten mit einem kleinen Hinterwandinfarkt primär interventionell statt mit Fibrinolyse behandelt werden müssen, um ein Leben zu retten, sind es im Hochrisikobereich nur 8 Patienten. Doch Niedrigrisiko-Patienten erhalten heute zu 90% eine Sofort-PCI, bei Hochrisiko-Patienten ist es noch nicht einmal jeder Zweite. Entscheidend für die Prognose des Infarktpatienten ist jedoch nicht nur die Reperfuisionsstrategie, sondern auch die medikamentöse Begleittherapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Betablockern und ACE-Hemmern. Die kombinierte Gabe dieser Substanzen reduziert die Infarktletalität um etwa 50%. Erfreulicherweise wurden diese vier Substanzgruppen in den letzten 10 Jahren zunehmend als Standard in die Behandlung des Infarktpatienten integriert.

Auch bei den *kritischen Zeitintervallen* ist nicht alles besser geworden. Während die „Pforte-Ballon-Zeit“ in den letzten 10 Jahren deutlich kürzer geworden ist, verlängerte sich die Prähospitalzeit von durchschnittlich 166 Minuten auf über 200 Minuten. Auch nahm der Anteil der Patienten, die in der ersten Stunde stationär aufgenommen wurden, signifikant ab. Hier bedarf es gewaltiger Anstrengungen mit breit angelegten Aufklärungskampagnen. Darüber hinaus müssen flächendeckende Netzwerke geschaffen werden, um jedem Infarktpatienten in Deutschland innerhalb von 120 Minuten nach Diagnosestellung eine optimale Infarkttherapie mit Sofort-PCI garantieren zu können.

Summa summarum: Die Leitlinien zur Infarktbehandlung haben die Prognose wesentlich verbessert. Jetzt sind sie im klinischen Alltag auch überall umzusetzen; denn durch eine optimierte Behandlung wird nach den Daten des Infarktregisters die Krankenhausletalität von 18,5% auf 5,6% gesenkt. Und dies ist ein gewaltiger Fortschritt, der keinem Infarktpatienten vorenthalten werden sollte.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Natriumoxybat zur Behandlung der Narkolepsie

Stephan Volk, Hofheim/Taunus, und Annemarie Musch, Stuttgart

Die Narkolepsie beginnt meist mit exzessiver Tagesmüdigkeit und Schlafattacken. Weitere Symptome dieser Schlaf-Wach-Störung sind Kataplexie, Schlafparalyse und hypnagoge Halluzinationen. Seit Oktober 2005 ist Natriumoxybat (Xyrem®) zur Therapie der Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie in Deutschland zugelassen. Die Indikationserweiterung für die Therapie der Narkolepsie mit Kataplexie ist für das Frühjahr 2007 vorgesehen; das positive Votum der EMEA liegt bereits vor.

Natriumoxybat ist das Natriumsalz der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB), die physiologisch im Körper als Neurotransmitter vorkommt. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Natriumoxybat die Häufigkeit kataplektischer Attacken bei den Patienten deutlich reduziert. Darüber hinaus wurden die Tagesschläfrigkeit und der Nachtschlaf der Patienten deutlich verbessert. Der genaue Wirkungsmechanismus, mit dem sich diese günstigen Effekte des Arzneistoffs erklären lassen, ist nicht bekannt. Vermutet wird eine modulierende Wirkung des GABA-Metaboliten über GABA_B-Rezeptoren auf die Aktivität stimulierender Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin und Serotonin.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bislang bei der Therapie mit Natriumoxybat nicht beobachtet.

Arzneimitteltherapie 2007;25:82-6.

Die Prävalenz der Narkolepsie in Europa liegt bei 0,025 bis 0,035%. In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung mit exzessiver Tagesmüdigkeit und Schlafattacken. Kataplexie, Schlafparalyse und hypnagoge Halluzinationen gehören ebenfalls zu den Symptomen der Schlaf-Wach-Störung. Narkolepsie ist also eine seltene neurologische Erkrankung, die aber zahlreiche psychosoziale Bereiche nachhaltig erheblich beeinträchtigt.

Die primäre Ursache ist bis heute unklar. Aktuelle Befunde zur Pathophysiologie der Narkolepsie haben wesentlich zum Verständnis der Erkrankung beigetragen. Es besteht überzeugende Evidenz, dass bei Narkolepsie-Patienten das Neuropeptid *Hypocretin* im Liquor nicht oder nur in geringen Konzentrationen vorhanden ist.

Hypocretinerge Neurone finden sich im mediolateralen Hypothalamus und projizieren unter anderem in Kerngebiete, die in die Schlaf-Wach-Regulation involviert sind. Im Tierversuch führt eine Unterbrechung der Hypocretin-Neurotransmission zu klassischen Narkolepsie-Symptomen. Bei Bestimmungen von Hypocretin im Liquor cerebrospinalis fand sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Narkolepsie-Patienten kein oder nur ein sehr niedriger Hypocretin-Spiegel.

Diagnose

Die Diagnostik einer Narkolepsie beruht auch heute noch im Wesentlichen auf einer eingehenden Anamnese, um die für die Erkrankung typischen Symptome zu erfassen.

Exzessive Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken während des Tages sowie Episoden von Schlafparalyse werden von den Patienten eher spontan geschildert. Deutlich schwieriger sind oft partielle Kataplexien zu eruieren. Fragmentierter, nicht erholsamer Nachtschlaf und hypnagoge oder hypnopompe Halluzinationen werden meist nur nach entsprechender Nachfrage angegeben.

Kataplektische Attacken sind gekennzeichnet durch ein plötzliches, meist bilateral symmetrisches Erschlaffen des Muskeltonus – partiell oder generalisiert – für wenige Sekunden, aber auch bis zu Stunden oder Tagen (Status catalepticus). Die Attacken werden typischerweise affektiv zum Beispiel durch Lachen oder Erschrecken ausgelöst.

Das Vorliegen der narkoleptischen Tetrade (Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, Schlaf lähmungen, hypnagoge Halluzinationen) ist diagnostisch wegweisend, jedoch nicht der Regelfall. Wenn keine eindeutigen Kataplexien bestehen, kann im Einzelfall die Diagnose einer Narkolepsie ohne Kataplexie gestellt werden.

Die polysomnographische Untersuchung ist für die Differenzialdiagnose wichtig. Beispielsweise muss eine Schlafapnoe als Ursache von Tagesmüdigkeit ausgeschlossen werden. Schlafbezogene Atmungsstörungen wie auch Depressionen

Prof. Dr. med. Stephan Volk, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Kurhausstr. 33, 65719 Hofheim, E-Mail: svolk@kliniken-mtk.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Abb. 1. Gamma-Hydroxybuttersäure

wiederum finden sich als Komorbiditäten gehäuft bei Narkolepsie-Patienten.

Rasches Einschlafen mit frühem Auftreten einer REM-Phase innerhalb von 20 Minuten in der polysomnographischen Untersuchung unterstützt die Verdachtsdiagnose Narkolepsie. In zahlreichen Fällen wird aber eine solche nicht beobachtet. Bei fast allen Narkolepsie-Patienten findet sich aber ein fragmentierter Nachtschlaf mit häufigem Aufwachen, erhöhtem Schlafstadienwechsel und reduzierter Schlafeffizienz. Sehr oft findet sich auch ein vermehrtes Auftreten periodischer Beinbewegungen (PLMS) in der Nacht.

Zum diagnostischen Repertoire gehört der Multiple Einschlaf latenz-Test (MSLT). Hier wird der Patient in den 4 bis 5 durchgeführten 20-minütigen EEG-Ableitungen aufgefordert, sich zu entspannen und sich nicht gegen den aufkommenden Schlaf zu wehren. Zur Unterstützung der Diagnosestellung wird gefordert, dass mindestens zweimalig kurz nach dem Einschlafen REM-Schlaf-Sequenzen (so genannte SOREMs – Sleep-onset-REM-Phasen) auftreten.

Behandlung

Eine Besserung der Tagesmüdigkeit, Verringerung der Tagesschlaf-Attacken und der Kataplexien steht im Vordergrund der Behandlung.

Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen zählen unter anderem Änderungen im Lebensstil, wie Alkoholabstinenz, häufige, kleinere Mahlzeiten am Tag, Beachtung der Schlafhygiene (stabiler Schlaf-Wach-Rhythmus) oder geplante Kurzschlafphasen am Tag.

Die Stimulanzien Methylphenidat (z. B. Ritalin®), aber auch Modafinil (Vigil®), sind wirksame, wach machende Substanzen und werden regelhaft zur Behandlung eingesetzt. Bislang wurden kataplektische Attacken mit Antidepressiva, vor allem mit Trizyklika wie Clomipramin (z. B. Anafranil®) oder auch mit den neueren Substanzen wie Venlafaxin (z. B. Trevilor®) behandelt. Ein nicht unwesentliches Problem der Behandlung mit Antidepressiva liegt in der Rebound-Kataplexie. Selbst wenn die Antidepressiva vorsichtig und langsam reduziert werden, ist mit Rebound-Kataplexien zu rechnen.

Seit Oktober 2005 ist Natriumoxybat (Xyrem®) zur Therapie der Kataplexie bei Patienten mit Narkolepsie in Deutschland zugelassen. In Kürze wird die Indikation erweitert zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie. Das positive Votum der EMEA liegt bereits vor; die entsprechende Zulassung wird Mitte März 2007 erwartet.

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Natriumoxybat die Häufigkeit kataplektischer Attacken bei den Patienten deutlich reduziert. Darüber hinaus wurden die Tagesschläfrigkeit und der Nachtschlaf der Patienten deutlich verbessert.

Natriumoxybat

Pharmakodynamik

Natriumoxybat ist das Natriumsalz der Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB, Abb. 1), die physiologisch im Zentralnervensystem als Neurotransmitter vorkommt. Der genaue Wirkungsmechanismus von Natriumoxybat, mit dem sich der günstige Effekt von Natriumoxybat auf die Kataplexie erklären lässt, ist nicht bekannt. Vermutet wird aber eine modulierende Wirkung des GABA-Metaboliten über GABA_B-Rezeptoren auf die Aktivität stimulierender Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin und Serotonin.

Pharmakokinetik

Natriumoxybat steht als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung und wird schnell, aber nicht vollständig resorbiert (Tab. 1). Die Einnahme sollte nicht zu den Mahlzeiten erfolgen, da dies zu einer signifikanten Reduktion der Bioverfügbarkeit führt.

Die Pharmakokinetik ist nicht linear, die Plasmaspiegel steigen bei Dosissteigerung überproportional (bei Dosisverdopplung von 4,5 auf 9 g/Tag z. B. 3,8fache Steigerung der AUC).

Natriumoxybat wird über den Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert und auf diese Weise aus dem Körper eliminiert: Kohlendioxid wird abgeatmet, Wasser über die Nieren ausgeschieden. Ein wichtiges Enzym bei der Metabolisierung ist Gamma-Hydroxybuttersäure(GHB)-Dehydrogenase. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Natriumoxybat zu Succinatsemialdehyd, das nach enzymatischer Umwandlung in Bernsteinsäure in den Citratzyklus eingeschleust wird (Abb. 2). Alternativ wird Natriumoxybat über β -Oxidation zu Acetaldehyd abgebaut, das dann nach Oxidation zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) ebenfalls im Citratzyklus umgewandelt wird. Natriumoxybat unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt.

Leberfunktionsstörungen führen zu einer verlängerten Halbwertszeit von Natriumoxybat, so dass die Anfangsdosis bei diesen Patienten halbiert und eine Dosissteigerung entsprechend vorsichtig durchgeführt werden sollte.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Natriumoxybat [nach 16]

Absolute Bioverfügbarkeit	25 %
Mittlere maximale Plasmaspitzenkonzentration (nach Gabe von 9 g/Tag verteilt auf zwei Einzeldosen, die im Abstand von 4 h gegeben wurden)	78 μ g/ml (1. Spitzenwert) 142 μ g/ml (2. Spitzenwert)
Mittlere Zeit bis Erreichen Plasmaspitzenkonzentration	0,5–2 h
Plasmaeiweißbindung	Weniger als 1 %
Verteilungsvolumen	Durchschnittlich 190–384 ml/kg
Elimination	Hauptsächlich Metabolisierung: Kohlendioxid wird abgeatmet; <5 % des unveränderten Arzneistoffs im Urin
Eliminationshalbwertszeit	0,5–1 h

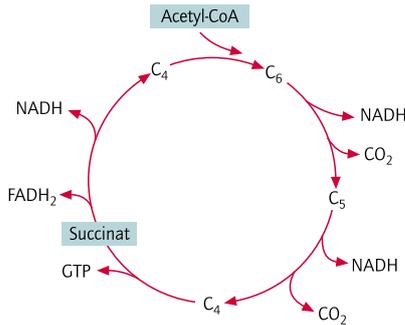


Abb. 2. Der Citratzyklus im Überblick. Natriumoxybat wird – nach Umwandlung in Succinat oder Acetyl-CoA – über den Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert und auf diese Weise aus dem Körper eliminiert

Ergebnisse klinischer Studien

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat wurde in multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studien mit rund 190 Patienten, die an Narkolepsie mit kataplektischen Attacken litten, untersucht. In einer Studie erhielten 136 Patienten mit mittelschweren bis schweren kataplektischen Attacken bei Narkolepsie (Median 21 Attacken/Woche) über einen Zeitraum von 4 Wochen Natriumoxybat in einer Dosierung von täglich 3,0 g (n=33), 6,0 g (n=31), 9,0 g (n=33) oder Plazebo (n=33) verteilt auf zwei gleiche Einzelgaben abends vor dem Zubettgehen und 2,5 bis 4 Stunden nachts nach dem Einschlafen [1, 2]. 85 % der Patienten wurden gleichzeitig weiterhin mit Stimulanzien behandelt. Die Behandlung mit Natriumoxybat in einer Dosierung von 9,0 g täglich führte im Vergleich zu Plazebo zu einer *signifikanten Reduktion* der wöchentlichen *Kataplexie-Attacken* und auch der Tagesmüdigkeit bei den Patienten (Tab. 2). Natriumoxybat hatte in der niedrigsten Dosierung von 3,0 g und 6,0 g täglich keinen signifikanten Effekt. In einer anschließenden offenen Studie wurden 117 Patienten mit Natriumoxybat über 12 Monate weiter behandelt. Die Patienten erhielten zunächst 6,0 g Natriumoxybat täglich verteilt auf zwei gleiche Einzeldosen. Diese Dosis konnte je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 3,0

Tab. 2. Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Patienten mit mittelschweren bis schweren kataplektischen Attacken bei Narkolepsie (n = 136): Wirkung auf die Häufigkeit kataplektischer Attacken (angegeben ist jeweils der Median) [nach 17]

Behandlungsgruppen	Ausgangssituation Attacken/Woche	Änderungen gegenüber der Ausgangssituation Attacken/Woche
3,0 g/Tag Natriumoxybat (n=33)	20,0	-7,0
6,0 g/Tag Natriumoxybat (n=31)	23,0	-9,9
9,0 g/Tag Natriumoxybat (n=33)	23,5	-16,1*
Plazebo (n=33)	20,5	-4,3

* signifikante Reduktion der Häufigkeit kataplektischer Attacken (p=0,0008)

und 4,5 g reduziert oder auf 7,5 g und 9,0 g täglich angehoben werden. Diese Dosisveränderungen wurden jeweils mit einer Reduktion oder Steigerung um 1,5 g der Tagesdosis alle 2 Wochen durchgeführt.

80 Patienten (68,4%) schlossen die Studie ab. Verglichen mit der Ausgangssituation der vorangegangenen doppelblinden Studie konnte in allen Dosierungsgruppen ein positiver Behandlungseffekt auf die wöchentliche Häufigkeit kataplektischer Attacken beobachtet werden. Bis zum Studienende wurde eine Reduktion um durchschnittlich 35,48 Attacken erreicht, eine mittlere Reduktion wöchentlicher kataplektischer Attacken um 80 bis 90%.

Auch bei der Tagesschläfrigkeit wurde eine signifikante Verbesserung beobachtet: Nach 4 Wochen war diese bereits in allen Dosisgruppen signifikant geringer. Der maximale Effekt wurde nach 8 Wochen beobachtet und blieb bis zum Studienende bestehen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten von der Therapie mit Natriumoxybat auch über einen längeren Zeitraum profitieren, ohne dass es zu einer Toleranzanhebung gegenüber dem Arzneistoff kam. Signifikante positive Effekte auf die Attacken-Häufigkeit und Tagesschläfrigkeit wurden nach vierwöchiger, maximale Effekte nach achtwöchiger Behandlung beobachtet.

In einer weiteren doppelblinden Studie wurden 55 Patienten, die bereits über einen Zeitraum von durchschnittlich 21 Monaten Natriumoxybat einnahmen (offene Behandlung), randomisiert entweder mit Natriumoxybat über 2 Wochen weiterbehandelt oder erhielten nach Absetzen von Natriumoxybat Plazebo [1, 3]. Um beurteilen zu können, wie sich das Absetzen der Natriumoxybat-Therapie auf die Attacken-Häufigkeit äußert, wurde zu Studienbeginn über einen Zeitraum von 2 Wochen, während dessen die Patienten Natriumoxybat in stabiler Dosierung (einfach verblindet) weiter einnahmen, die wöchentliche Attacken-Häufigkeit ermittelt. Während der anschließenden zweiwöchigen Studienphase dokumentierten die Patienten täglich kataplektische Attacken. Bei Patienten, die Natriumoxybat weiterhin einnahmen, wurde keine Veränderung der medianen wöchentlichen Attacken-Häufigkeit festgestellt. Dagegen nahm bei Patienten, die Plazebo erhielten, die Attacken-Häufigkeit langsam wieder zu: sie stieg von im Median 4,0 Attacken/Woche auf 21,0 Attacken/Woche (p<0,001). Eine akute Rebound-Kataplexie wurde nicht beobachtet.

Die Wirksamkeit von Natriumoxybat kann jedoch nicht unabhängig vom Einsatz von Stimulanzien beurteilt werden, da 85% und 80% der in die Studien eingeschlossenen Patienten parallel Stimulanzien einnahmen.

Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie ließen darauf schließen, dass die antikataplektische Wirksamkeit von Natriumoxybat in einem achtwöchigen Studienzeitraum besser beurteilt werden kann als im Zeitraum von 4 Wochen.

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurde daher die Wirksamkeit von Natriumoxybat über einen Zeitraum von 8 Wochen bei 228 Patienten mit Kataplexie bei Narkolepsie untersucht [4].

Nach Absetzen der ursprünglichen Kataplexie-Therapie wurde in einer zweiwöchigen Phase, in der die Patienten einfach verblindet Plazebo einnahmen, die in der Ausgangs-

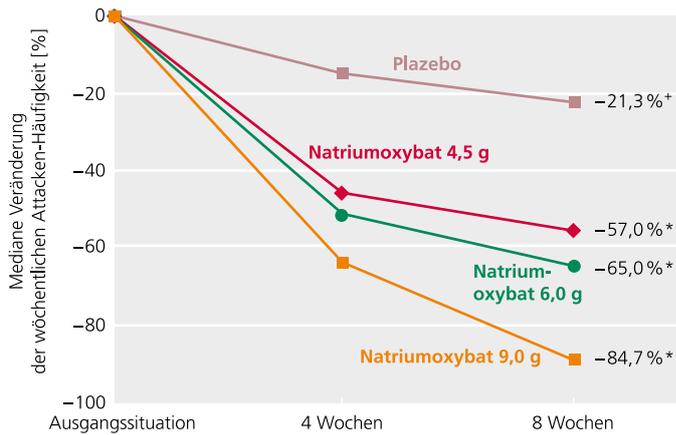


Abb. 3. Wirksamkeit von Natriumoxybat bei Patienten mit kataplektischen Attacken bei Narkolepsie – Einfluss der achtwöchigen Therapie auf die wöchentliche Häufigkeit kataplektischer Attacken [nach 19]
Bereits nach 4 Wochen konnte eine signifikante Reduktion der Attacken-Häufigkeit in allen Dosierungsgruppen beobachtet werden: -44,3 % ($p=0,006$), -51,9 % ($p<0,001$) und -61,8 % ($p<0,001$) bei einer Dosierung von 4,5, 6,0 und 9,0 g täglich
* $p<0,001$; ⁺ $p=0,02$

situation vorhandene Kataplexie-Symptomatik festgelegt. 59 Patienten erhielten weiterhin Placebo, die anderen 169 Patienten wurden mit Natriumoxybat in einer Dosierung von 4,5 g täglich behandelt. 64 Patienten behielten diese Dosierung bei. Bei den übrigen 105 Patienten wurde die Dosis um 1,5 g täglich auf 6,0 g täglich gesteigert. Bei 47 Patienten wurde eine weitere Dosissteigerung auf zunächst 7,5 g und dann 9,0 g täglich vorgenommen. Bereits nach 4 Wochen zeigte sich in allen Dosierungsgruppen eine signifikante Reduktion der Attacken-Häufigkeit im Vergleich zur Ausgangssituation, die bis zum Studienende nach 8 Wochen noch deutlicher ausgeprägt war (Abb. 3). Es konnte ein sowohl dosis- als auch zeitabhängiger Effekt der Natriumoxybat-Therapie auf die Häufigkeit kataplektischer Attacken bei den Patienten gezeigt werden. Auffällig war der deutliche Behandlungseffekt bereits bei einer Dosierung von 4,5 g Natriumoxybat täglich.

Verträglichkeit

Die häufigsten – bei 10 bis 25 % der Patienten auftretenden – unerwünschten Wirkungen bei der Therapie mit Natriumoxybat sind Schlafstörungen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bislang bei der Therapie mit Natriumoxybat nicht beobachtet.

Im Einzelfall wurden kurzfristige Verwirrtheit, Schlafwandeln, Schwindel, Parästhesien oder gelegentliche Probleme mit der Urin-Kontinenz beobachtet.

Weiterhin können bei den Patienten Depressionen auftreten. Patienten mit depressiven Erkrankungen in der Vorgeschichte sind daher während der Behandlung mit Natriumoxybat besonders zu beobachten.

Ältere Patienten mit eingeschränkten kognitiven und/oder motorischen Funktionen sollten ebenfalls sorgfältig überwacht werden, da bislang nur wenige Daten zur Natriumoxybat-Therapie bei diesen Patienten vorliegen.

Bei der Behandlung mit Natriumoxybat ist zu bedenken, dass die Patienten zusätzlich zur Zufuhr mit der Nahrung etwa 0,75 g bis 1,6 g Natriumionen täglich extra bei der Anfangsdosis und der Maximaldosis des Arzneistoffs aufnehmen. Entsprechende diätetische Maßnahmen sind bei Risikopatienten, wie Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion, zu beachten. Vorsicht ist bei Patienten mit Porphyrrie angebracht, da Natriumoxybat in In-vitro-Studien Porphyrrien ausgelöst hat.

Bei abruptem Absetzen wurden vereinzelt Insomnie, Kopfschmerzen und Angstzustände beobachtet.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Natriumoxybat sind mit Substanzen denkbar, welche die GHB-Dehydrogenase-Aktivität beeinflussen, wie Valproinsäure, Phenytoin oder Ethosuximid, da Natriumoxybat über dieses Enzym umgewandelt wird, bevor es im Citratzyklus abgebaut wird. Studiendaten zu Wechselwirkungen beim Menschen liegen bislang nicht vor.

Die *dämpfende Wirkung* von Natriumoxybat auf das Zentralnervensystem (ZNS) kann durch Alkoholkonsum oder aber durch die Einnahme anderer zentraldämpfender Arzneistoffe deutlich verstärkt werden. Die Patienten sollten vor Alkoholkonsum in Verbindung mit der Einnahme von Natriumoxybat gewarnt werden.

Natriumoxybat kann atemdepressiv wirken. Die gleichzeitige Einnahme mit Benzodiazepinen sollte auf jeden Fall vermieden werden.

Handhabung

Das Arzneimittel unterliegt der *Betäubungsmittelverschreibungsverordnung*.

Das Missbrauchspotenzial von Natriumoxybat aufgrund euphorisierender Wirkung und der Stimulation von Wachstumshormonfreisetzung ist seit langem bekannt.

Die empfohlene Tagesdosis zu Therapiebeginn beträgt 4,5 g Natriumoxybat täglich in zwei gleichen Tagesdosen zu je 2,25 g (=4,5 ml pro Dosis; Lösung enthält 0,5 g Natriumoxybat pro Milliliter). Eine Dosissteigerung bis zu maximal 9 g täglich verteilt auf zwei gleiche Dosen ist möglich. Die Dosis sollte hierbei jeweils um 1,5 g/Tag gesteigert werden, wobei zwischen den einzelnen Steigerungsschritten ein Abstand von mindestens 2 Wochen liegen sollte.

Natriumoxybat sollte verdünnt in etwa 60 ml Wasser eingenommen werden.

Die Einnahme der beiden Tageseinzeldosen erfolgt *vor dem Schlafengehen* sowie 2,5 bis 4 Stunden später. Hierbei ist darauf zu achten, dass die letzte Mahlzeit mindestens 2 Stunden zurückliegt. Der Abstand zwischen letzter Mahlzeit am Tag und der Einnahme von Natriumoxybat vor dem Schlafengehen sollte möglichst gleich bleiben.

Fazit

Natriumoxybat stellt für diese seltene, aber psychosozial erheblich beeinträchtigende neurologische Erkrankung Narkolepsie einen eindeutigen Behandlungsfortschritt dar. Natriumoxybat reduziert auch in der klinischen Praxis nachhaltig die Kataplexien. Zahlreiche Patienten berichten auch über verbesserten Nachtschlaf und darüber, dass sie sich tagsüber wacher fühlen. Natriumoxybat wird in der Regel zusammen mit Stimulanzien verordnet. Die Verträglichkeit ist überwiegend als sehr gut zu bezeichnen. Der Einnahmemodus bereitet den meisten Narkolepsie-Patienten kein Problem.

Sodium oxybate

Cataplexy is a characteristic symptom of narcolepsy that has been treated with antidepressants so far. In October 2005 sodium oxybate (Xyrem®) was approved by the European health authorities for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. In March 2007 the indication will be extended to treatment of narcolepsy with cataplexy in adult patients; the positive vote of the EMEA was issued just recently. In clinical trials therapy with sodium oxybate lead to remarkable reduction in frequency of cataplexy attacks as well as to improvement of daytime sleepiness and nocturnal sleep quality. Sodium oxybate is the sodium salt of gamma-hydroxybutyric acid, which functions as a neurotransmitter. Sodium oxybate is supposed to act via GABA_B-receptors as a modulator of stimulating neurotransmitters like acetylcholine, norepinephrine and serotonin. Sodium oxybate provides an important step to further improve the medical an psychosocial condition of narcoleptic patients.

Keywords: Sodium oxybate, cataplexy, narcolepsy

Literatur

- Black J. Current experience and future considerations for management of narcolepsy. In: Oral communication in workshop. Practical pharmacotherapy for the treatment of narcolepsy and associated symptoms. 19th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies (APSS), Denver, 2005.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM. Narcolepsy in orexin knock-out mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437–51.
- Chen W, Black JE, Mignot E. Idiopathic narcolepsy-cataplexy responsive to plasmapheresis. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A223.
- Feldman N. Sodium-oxybate, alone and in combination with modafinil. Is safe and well-tolerated for the treatment of narcolepsy. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A24.
- Ripley B, Overeem S, Fujiki N. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253–8.
- Houghton W, Cook H. Rebound cataplexy following cessation of antidepressant therapy in a population of narcoleptic patients. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A221.
- Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep Med* 1994;17:7–12.
- Kaneko Y, Inoue Y, Fujiki N, Kondo H, Aizawa R, Jijima S. The anticataplectic effect of milnacipran, a new serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, on human and canine narcolepsy. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A25.
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Narkolepsie. URL: <http://www.dgn.org/108.0.html>
- Mamelak M et al. The treatment of narcolepsy-cataplexy with nocturnal gamma-hydroxybutyrate. *Can J Neurol Sci* 1979;6:1–6.
- Montplaisir JY, Whittom S, Rompre S, Dang-Vu T, Dauvilliers Y, Lavigne G. Prevalence and functional significance of periodic leg movements in narcolepsy. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A222.
- Overeem S, Mignot E, Van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78–105.
- Scammell TE. Neurobiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Ann of Neurol* 2003;53:154–60.
- Siegel JM. Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). *Cell* 1999;98:1–20.
- Singh M, Drake C, Roehrs T, Koshorek G, Roth T. The prevalence of SOREMPs in the general population. *Sleep, Abstract Supplement* 2005;28:A221.
- Fachinformation Xyrem®: Stand Oktober 2005
- U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002;25:42–9.
- U.S. Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:119–23.
- Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005;6:415–21.

— Korrektur —

Zum Beitrag „Medikamentöse Glaukom-Therapie“

Von Jens F. Jordan, Thomas S. Dietlein und Günter K. Krieglstein, Köln

Arzneimitteltherapie 2007;25 (2):54-62:

Im Abschnitt „Hyperosmotika“ (Seite 60) wurde für die Dosierung von Glycerol und Mannitol leider eine falsche Maßeinheit verwendet. Statt 1,0 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht muss es heißen 1,0 bis 1,5 g/kg Körpergewicht. Wir bitten für den Fehler um Entschuldigung.

Natriumoxybat

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur Diagnose und Diagnostik der Narkolepsie ist falsch?

- A Spontan geschilderte Symptome sind häufig exzessive Tagesmüdigkeit, Einschlafattacken am Tag und Episoden von Schlafparalyse.
- B Komorbiditäten, wie Depressionen, sind äußerst selten.
- C Kataplektische Attacken gehören meist zu den Symptomen der Narkolepsie.
- D Charakteristisch ist der fragmentierte Nachtschlaf mit z.B. häufigem Aufwachen und erhöhtem Schlafstadienwechsel.

2. Wie lautet die Indikation, für die Natriumoxybat seit Dezember 2005 zugelassen ist?

- A Kataplexie-Behandlung bei Patienten mit Narkolepsie
- B Therapie von Fatigue
- C Verringerung der Tagschlaf-Attacken bei Patienten mit Narkolepsie
- D Tagesmüdigkeits-Reduktion bei Narkolepsie-Patienten

3. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von Natriumoxybat trifft nicht zu?

- A Möglich ist eine Wirkung über GABA_B-Rezeptoren.
- B Es scheint die Aktivität stimulierender Neurotransmitter zu beeinflussen.
- C Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.
- D Es stellt die fehlende GABA-Wirkung im ZNS wieder her.

4. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Natriumoxybat wird überwiegend zu CO₂ metabolisiert und dann abgeatmet.
- B Natriumoxybat zeigt eine lineare Pharmakokinetik.
- C Weniger als 1% des Wirkstoffs ist Plasmaeiweiß-gebunden.
- D Bei Einnahme zu Mahlzeiten sinkt die Bioverfügbarkeit.

5. Welche Aussage zur Dosierung von Natriumoxybat ist falsch?

- A Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisreduktion nötig.
- B Die empfohlene Tagesdosis (zu Beginn 4,5 g) wird in zwei gleichen Einzeldosen gegeben.
- C Dosissteigerungen (bis zu max. 9 g/Tag) sind möglich, es werden wöchentliche Steigerungsschritte empfohlen.
- D Die Einnahme sollte vor dem Schlafengehen und 2,5 bis 4 h später erfolgen.

6. Welche Aussage zur Wirksamkeit von Natriumoxybat in klinischen Studien trifft nicht zu?

- A Durch die Therapie konnte die Attacken-Häufigkeit signifikant reduziert werden.
- B Die Tagesschläfrigkeit konnte deutlich gebessert werden.

- C Deutliche Behandlungseffekte waren stets erst ab einer Dosis von 6 g/Tag zu erkennen.
- D Der Behandlungseffekt nahm mit längerer Therapiedauer zu (z. B. 4 vs. 8 Wochen).

7. Weitere Studienergebnisse: Was trifft zu?

- A Es wurde keine akute Rebound-Kataplexie nach Absetzen von Natriumoxybat beobachtet.
- B Nach längerer Einnahme scheint eine Toleranzerhöhung einzutreten.
- C Ein Einfluss der Therapie auf den Nachtschlaf kann ausgeschlossen werden.
- D Die beobachteten Wirkungen waren weder dosis- noch zeitabhängig.

8. Welche Aussage zur Verträglichkeit der Therapie ist falsch?

- A Am häufigsten traten Schlafstörungen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen auf.
- B Bei den Patienten können Depressionen auftreten.
- C Die zusätzliche Zufuhr von Na⁺ durch die Therapie spielt keine Rolle.
- D Möglicherweise kann die Therapie Porphyrien auslösen.

9. Welche Aussage zu besonderen Personengruppen ist richtig?

- A Die Behandlung depressiver Patienten muss vermieden werden.
- B Ältere Patienten mit kognitiven oder motorischen Defiziten bedürfen keiner besonderen Überwachung.
- C Wegen der zusätzlichen Na⁺-Zufuhr darf keine Behandlung von Risikopatienten mit z.B. Herzinsuffizienz erfolgen.
- D Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisreduktion nötig.

10. Wechselwirkungen: Welche Aussage ist falsch?

- A Alkohol kann die ZNS-dämpfende Wirkung von Natriumoxybat potenzieren.
- B Die Anwendung von Natriumoxybat mit anderen sedierenden Arzneistoffen muss vermieden werden.
- C Ein Risiko für Wechselwirkungen besteht mit Arzneistoffen, die die GHB-Dehydrogenase-Aktivität beeinflussen.
- D Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die über CYP-Enzyme abgebaut werden, sind nahe liegend.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf Seite 88 eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt.

Online-Teilnahme: www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung, das Zertifikat kommt per E-Mail.

Auflösung aus Heft 1/2007: 1D, 2A, 3A, 4C, 5C, 6C, 7B, 8D,9A, 10 B.



Lernen + Punkten mit der AMT

Natriumoxybat

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 102425) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2006/235) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnen^tnummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnen^tnummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. März 2007 bis
15. April 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2007** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ciclesonid

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften*

Hartmut Derendorf, Melanie Hübner, Gainesville (Florida), Bernd Drewelow, Rostock, Uwe Fuhr, Köln, Christoph H. Gleiter, Tübingen, Björn Lemmer, Gerd Mikus, Heidelberg, Ivar Roots, Berlin, Albrecht Ziegler, Kiel, und Dieter Ukena, Bremen

Ciclesonid (CIC) ist ein neues inhalierbares Corticosteroid (ICS), das als Prodrug über ein Lösungsdosieraerosol inhaliert und zu 50 bis 60% in der Lunge deponiert wird. Dort wandeln Esterasen es in aktives des-Isobutyryl-Ciclesonid (des-CIC) um („On-site“-Aktivierung). Hohe Lipophilie und Depotbildung in der Lunge verlängern die Wirkungsdauer und ermöglichen eine einmal-tägliche Inhalation. Klinische Studien mit Asthmapatienten belegen die Wirksamkeit bereits mit 80 µg Ciclesonid/Tag. Hohe Plasmaeiweißbindung und rasche Elimination aus dem Körper minimieren systemische Wirkungen, so dass Ciclesonid in Dosierungen bis zu 1 280 µg/Tag keinen Effekt auf Serum- und Urin-Cortisolwerte zeigte. Ciclesonid liegt im Oropharynx als inaktives Prodrug vor, daher wurde die ICS-typische orale Candidiasis in klinischen Studien so selten wie bei Placebo beobachtet. Ciclesonid (Alvesco®) repräsentiert eine effektive, verträgliche und sichere Erweiterung der Therapieoptionen bei Asthma bronchiale. Im Vergleich zu anderen ICS besitzt Ciclesonid eine verbesserte therapeutische Breite. Aufgrund seiner Eigenschaften ist Ciclesonid Protagonist einer neuen, dritten Generation inhalierbarer Glucocorticoide.

Arzneimitteltherapie 2007;25:89-94.

Pathophysiologisch liegt dem Asthma bronchiale eine chronische Entzündung der Atemwege zugrunde [1]. Dementsprechend sind die wichtigsten, weil wirksamsten Medikamente in der Langzeittherapie des Asthma bronchiale die durch Inhalation applizierten topischen Glucocorticoide. Durch ihre Wechselwirkung mit Glucocorticoid-Rezeptoren vermindern sie die Produktion vieler Entzündungsmediatoren wie beispielsweise von Zytokinen, Chemokinen, Enzymen und Zelladhäsionsmolekülen, gleichzeitig inhibieren sie die Aktivität und die Wirkungen weiterer Mediatoren [2].

Unbestritten ist auch, dass die ICS in ihrer Wirkung und ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis Grenzen aufweisen. ICS können in ICS der so genannten ersten Generation (Beclometasondipropionat, BDP) und ICS der zweiten Generation (Budesonid, Fluticason, Mometason) differenziert werden. Pharmakokinetisch sind letztere durch eine geringere orale oder gastrointestinale Bioverfügbarkeit im Vergleich zu BDP gekennzeichnet.

Ciclesonid ist aufgrund seiner speziellen Pharmakologie Protagonist einer neuen, dritten Generation inhalierbarer Glucocorticoide. Seine wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften und ihre klinischen Implikationen werden im Folgenden dargestellt. Zu den klinischen Eigenschaften von Ciclesonid sei auf die kürzlich erschienene Übersicht von Kroegel et al. verwiesen [3].

ICS und Asthma bronchiale

Untersuchungen mit Bronchialschleimhautbiopsien und bronchoalveolären Lavagen belegten, dass der konsequente Einsatz von ICS die zellulären Lungeninfiltrate und die Konzentration von Entzündungsproteinen vermindert [4]. Klinische Untersuchungen zur ICS-Therapie ergaben eine

Prof. Dr. Hartmut Derendorf, Melanie Hübner, Department of Pharmaceutics, University of Florida, P.O. Box 100494, Gainesville, FL 32610-0494, USA, E-Mail: hartmut@ufl.edu

Prof. Dr. Bernd Drewelow, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Rostock, Schillingallee 70, 18055 Rostock, E-Mail: bernd.drewelow@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. Uwe Fuhr, Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln, Gleueler Straße 24, 50931 Köln, E-Mail: uwe.fuhr@uk-koeln.de

Prof. Dr. Christoph H. Gleiter, Abt. Klinische Pharmakologie, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Otfried Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, E-Mail: christoph.gleiter@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Björn Lemmer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Heidelberg, Maybachstr. 14, 68169 Mannheim, E-Mail: bjoern.lemmer@pharmatox.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Gerd Mikus, Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, E-Mail: gerd.mikus@med.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. Ivar Roots, Institut für Klinische Pharmakologie, Freie Universität Berlin, Luisenstr. 6-8, 10117 Berlin, E-Mail: ivar.roots@charite.de

Prof. Dr. Albrecht Ziegler, Institut für Pharmakologie, Universität Kiel, Hospitalstrasse 4, 24105 Kiel, E-Mail: aziegler@pharmakologie.uni-kiel.de

Prof. Dr. Dieter Ukena, Klinik für Pneumologie, Klinikum Bremen-Ost, Züricher Str. 40, 28325 Bremen, E-Mail: Dieter.Ukena@klinikum-bremen-ost.de

**Zusammenfassung eines Pharmakologen-Workshops zum Thema PK/PD von inhalativen Kortikosteroiden, veranstaltet von Altana Pharma am 15. September 2004 in Konstanz.*

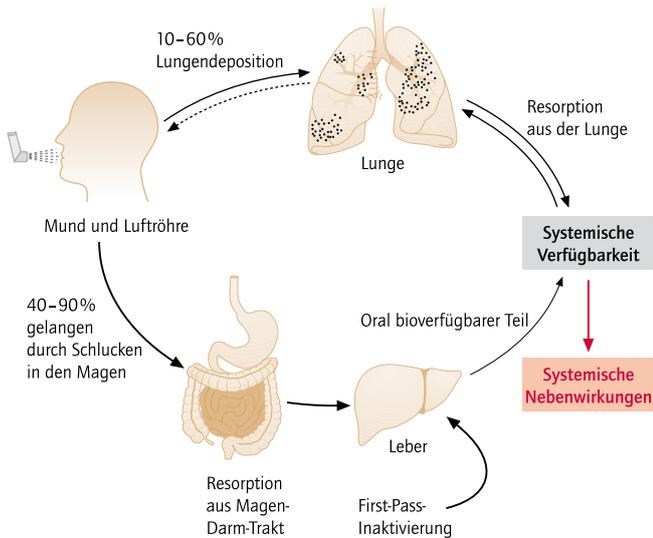


Abb. 1. Schematische Darstellung der Verfügbarkeit eines inhalierbaren Glucocorticoids

verbesserte Lungenfunktion mit geringerer Zahl von Exazerbationen und Krankenhausaufhalten, resultierend in einer Verbesserung der Lebensqualität [5]. Eine gute Kontrolle des Asthma bronchiale vermindert zudem das Risiko von irreversiblen Schäden der Atemwege. Es gibt Hinweise, dass durch die ICS-Therapie die Asthma-Letalität gesenkt wird [6].

Die pharmakologischen und physiologischen Wirkungen von Glucocorticoiden werden über den gleichen Rezeptortyp – die Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) – vermittelt. Diese sind im gesamten Organismus verteilt.

Dies erklärt, dass die Aktivierung von GR auch zu unerwünschten Wirkungen führen kann. Die Dauertherapie mit ICS kann somit zu lokal unerwünschten Wirkungen wie oraler Candidiasis, Heiserkeit und Rachenreizungen sowie zu systemischen Nebenwirkungen wie einer potenziellen

Wachstumsverzögerung bei Kindern, Osteoporose, Suppression der Nebennierenrinde und Hautveränderungen führen [7].

Obwohl ICS ihre pharmakologischen Wirkungen durch Aktivierung der gleichen Rezeptoren entfalten, gibt es Unterschiede in ihrem Sicherheitsprofil. Dies ist durch ihre unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften begründet. Unterschiede in Bioverfügbarkeit, Clearance, Halbwertszeit und Plasmaproteinbindung bedingen pharmakotherapeutisch relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten [8]. **Abbildung 1** beschreibt schematisch die Verteilung eines ICS. Aus pharmakokinetischer Sicht sollte ein ideales ICS über eine lange Verweildauer in der Lunge, eine geringe orale Bioverfügbarkeit, eine schnelle systemische Clearance und eine hohe Plasmaproteinbindung verfügen.

Chemie der ICS

In Deutschland seit längerem verfügbare ICS sind Beclometason, Budesonid, Fluticason und Mometason (**Abb. 2**). Budesonid, Beclomethasondipropionat und Fluticason werden gegenwärtig am häufigsten verordnet (**Tab. 1**) [9]. Ciclesonid repräsentiert ein neues ICS zur Asthmatherapie. Die verschiedenen chemischen Strukturen der ICS sind im Wesentlichen für die Unterschiede in ihren physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften verantwortlich. Dies wirkt sich wiederum auf das Aktivitäts- und Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Arzneistoffe aus. Das aktive Zentrum der ICS-Moleküle, welches für die Aktivierung der Glucocorticoidrezeptoren verantwortlich ist, besteht aus einer freien Hydroxyl-Gruppe in Position C-21 oder im Falle des Fluticason aus einer schwefelhaltigen Gruppe. Dagegen enthalten Beclomethasondipropionat (BDP) und Ciclesonid C21-Ester, welche zunächst die Bindung an GR verhindern. Diese C21-Ester sind inaktive Vorstufen, die durch Hydrolyse erst aktiviert werden müssen.

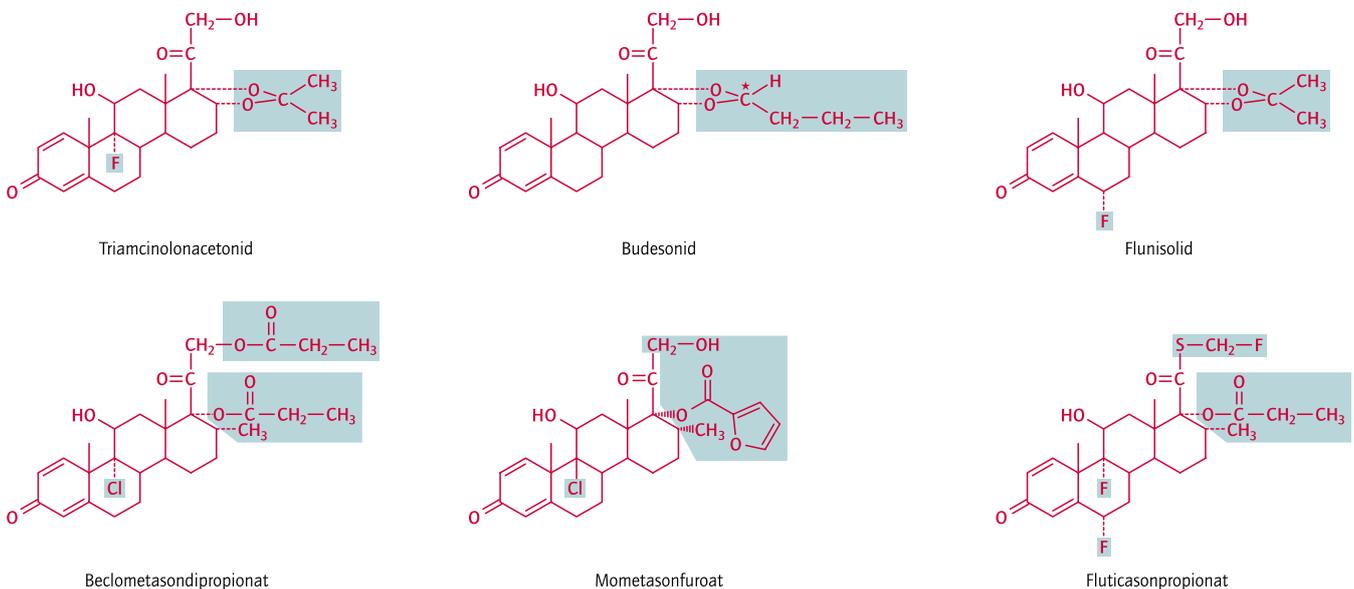


Abb. 2. Chemische Strukturen von derzeit auf dem Markt befindlichen inhalierbaren Glucocorticoiden

Tab. 1. Verordnungen von inhalierbaren Glucocorticoiden 2005. Angegeben sind die 2005 verordneten Tagesdosen (DDD), die Änderungen gegenüber 2004 und die mittleren Kosten je DDD [mod. nach 9]

Glucocorticoid	DDD in Mio.	Änderung [%]	DDD-Kosten [€]
Beclometason	20,4	-6,6	1,66
Budesonid	98,1	+4,6	0,93
Fluticason	16,4	-8,6	1,43
Mometason	1,2	-2,6	1,38
Ciclesonid	9,7	Neu	0,62
Kombinationen	191,3	+20,5	2,08

Rezeptorbindungsaffinität

Glucocorticoide mit einer hohen Affinität für GR werden als pharmakologisch wirksamer eingeschätzt, weil sie die Rezeptoren in niedrigeren Konzentrationen oder Dosen aktivieren. Die Rezeptorbindungsaffinität eines Glucocorticoids wird normalerweise in Relation zu der Bindungsaffinität von Dexamethason, welche mit 100 arbiträr definiert wird, gemessen. Mometasonfuroat besitzt mit einem Wert von 2 200 die höchste relative Rezeptoraffinität unter den ICS. Danach folgen Fluticasonpropionat (1 800), Beclometasonmonopropionat (BMP, 1 345) und Budesonid mit 935 (Abb. 3) [10–17]. Ciclesonid als inaktive Vorstufe besitzt eine relative Rezeptoraffinität von 12. Dagegen ist diejenige des pharmakodynamisch wirksamen Hauptmetaboliten Desisobutyryl-Ciclesonid (des-CIC) 100fach höher, mit einer relativen Rezeptorbindungsaffinität von 1 200 [18].

Konzept der „On-site“-Aktivierung

Die meisten ICS werden als pharmakologisch aktive Arzneistoffe mit einer Hydroxylgruppe in Position C-21 appliziert. Die Anwesenheit einer Hydroxyl- oder Estergruppe in Position C-21 bestimmt, ob der Arzneistoff aktiv ist oder eine Vorstufe eines Arzneistoffs darstellt. Die C-21-Estergruppe, die ein Pro-Pharmakon (Prodrug) ausmacht, muss abgespalten werden, um eine aktive C-21-Hydroxy-Verbindung zu bilden, welche dann an den Glucocorticoidrezeptor binden kann. Ciclesonid enthält einen Ester in Position C-21, welcher durch pulmonale Esterasen hydrolysiert wird. Dadurch entsteht als eigentlicher Wirkstoff der aktive Metabolit des-CIC (Abb. 4) [18].

Bioverfügbarkeit

Die ICS besitzen unterschiedliche pharmakokinetische Profile, was beispielsweise in den unterschiedlichen Serumkonzentrationen nach Inhalation deutlich wird. So werden die maximalen Serumkonzentrationen von Budesonid (1 mg inhaliert) mit 900 pg/ml und von Fluticasonpropionat (0,5 mg inhaliert) mit 94 pg/ml angegeben [19]. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration beträgt 90 (30–120) bei Fluticasonpropionat und 10 (10–60) Minuten bei Budesonid [19]. Es existieren also beträchtliche Unterschiede in den systemisch verfügbaren Wirkstoffmengen zwischen den verschiedenen ICS.

Die systemisch verfügbare Menge eines Arzneistoffs ist die Summe von pulmonal und oral resorbierter Arzneistoff-

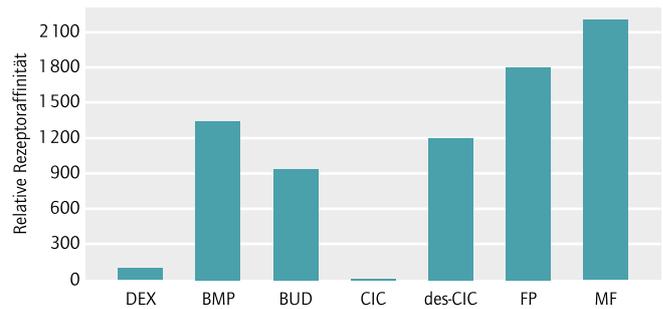


Abb. 3. Relative Rezeptoraffinität einiger inhalierbarer Glucocorticoide bezogen auf Dexamethason (DEX) [10–17]. Beclometasonmonopropionat (BMP), Budesonid (BUD), Desisobutyryl-Ciclesonid (des-CIC), Ciclesonid (CIC), Fluticasonpropionat (FP), Mometasonfuroat (MF)

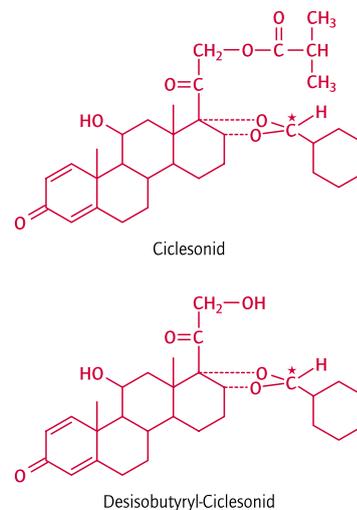


Abb. 4. Pulmonale Aktivierung von Ciclesonid (Arzneistoff) mit einer relativen Affinität von 12, verglichen mit Desisobutyryl-Ciclesonid (aktiver Hauptmetabolit) mit einer relativen Rezeptoraffinität von 1 200

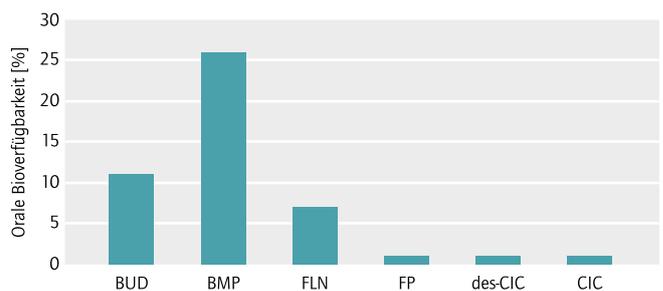


Abb. 5. Orale Bioverfügbarkeit einiger inhalierbarer Glucocorticoide [22–26, 29, 62]: Budesonid (BUD), Beclomethasonmonopropionat (BMP), Flunisolid (FLN), Fluticasonpropionat (FP), Desisobutyrylciclesonid (des-CIC), Ciclesonid (CIC)

fraktion. Um optimale Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu erreichen, ist eine hohe pulmonale Bioverfügbarkeit, gekoppelt mit einer geringen oralen Bioverfügbarkeit, erwünscht. Die orale Bioverfügbarkeit eines ICS verliert umso mehr an Bedeutung, je höher der pulmonal deponierte Anteil ist. Bezogen auf Ciclesonid bedeutet dies, dass mehr als 50% von Ciclesonid nach Inhalation aus einem Treibgasdosieraerosol in der Lunge von gesunden Probanden aufgenommen wird [20].

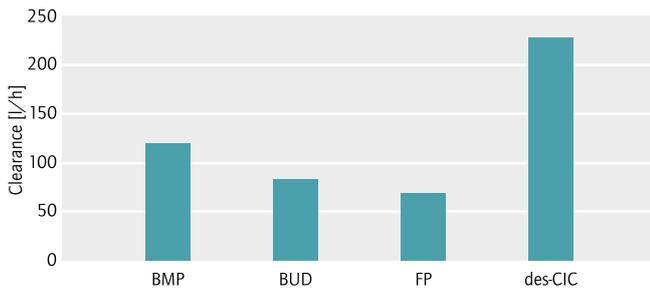


Abb. 6. Totale Clearance CL (BUD, FP) bzw. CL/F (BMP, des-CIC) verschiedener inhalierbarer Glucocorticoide [22, 23, 26, 34, 38]: Beclomethasonmonophosphat (BMP), Budesonid (BUD), Fluticasonpropionat (FP), Desisobutyrylciclesonid (des-CIC)

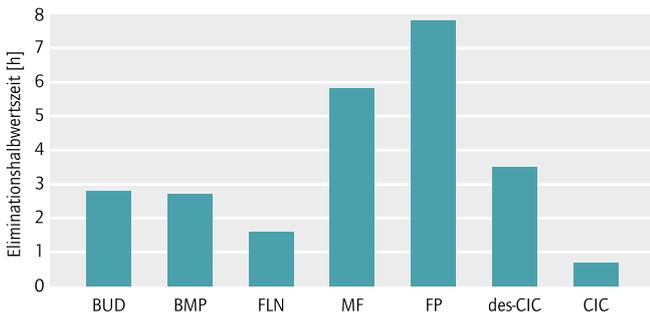


Abb. 7. Plasmahalbwertszeiten verschiedener inhalierbarer Glucocorticoide [10, 22, 23, 38, 42]: Budesonid (BUD), Beclomethasonmonophosphat (BMP), Flunisolid (FLN), Mometasonfuroat (MF), Fluticasonpropionat (FP), Desisobutyrylciclesonid (des-CIC), Ciclesonid (CIC)

Die orale Bioverfügbarkeit von BMP, der aktiven Form von Beclometason, beträgt etwa 26%, diejenige von Budesonid etwa 11% [21–23]. Die orale Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat und Ciclesonid beträgt jeweils <1% und ist damit klinisch vernachlässigbar [24–26] (Abb. 5).

Obwohl bisher noch keine Daten über die orale Bioverfügbarkeit von Mometasonfuroat verfügbar sind, wurde dessen systemische Bioverfügbarkeit nach Inhalation mit <1% angegeben [27]. Jedoch wurde diese Studie mit einer mangelhaften analytischen Empfindlichkeit durchgeführt, wobei die berechnete mittlere Plasmakonzentration unter dem Grenzwert für eine quantitative Bestimmung lag [28]. Bei der Auswertung der Daten nach Mehrfachapplikation ergab sich für Mometasonfuroat eine geschätzte systemische Bioverfügbarkeit von 11% [29].

Da die systemische Verfügbarkeit eines Arzneistoffs mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen korreliert, können diese pharmakokinetischen Unterschiede therapeutisch relevant sein.

Die pulmonale Deposition von ICS hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die physikalischen Eigenschaften der Verbindung, die Partikelgröße und -beschaffenheit, die Inhalationsmethode sowie die richtige Inhalationstechnik des Patienten sind wichtige Aspekte. Therapeutisch ist es wünschenswert, dass das ICS seine Wirkungen sowohl in den großen als auch in den kleinen Atemwegen eines Asthmatikers entfalten kann [1].

Bei korrekter Inhalationstechnik ist die Art der Applikationshilfe weniger wichtig für die Wirkstoffdeposition als beispielsweise Aerosolgrundlage und Partikelgröße [30]. Hydrofluoroalkane (HFA), welche die umweltschädlichen

Fluorchlorkohlenwasserstoff-Formulierungen (FCKW) ersetzen, haben sich als überlegenes Treibmittel etabliert. Dies gilt insbesondere für die so genannten Lösungsaerosole [31]. So beträgt die bronchopulmonale Depositionsrate von BDP-HFA 50 bis 60% [32]. Außerdem wird beim Lösungsaerosol der Arzneistoff gleichmäßig über die gesamte Lunge verteilt.

Vergleichbare bronchopulmonale Depositionsraten wurden auch für Ciclesonid-HFA gemessen. Wie in einer Studie an acht gesunden Probanden gezeigt wurde, betrug die mittlere inhalierte Dosis von Ciclesonid-HFA $52\% \pm 11\%$. Der ^{99m}Tc -markierte Wirkstoff wurde gleichmäßig über die Peripherie, die mittleren Lungenareale sowie die zentralen Lungenabschnitte verteilt [20].

Clearance

Die Clearance (CL) quantifiziert die Menge an Körperflüssigkeit (z. B. Blut), welche vollständig von einem Arzneistoff befreit wird ($CL = \text{Dosis}/\text{AUC}$) [33], und wird als Volumen an gereinigter Körperflüssigkeit pro Zeiteinheit angegeben. (l/h oder ml/min). Die Clearance eines Arzneistoffs ist normalerweise konstant und kann oft mit dem Leberblutstrom (81 l/h) verglichen werden [33]. Ein schnell metabolisierter Arzneistoff besitzt eine Clearance, die dem hepatischen Blutstrom entspricht [8]. Eine schnelle systemische Clearance reduziert die Wahrscheinlichkeit, unerwünschte systemische Wirkungen hervorzurufen.

Die Clearance der meisten Glucocorticoide (Abb. 6) ist ähnlich dem hepatischen Blutfluss: 84 l/h für Budesonid [22] und 69 l/h für Fluticasonpropionat [34]. Bisher wurden noch keine Werte für die Clearance von Mometasonfuroat veröffentlicht.

Für Arzneistoffe, die als inaktive Vorstufen appliziert werden, wurden scheinbare Clearance-Angaben (CL/F , wobei F die Fraktion an Arzneistoff, der zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird, darstellt) bestimmt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass der Arzneistoff vollständig zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Bei Beclometasonmonopropionat wird die Clearance zum Beispiel mit 120 l/h [23] angegeben. Ungefähr 95% Beclometasondipropionat, welches die Lunge erreicht, wird in Beclometasonmonopropionat umgewandelt [23].

Die Umwandlung von Ciclesonid zu des-CIC in Lungengewebe wurde *in vitro* [35] und *in vivo* [36] untersucht. Nave et al. berichteten von einer totalen Clearance von 2,0 l/h pro kg Körpergewicht für Ciclesonid [37]. Bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 70 kg ergibt sich für Ciclesonid eine totale Clearance von ungefähr 140 l/h. Diese hohe Clearance bestätigt, dass Ciclesonid schnell aus dem Körper eliminiert wird. Die Clearance CL/F von des-CIC wurde mit 228 l/h angegeben [37, 38].

Fettsäurekonjugation

Bei der Lipidkonjugation handelt es sich um eine enzymatische Reaktion zwischen dem Glucocorticoid und Fettsäuren in den Zielzellen der Lunge. Die Bildung eines Lipidkonjugats führt zu einem lokalen Depot des Glucocorticoid-Moleküls in der Zielzelle und damit zu einer

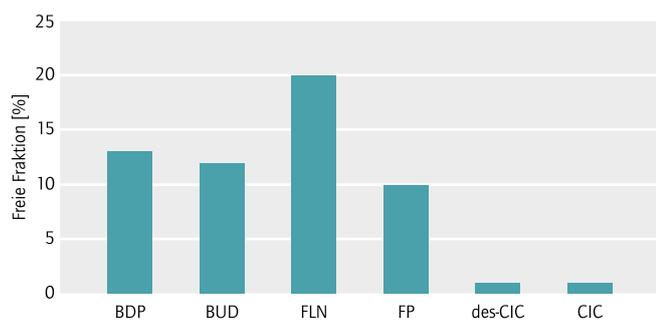


Abb. 8. Ungebundene Plasmakonzentration, als freie Fraktionen ausgedrückt, verschiedener inhalierbarer Glucocorticoide [8, 22, 42, 43]: Beclomethasondipropionat (BDP), Budesonid (BUD), Flunisolid (FLN), Fluticasonpropionat (FP), Desisobutyrylciclesonid (des-CIC), Ciclesonid (CIC)

verlängerten pulmonalen Retention. Budesonid, Flunisolid, Triamcinolon, Beclometasonmonopropionat und der aktive Metabolit von Ciclesonid (des-CIC) besitzen zwar alle die für die Lipidkonjugation erforderliche Hydroxylgruppe an Position C-21, jedoch wurde nur bei Budesonid und des-CIC eine Lipidkonjugation nachgewiesen [39–41]. Bei Budesonid findet eine Veresterung mit Oleat, Palmitat, Lineolat, Palmitoleat und Arachidonat statt.

In humanem Lungengewebe ließ sich auch für des-CIC eine Lipidkonjugation nachweisen [36]. Durch die Lipidkonjugation wird ein langsames Freigabe-Depot ausgebildet, welches die pharmakologische Wirkung verlängert. Die Lipidkonjugation und die damit verlängerte lokale Wirkungsdauer ermöglicht auch die einmal tägliche Applikation von Ciclesonid. Dieses Medikament ist als einziges der verfügbaren ICS ausschließlich für die einmal tägliche Gabe vorgesehen.

Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Arzneistoffen ist ein Parameter, der sich aus der systemischen Clearance und dem Verteilungsvolumen (V_d) ($t_{1/2} = (0,693 \cdot V_d) / CL$) zusammensetzt. Fluticasonpropionat besitzt eine Halbwertszeit von 7,8 Stunden nach intravenöser Applikation [34] und verfügt damit über die längste Halbwertszeit unter den ICS (Abb. 7). Mometasonfuroat hat die zweitlängste Halbwertszeit mit 5,8 Stunden [42]. Die Halbwertszeit von Budesonid beträgt 2,8 Stunden [22]. Die Halbwertszeiten von Beclomethasondipropionat und dessen aktivem Metabolit Beclomethasonmonopropionat werden mit 0,5 und 2,7 Stunden angegeben [23]. Für Ciclesonid wurde eine Halbwertszeit von 0,7 Stunden berichtet, während des-CIC eine Halbwertszeit von etwa 3,5 Stunden besitzt [38].

Proteinbindung

An Plasmaeiweiße gebundene ICS-Moleküle sind pharmakologisch unwirksam. Nur der freie, ungebundene Arzneistoff kann eine Wechselwirkung mit dem Rezeptor eingehen. Eine hohe Proteinbindung kann von Vorteil sein, weil eine geringe systemische Konzentration an ungebundenem Arzneistoff das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessert, indem das Risiko für systemische Nebenwirkungen verringert wird.

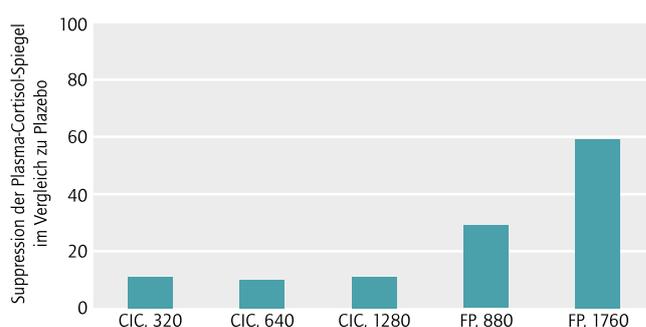


Abb. 9. Unterdrückung der kumulativen 24-Stunden-Plasma-Cortisolkonzentrationen, ausgedrückt in Prozentabweichung von individuellen Grundwerten. Die aus 6 Perioden bestehende Cross-over-Studie an 26 Asthmapatienten verglich 24-Stunden-Plasma-Cortisolspiegel am Tag 7 nach Inhalation von Ciclesonid (CIC) mit 320, 640 oder 1 280 µg/Tag oder Fluticasonpropionat (FP) 880 oder 1 760 µg/Tag [48, 49].

Ciclesonid hat im Unterschied zu anderen ICS eine hohe Plasmaeiweißbindung. Die Proteinbindung wurde für Flunisolid mit 80%, für Beclomethasondipropionat mit 87%, für Budesonid mit 88% und für Fluticason mit 90% angegeben [8, 22, 42]. Im Gegensatz dazu beträgt die freie Fraktion an Ciclesonid und des-CIC jeweils etwa 1%. Das entspricht einer etwa 10fach kleineren freien Arzneistofffraktion [43] (Abb. 8). Für die Arzneimittelsicherheit, also die Vermeidung unerwünschter systemischer Wirkungen, bedeutet diese hohe Plasmaeiweißbindung von Ciclesonid/des-Ciclesonid einen Vorteil.

Verträglichkeit

Die chronische Glucocorticosteroid-Therapie kann zu unerwünschten systemischen Wirkungen beispielsweise an Knochen, Haut, Nebennieren oder Auge führen. Als sensitivster, einfach einsetzbarer Surrogatparameter für systemische Nebenwirkungen wird der Effekt auf die Nebennierenrinde (NNR) in Form des Verlaufes der 24-h-Cortisolkonzentration im Blut oder im Urin eingesetzt [44].

Fluticasonpropionat bewirkt eine dosisabhängige adrenale Suppression ab einer Dosis von ≥ 500 µg [45]. Bei Mometasonfuroat zeigt sich ebenfalls ein dosisabhängiger Einfluss auf die Cortisol-Spiegel [46]. Für Ciclesonid wurden in einer Cross-over-Studie bei wiederholter täglicher Einnahme von 640 µg keine Effekte auf die zirkadiane Cortisol-Konzentration gesehen [3]. In dieser Studie wurde Ciclesonid einmal täglich morgens oder abends sowie zweimal täglich inhaliert [47]. Eine Vergleichsstudie mit hochdosierten ICS ergab für Fluticason eine dosisabhängige Suppression der Nebennierenrinde, nicht dagegen für Ciclesonid (Abb. 9) [48, 49]. Hervorzuheben ist, dass Ciclesonid in dieser Untersuchung in der 8fach höheren Dosis als der Standarddosis eingesetzt wurde. Sogar Ciclesonid-Dosen von bis zu 1 280 µg/Tag über vier Wochen zeigten keine signifikanten Wirkungen auf die Nebennierenrindenfunktion [50]. Bislang gibt es keinen Hinweis, dass Ciclesonid die NNR-Funktion selbst in hoher Dosis beeinflusst. Langzeituntersuchungen über einen Zeitraum von bis zu mehreren Jahren werden gegenwärtig durchgeführt, um Wirkungen von Ciclesonid auf andere Organe wie Knochen und Auge zu überprüfen.

Tab. 2. Lokale Nebenwirkungen von Ciclesonid im Vergleich zu anderen inhalierbaren Glucocorticoiden [63]

Nebenwirkungen	Ciclesonid	Fluticasonpropionat	Budesonid
Heiserkeit (Dysphonia)	1,0%	4-8%	1-6%
Halsschmerzen	1,9%	10-14%	5-10%
Mundsoor	0,2%	2-5%	2-4%

In Übereinstimmung mit dem Konzept der „On-site“-Aktivierung wird erwartet, dass nach Inhalation nur ein geringer Teil von aktiviertem Ciclesonid im Oropharynx nachweisbar ist. Entsprechende Untersuchungen mit gesunden Probanden und mit Asthmatikern bestätigen dies. Die orale Deposition von aktiviertem Ciclesonid beträgt ungefähr 4% der entsprechenden Budesonid-Dosis bei gesunden Probanden [51] und 8% der Vergleichsdosis von Fluticason bei Patienten mit Asthma bronchiale [52]. Klinisch lässt die fehlende oropharyngeale Aktivierung von Ciclesonid eine gute lokale Verträglichkeit erwarten. Diese Erwartung wurde bisher basierend auf den Beobachtungen in den klinischen Studien erfüllt. Lokale Nebenwirkungen wie Candidiasis oder Heiserkeit wurden unter Ciclesonid nicht berichtet oder in einer Häufigkeit wie mit Placebo beobachtet (Tab. 2).

Antiasthmatische Wirksamkeit

In Tierexperimenten wurde eine ausgeprägte inhibitorische Wirkung von Ciclesonid auf die asthmatische Entzündungsreaktion nachgewiesen [53]. Auch die Suppression der chronischen asthmatischen Entzündung, die Prävention des durch die chronische Entzündung induzierten Remodeling der Atemwege und der bronchialen Hyperreagibilität durch Ciclesonid wurde tierexperimentell nachgewiesen, ebenso wie eine im Vergleich zu Fluticason verbesserte therapeutische Breite [54].

Ein wichtiges Charakteristikum des Asthma bronchiale ist die bronchiale Hyperreagibilität, deren Ausmaß in Provokationsuntersuchungen quantifiziert werden kann. In verschiedenen Untersuchungen mit Asthmatikern zeigte sich, dass die einmal tägliche Gabe von Ciclesonid die bronchiale Hyperreagibilität genauso wirksam unterdrückte wie die zweimal tägliche Gabe von Fluticason [55, 56].

Die Wirkungen von Ciclesonid auf die Asthmakontrolle wurden in zahlreichen Vergleichsuntersuchungen mit anderen ICS evaluiert. Dabei besaß Ciclesonid eine mindestens ebenbürtige oder sogar überlegene Wirksamkeit im vergleichbaren Dosisbereich. So war für Ciclesonid 320 µg/Tag im Vergleich mit Budesonid 400 µg/Tag eine raschere Verbesserung der Lungenfunktion zu beobachten [57]. Der Effekt von Ciclesonid war bereits ab Tag 3 nach Therapiebeginn nachweisbar, bei Budesonid jedoch erst ab der zweiten Woche. In dieser Studie wurden beide ICS einmal täglich appliziert.

In einer Vergleichsstudie von Ciclesonid 160 µg einmal täglich mit Fluticason 88 µg zweimal täglich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma (FEV₁ 75% Soll) waren nach 12 Wochen Behandlung in beiden Therapiearmen

vergleichbare, statistisch signifikante Verbesserungen des FEV₁-Wertes festzustellen [58].

In einer weiteren Studie mit mehreren hundert Asthmatikern zeigte sich eine effektive Asthmakontrolle durch Ciclesonid in Tagesdosen von 160 µg und 640 µg [59]. Es sei noch einmal auf eine Übersichtsarbeit verwiesen, in der die klinischen Aspekte im Detail besprochen werden [3]. Hervorzuheben ist sicherlich, dass diese antiasthmatischen Wirkungen von Ciclesonid im Unterschied zu den anderen ICS bei einer einmal täglichen Inhalation erzielt wurden. Mit der einmal täglichen Applikation verbindet sich die Hoffnung auf eine deutliche Verbesserung der Therapieadhärenz einer ICS-Therapie.

Zusammenfassung

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften repräsentiert Ciclesonid eine Weiterentwicklung in der Gruppe der ICS und kann daher als ICS einer dritten Generation bezeichnet werden. Aufgrund seiner hohen antiasthmatischen Wirksamkeit und der geringen Inzidenz unerwünschter Wirkungen weist Ciclesonid eine deutlich verbesserte therapeutische Breite auf [60, 61].

Ciclesonid kann im Gegensatz zu anderen etablierten ICS einmal täglich appliziert werden. Im therapeutischen Dosierungsbereich konnte keine Suppression der endogenen Cortisolspiegel nachgewiesen werden. Die Verträglichkeit ist somit im Vergleich zu etablierten ICS-Therapien deutlich verbessert.

Vorstellbar ist vor allem der Einsatz von Ciclesonid als Basisedikament (First-Line) bei den Schweregraden 2 und 3 (leichtes oder mittelgradiges Asthma) des Stufenplans zur Asthmathherapie. Ciclesonid erleichtert mit seiner hohen Wirksamkeit, der täglichen Einmalgabe und der gegenüber anderen Glucocorticoiden verbesserten Verträglichkeit den Einstieg in eine effiziente und leitliniengerechte Therapie des Asthma bronchiale.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide

Ciclesonide is a new inhaled corticosteroid with novel pharmacological properties making it the first representative of so-called third-generation inhaled corticosteroids. Ciclesonide has shown high antiasthmatic efficacy with a low incidence of adverse side effects and a favorable safety profile resulting in an increased therapeutic index [60, 61].

Ciclesonide has been approved for once-daily administration which is in contrast to some of the other inhaled corticosteroids. Due to its pharmacokinetic properties, therapeutic doses have no significant effect on endogenous cortisol concentrations.

Ciclesonide has the potential as a first-line single-compound therapy in mild to moderate asthma with good efficacy, once-daily dosing and improved safety in comparison to other inhaled corticosteroids.

Keywords: Ciclesonide, pharmacokinetics, pharmacodynamics, cortisol suppression

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2007, Heft 3

Neue Biologika zur Therapie chronisch-entzündlicher und autoimmuner rheumatischer Erkrankungen

Ingo H. Tarner, Johannes Strunk und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Die gezielte Entwicklung und der erfolgreiche Einsatz der TNF-hemmenden so genannten „Biologika“, vor allem bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA), der Psoriasisarthritis und den Spondylarthropathien, aber auch bei anderen immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen, stellt einen Meilenstein der modernen Therapieforschung dar. Im Gefolge dieser Anti-TNF-Biologika ist in der Zwischenzeit eine Entwicklungswelle neuer potenzieller Therapeutika entstanden, indem versucht wird, auf nahezu allen Ebenen der autoimmunen Entzündungsprozesse Schlüsselmoleküle und Schlüsselmechanismen zu identifizieren und hieraus entsprechende therapeutische Modulatoren zu entwickeln. In dieser Übersicht sollen daher die aktuell herausragendsten Neuentwicklungen geordnet nach Wirkungsprinzipien vorgestellt werden.

Arzneimitteltherapie 2007;25:95–102.

Mit dem Begriff „Biologika“ wird eine Klasse medizinischer Therapeutika bezeichnet, welche gezielt basiswissenschaftlich definierte (patho-)biologische Mechanismen und Moleküle benutzen und modulieren, um dadurch Krankheitsprozesse therapeutisch zu beeinflussen. Den Archetypus der Biologika stellen die auf der Grundstruktur humaner Antikörper aufgebauten Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1) hemmenden Moleküle dar, die seit einigen Jahren weltweit zur Therapie mehrerer Autoimmunerkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis (RA), zugelassen sind.

Ihre Entwicklung ging auf wegweisende Arbeiten vor allem aus den 1990er Jahren zurück, durch welche die Rolle der immunologischen Botenstoffe TNF und IL-1 erkannt wurde. Die bisher in Deutschland zugelassenen Präparate, die Anti-TNF- α -Biologika Infliximab (Remicade[®]), Etanercept (Enbrel[®]) und Adalimumab (Humira[®]) sowie das IL-1 hemmende Anakinra (Kineret[®]), sind seither aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit eine unverzichtbare Bereicherung des medikamentösen Arsenal zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen geworden. Dazu gehören in erster Linie die RA (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra), die Arthritis psoriatica (Infliximab, Etanercept, Adalimumab), die Spondylitis ankylosans (Infliximab in den USA, Etanercept in Europa und den USA, Adalimumab derzeit in den abschließenden Zulassungsstudien) und die juvenile RA (Etanercept). Infliximab wird außerdem bei M. Crohn angewendet. Auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen gibt es viel versprechende Berichte. Eine umfassende Übersicht kann diesbezüglich dem aktuellen Consensus Statement on Biological Agents des Jahres 2005 [1] entnommen werden. Gleichzeitig stellen diese Biologika einen bisher nicht dagewesenen Markt für die pharmazeutische Industrie dar. Das weltweite Marktvolumen allein der Anti-TNF- α -Bio-

logika wurde für das Jahr 2005 auf über 6 Milliarden US\$ geschätzt, was gegenüber dem Vorjahr einen Zuwachs um 30 % bedeutet [2]. Diese Zahlen spiegeln auch die ganz erheblichen Therapiekosten dieser Substanzgruppe wider. So wurden im Mai 2005 die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten in den USA auf rund 15 000 US\$ veranschlagt, zum Vergleich kostet das inzwischen generisch erhältliche Methotrexat etwa 500 US\$ pro Jahr [3]. Diese Kosten sind vor allem durch die intensive Entwicklungsphase und die sehr aufwendigen Herstellungsverfahren bedingt und führen in Zeiten des nicht nur hierzulande zunehmenden Sparzwangs im Gesundheitswesen wiederholt zu kontroversen Diskussionen, wenngleich komplexen gesundheitsökonomischen Einschätzungen zufolge eine Kosteneffizienz angenommen werden kann [3, 4].

Neben den erheblichen Kosten sind noch weitere, inzwischen aber gut definierte Nachteile zu verzeichnen. Dazu gehört die mangelnde Datenlage zur möglichen teratogenen Wirkung, zum Auftreten demyelinisierender Erkrankungen und zur Langzeitverträglichkeit und -sicherheit bei Therapiedauern über zehn Jahre, insbesondere hinsichtlich schwerwiegender Infekte und Malignome. Des Weiteren besteht die Möglichkeit des Auftretens allergischer Reaktionen, neutralisierender Antikörper, eines Medikamenten-induzierten Lupus oder einer Vaskulitis [1, 5]. Schließlich ist bei einem signifikanten Prozentsatz behandelter Patienten auch eine unzureichende Wirksamkeit sowie teilweise ein Wirkungsverlust unklarer Ursache im Verlauf zu verzeichnen [1, 6], wobei dieser durch einen Wechsel zwischen den

Dr. Ingo H. Tarner, Dr. Johannes Strunk, Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: i.tarner@kerckhoffklinik.de

TNF-Hemmern bei etwa 50 % der Patienten wieder ausgeglichen werden kann.

Daher besteht weiterhin eine intensive Forschungsaktivität auf dem Gebiet der Biologika-Entwicklung mit dem Ziel, die bisher bekannten Nachteile soweit wie möglich zu überwinden und effektive therapeutische Alternativen zu schaffen. Dementsprechend sind in den vergangenen fünf Jahren zahlreiche Neuentwicklungen zu verzeichnen, von denen einige bereits in den USA kürzlich die Zulassung erhalten haben. Die wichtigsten Substanzen sollen im Folgenden nach ihren Wirkungsprinzipien geordnet vorgestellt werden (Tab. 1).

Die Nomenklatur der Biologika richtet sich dabei nach ihrer molekularen Struktur. Monoklonale Antikörpermoleküle (monoclonal antibody, mAb), die durch Fusion eines in der Maus generierten Antigen-bindenden Fragments (Fab) mit einem Fragment der konstanten Region (Fc) eines humanen Antikörpers entstanden sind, also chimäre Antikörper darstellen, werden mit der Endung „-ximab“ bezeichnet (z. B. Infliximab, Rituximab). Wird dagegen die murine Fab-Sequenz gegen eine Abfolge humaner Aminosäuren ausgetauscht, spricht man von humanisierten Antikörpern, deren Bezeichnungen auf die Silbe „-zumab“ enden (z. B. Tocilizumab, Visilizumab). Wird das gesamte Antikörpermolekül von vornherein gentechnisch aus einer humanen Aminosäuresequenz hergestellt, endet die Bezeichnung auf „-umab“ (z. B. Adalimumab, Denosumab). Diejenigen Biologika, die Rezeptormoleküle darstellen, erhalten die Endsilbe „-cept“ (z. B. Etanercept, Abatacept), Rezeptorantagonisten dagegen erhalten „-ra“ (z. B. Anakinra).

Hemmung von Tumornekrosefaktor alpha

Obwohl drei verschiedene Präparate um den Markt der TNF- α -Hemmer konkurrieren, sind noch weitere Produkte in der Entwicklung bzw. klinischen Prüfung. Dies erscheint aus wissenschaftlicher Sicht aus verschiedenen Gründen sinnvoll. Dazu gehört neben der möglichen Immunogenität der einzelnen Präparate und ihrer aufwendigen Herstellung auch das Phänomen, dass bei individuellen Patienten mit RA eine unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Präparate beobachtet werden konnte. Somit kann im Einzelfall bei Versagen einer Substanz die Umsetzung auf eine der beiden anderen durchaus gerechtfertigt sein [1, 7, 8]. Die wissenschaftliche Basis für diese Beobachtung ist noch nicht eindeutig geklärt. In Analogie dazu kann jedoch angenommen werden, dass Substanzen mit anderem Moleküldesign durchaus eine Alternative zu den etablierten Präparaten darstellen könnten.

In der Literatur finden sich Berichte über klinische Studien mit den Präparaten *Lenercept*, *Pegsunercept*, *Certolizumab pegol* (CDP870, Cimzia®) und *Golumimab* (CNTO148).

Lenercept und *Pegsunercept* basieren auf löslichen TNF- α -Rezeptoren (sTNF-R), *Certolizumab pegol* und *Golumimab* sind rekombinante Antikörpermoleküle. *Pegsunercept* und *Certolizumab pegol* unterscheiden sich pharmakologisch von den etablierten Biologika unter anderem dadurch, dass sie nicht mit einem Fc-Fragment eines IgG-Antikörpers gekoppelt sind, sondern mit einem Polyethylenglykol(PEG)-Molekül. Pegylierung kann in Abhängigkeit vom Design

und Molekulargewicht des PEG-Moleküls und der Wahl der Fusionsstelle verschiedene Vorteile bieten. Dazu gehören eine längere Serumhalbwertszeit, die Verwendbarkeit weniger aufwendig herzustellender Biologikamoleküle, eine geringe Immunogenität und eine geringe Toxizität [9–11].

Lenercept

Lenercept ist ein Beispiel für ein bisher nicht erfolgreiches Konzept. Obschon in Tiermodellen wirksam, wurde eine Phase-II-Studie bei RA wegen mangelnder Wirksamkeit dieses dimeren p55 sTNF-RI IgG1 Fc-Fusionskonstrukts bereits 1997 abgebrochen. Die Ergebnisse der Dosisfindungsstudie wurden erst 2003 als Originalarbeit publiziert [12]. Daraus geht hervor, dass die Substanz wie in den Phase-I-Studien [13, 14] zwar initial gut wirksam ist, nach wiederholten Gaben jedoch ein Wirkungsverlust zu verzeichnen ist, der möglicherweise durch eine beschleunigte Ausscheidung der Substanz durch nicht-neutralisierende Antikörper bedingt ist.

Pegsunercept

Pegsunercept beruht im Gegensatz zu dem p75 TNF-R-II-basierten *Etanercept* ebenfalls auf dem p55 TNF-RI, ist jedoch ein Monomer und nicht mit einem Fc, sondern mit einem PEG-Molekül verbunden. Ursprünglich wurde aufgrund der verschiedenen biologischen Funktionen der p55 und p75 TNF-R eine bessere Wirksamkeit für p55-basierte Moleküle angenommen [15], da der p55 TNF-RI in vivo eine höhere Affinität für TNF- α besitzt. Allerdings war auch die Wirksamkeit dieser Substanz im Rahmen einer Phase-II-Studie bei RA begrenzt. Obwohl bei 75 % der eingeschlossenen Patienten eine vorbestehende Basistherapie weitergeführt wurde, also de facto eine Kombinationstherapie mit der Studiensubstanz bestand, wurden eine ACR20, ACR50 bzw. ACR70 (20-, 50- bzw. 70%ige Besserung bestimmter Parameter nach Definition des American College of Rheumatology) nach zwölf Wochen Therapie nur bei 45 %, 22 % bzw. 5 % der Probanden der Hochdosisgruppe erreicht. Diese Ergebnisse waren zwar statistisch signifikant, gegenüber Placebo wurde jedoch der als klinisch relevant erachtete Unterschied von 25 Prozentpunkten nicht erreicht [16]. Demgegenüber betragen die ACR20-, ACR50- und ACR70-Raten für *Etanercept*-Monotherapie im Rahmen der TEMPO-Studie nach zwölf Wochen etwa 68 %, 32 % und 10 % [17], so dass *Pegsunercept* nach den bisher publizierten Daten nicht die gleiche Wirksamkeit zu erzielen scheint wie *Etanercept*. Allerdings schien sich die erhoffte geringe Immunogenität des *Pegsunercept* in der Phase-II-Studie zu bestätigen.

Certolizumab pegol

Das humanisierte *Certolizumab pegol* erscheint demgegenüber deutlich viel versprechender. Der Hersteller UCB hat daher unlängst basierend auf den Ergebnissen der bisher nur in Abstract-Form publizierten Phase-III-Studie PRECiSE2 und einer Phase-II-Studie [18] bei M. Crohn die Zulassung des Präparats bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) beantragt. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie waren jedoch schwierig zu beurteilen, da eine unerwartet hohe Placebo-Ansprechrage von 35,6 % zu verzeichnen war. Die endgültige Publikation der Phase-III-Daten bleibt

Tab. 1. Neue Biologika zur Therapie chronisch-entzündlicher und autoimmuner rheumatischer Erkrankungen

Wirkstoff	Wirkungsprinzip	Indikationen und klinisches Entwicklungsstadium
TNF-α-Hemmer		
Lenercept	Löslicher TNF- α -Rezeptor	– RA: Phase-II-Studie wegen mangelnder Wirkung abgebrochen
Pegsunercept	Löslicher TNF- α -Rezeptor	– RA: Ergebnisse einer Phase-II-Studie sind im indirekten Vergleich mit Etanercept enttäuschend, dafür geringe Immunogenität
Certolizumab pegol (Cimzia [®])	Rekombinanter humanisierter TNF- α -Antikörper	– Morbus Crohn: Viel versprechende Ergebnisse in Phase-II- und III-Studien (noch nicht vollständig publiziert); Zulassung bei der FDA beantragt; – RA: Phase-III-Studien laufen
Golimumab	Humaner TNF- α -Antikörper	– RA: Phase-II-Studien bei RA zeigen mit den etablierten Biologika vergleichbare Ergebnisse
Hemmung von IL-6		
Tocilizumab (ActemRA [®])	Humanisierter IL-6-Rezeptor-antikörper	– RA: Mehrere Phase-III-Studien bei RA laufen; – Andere Indikationen: positive Berichte zur Anwendung bei juveniler Arthritis, Morbus Crohn, Castleman disease und immunhämolytischer Anämie
Hemmung von IL-2		
Basiliximab (Simulect [®])	Chimärer Anti-CD25-Antikörper	– Colitis ulcerosa: Fallberichte; bei 9 Patienten wurden durch kombinierte Gabe mit Glucocorticoiden bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa transiente Remissionen erreicht
Daclizumab (Zenapax [®])	Humanisierter Anti-CD25-Antikörper	– Colitis ulcerosa: Keine Wirksamkeit in randomisierter Studie bei 159 Patienten – Multiple Sklerose: viel versprechende Ergebnisse in offener Phase-II-Studie; weitere Studien werden durchgeführt – Andere Indikationen: Phase-II-Studien bei Psoriasis und Morbus Wegener laufen
Hemmung von IL-12		
ABT-874	Humaner Antikörper	Phase-II-Studien laufen bei: Morbus Crohn, Psoriasis, multipler Sklerose
CNTO 1275	Humaner Antikörper	Phase-II-Studien laufen bei: Morbus Crohn, Psoriasis, Psoriasisarthritis, multipler Sklerose
Hemmung von IL-15		
AMG 714	Monoklonaler Anti-IL-15-Antikörper	– RA: In einer Phase-II-Studie zeigen sich signifikant höhere Ansprechraten als mit Placebo
Beeinflussung von T-Zellen		
hOKT3 γ l (Ala-Ala)	Anti-CD3-Antikörper	– Basiswissenschaftliche Untersuchungen laufen – Diabetes mellitus Typ I: Phase-I- und -II-Studien laufen
Visilizumab (Nuvion [®])	Anti-CD3-Antikörper	– Basiswissenschaftliche Untersuchungen laufen – Arthritis psoriatica: Phase-I- und -II-Studien laufen – Colitis ulcerosa: Phase-I- und -II-Studien laufen
Natalizumab (Tysabri [®])	Anti-Integrin Antikörper	– MS: Zulassung in Kombination mit Interferon beta bereits 2004, Marktücknahme 2005 wegen Fällen von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie; 2006 erneute Zulassung unter bestimmten Sicherheitsvorkehrungen – Morbus Crohn: Studien werden durchgeführt – RA: Studien werden durchgeführt
Abatacept (Orencia [®])	Hemmung der Interaktion zwischen T- und Antigen-präsentierenden Zellen	– RA: FDA-Zulassung 2005 basierend auf Phase-II-Studienergebnissen
Alefacept (Amevive)	Hemmung der Interaktion zwischen T- und Antigen-präsentierenden Zellen	– Psoriasis: zugelassen (FDA) – Arthritis psoriatica: möglicherweise wirksam
Efalizumab (Raptiva [®])	Hemmung der Interaktion zwischen T- und Antigen-präsentierenden Zellen	– Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ: zugelassen nach Versagen anderer Therapien
Beeinflussung von B-Zellen		
Rituximab (MabThera [®])	B-Zell-Depletion (genauer Wirkungsmechanismus unbekannt)	– B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom: FDA-Zulassung 1997 – RA: Zulassung 2006 – Weitere Indikationen: Systemischer Lupus erythematodes, Glomerulonephritis, Polymyositis, essenzielle Kryoglobulinämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, MS, IgM-vermittelte periphere Neuropathie: Fallberichte und offenen Studien, teilweise randomisierte Studien initiiert
Angiogenese-Hemmer		
Bevacizumab (Avastin [®])	Bindet VEGF (Vascular endothelial growth factor)	– Kolorektalkarzinom: zugelassen – RA: Phase-II-Studien laufen
MEDI-522	Anti-Integrin-Antikörper	– RA: Phase-II-Studien laufen
Hemmung des Knochenabbaus		
Denosumab	Anti-RANKL-Antikörper	– Osteoporose: Phase-III-Studien laufen – Knochenmetastasen bei multiplem Myelom oder Mammakarzinom: Wirksamkeit gezeigt – RA: Untersuchungen laufen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

daher abzuwarten. Weitere Studien zu Certolizumab pegol bei M. Crohn laufen derzeit oder sind angemeldet [19]. Das Gleiche gilt für Certolizumab pegol zur Therapie der RA, hier sind ebenfalls Phase-III-Studien begonnen worden. Die Phase-II-Ergebnisse zeigen nach acht Wochen ACR20- und ACR50-Ansprechraten von 75 % und 50 % in der Hochdosisgruppe, was durchaus mit den Ergebnissen etablierter Anti-TNF-Biologika vergleichbar ist [11]. Das Auftreten von Anti-Certolizumab-Antikörpern wird als gering angegeben, ist bis jetzt jedoch nicht näher spezifiziert.

Golimumab

Golimumab ist wie Adalimumab ein humaner Antikörper. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie bei RA wurden auf dem Jahreskongress des American College of Rheumatology 2005 vorgestellt. Auch bei diesem Präparat liegen die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten nach 16 Behandlungswochen mit 62 %, 31 % und 12 % gegenüber 37 %, 6 % und 0 % bei Placebo in einem mit den etablierten Biologika vergleichbaren Bereich.

Hemmung von Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) ist ein pleiotropes Zytokin, das bei zahlreichen biologischen Prozessen eine Rolle spielt. Für die Autoimmunerkrankungen sind insbesondere die stimulierenden Wirkungen auf die B-Zell-Reifung und Antikörperproduktion, auf den Knochenabbau durch Osteoklasten und auf die Produktion von Akut-Phase-Proteinen durch die Leber bedeutsam. Bei der RA ist eine vermehrte IL-6-Produktion im Synovium nachzuweisen, die IL-6-Serumspiegel korrelieren mit klinischen und laborchemischen Parametern der Krankheitsaktivität [20].

Tocilizumab

Derzeit ist die Datenlage zur IL-6-Blockade mit dem humanisierten IL-6-Rezeptorantikörper *Tocilizumab* (MRA, Actemra®) am besten, das Präparat wird in mehreren Phase-III-Studien geprüft. Darüber hinaus gibt es auch Berichte zur Wirksamkeit von Tocilizumab bei systemischer juveniler Arthritis [21, 22], beim M. Crohn [23], der Castleman Disease [24] und der immunhämolytischen Anämie [25]. Die Phase-I- und -II-Studien mit Tocilizumab-Monotherapie der RA bei multiplen Basistherapie-Versagern zeigten insgesamt eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie eine lang anhaltende Wirkung [26–28]. Die bisher nachgewiesenen Wirkungen umfassen eine vollständige Normalisierung der systemischen Entzündungsparameter bei 76 % der Probanden und ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten nach zwölf Wochen von 78 %, 40 % und 16 % bei Tocilizumab in der 8-mg/kg-Dosierung gegenüber 11 %, 2 % und 0 % bei Placebo [27]. Das Intervall bis zum Verlust der ACR50-Wirksamkeit nach Aussetzen der Therapie bei ACR50- und ACR70-Respondern betrug in einer kleinen Gruppe von fünf Probanden zwischen 3 und 22 Monaten [28]. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass unter der Tocilizumab-Therapie Serummarker des Knochenabbaus sowie die Matrix-Metalloproteinase-3 rückläufig waren, während Serummarker des Knochenaufbaus stiegen.

Die bisher bekannten wesentlichen Nebenwirkungen sind ein Anstieg von Gesamt- und HDL-Cholesterol, der Triglyceride (44 % der Probanden), von Transaminasen (12,8 %) sowie eine Leukopenie [27]. Im Rahmen der japanischen Phase-II-Studie [27] kam es nach einmaliger Gabe von Tocilizumab zu einer letalen Reaktivierung einer vorbestehenden Epstein-Barr-Virusinfektion. Insgesamt erscheint Tocilizumab bisher jedoch eine der vielversprechendsten Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Biologika zur Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu sein.

Hemmung andere Zytokine

Aufgrund der guten Erfolge der therapeutischen Zytokin-hemmung werden derzeit in „Bench-to bedside“-Ansätzen weitere zentrale proinflammatorische Zytokine auf ihre Eignung als therapeutische Ziele hin untersucht. Dazu gehören unter anderem IL-2, IL-12, IL-15, IL-17 und IL-18.

Interleukin 2 (IL-2)

IL-2 ist ein wesentliches Stimulans für T-Lymphozyten. Unter der Vorstellung einer Hemmung der T-Zell-Effektorfunktion durch IL-2-Blockade wurden die Anti-CD25 (Anti-IL-2-Rezeptor)-Antikörper *Basiliximab* (Simulect®) und *Daclizumab* (Zenapax®) bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen getestet.

Basiliximab

Durch die kombinierte Gabe des chimären *Basiliximab* in Verbindung mit Glucocorticoiden konnte in einer kleinen Serie von zehn Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa über 24 Wochen bei neun Patienten eine zumindest transiente Remission erreicht werden [29]. Als Wirkungsmechanismus wird eine „Steroidsensibilisierung“ diskutiert, da T-Zellen durch IL-2-Stimulierung weniger Steroidempfindlich werden.

Besonders bemerkenswert ist ein Fallbericht über eine erfolgreiche Anwendung von Basiliximab bei der systemischen Sklerose, für die es bisher keine wirksame, etablierte Basistherapie gibt. Durch die kombinierte Gabe von Basiliximab und Cyclophosphamid konnte bei einer Patientin mit schwerem systemischem Verlauf ein komplettes Abheilen von Fingerkuppen-Ulzera und eine deutliche, lang anhaltende Abnahme der Hautverdickung (Abnahme des Rodnan Skin Score von 24 auf 19) erzielt werden [33]. Ausgehend von diesem Befund wurde daher von der Berliner Arbeitsgruppe eine Pilotstudie eingeleitet.

Daclizumab

Demgegenüber konnte in einer Phase-II-Studie mit dem humanisierten Anti-CD25-Antikörper *Daclizumab* bei 159 randomisierten Patienten mit Colitis ulcerosa keine Wirksamkeit gegenüber Placebo nachgewiesen werden [30]. Größeren Erfolg verspricht jedoch die Anwendung von Daclizumab bei der multiplen Sklerose (MS). In einer offenen Phase-II-Studie wurde bei 78 % der eingeschlossenen Patienten nach Versagen von Interferon beta eine verminderte Bildung neuer MR-tomographisch sichtbarer Läsionen sowie eine signifikante klinische Besserung beobachtet [31]. Dieselbe Arbeitsgruppe beschreibt in einer aktuellen Studie für

die Wirksamkeit von Daclizumab einen anderen Mechanismus. Die Substanz scheint weniger über eine funktionelle Blockade von T-Zellen zu wirken, sondern vielmehr eine Expansion CD56⁺-natürlicher Killer(NK)-Zellen zu induzieren, die ein Überleben pathogener T-Zellen hemmen [32]. Derzeit werden weitere klinische Phase-II-Studien bei MS aber auch bei Psoriasis und beim M. Wegener durchgeführt.

Interleukin 12 (IL-12)

Gegen IL-12 wurden zwei vollhumane Antikörper, *ABT-874* und *CNTO 1275*, entwickelt, die sich derzeit in Phase-II-Studien befinden. Beide werden bei Psoriasis, M. Crohn und MS evaluiert, CNTO 1275 auch bei Psoriasisarthritis [19].

Interleukin 15 (IL-15)

Der monoklonale Anti-IL-15-Antikörper *AMG 714* zeigte in einer Phase-II-Studie nach 12 Wochen eine signifikant höhere ACR20-Ansprechrates von 62 % gegenüber 26 % bei Placebo [34].

Zu den anderen Interleukinen liegen bisher nur Grundlagen-Daten vor.

Beeinflussung von Lymphozyten

T- und B-Lymphozyten stellen durch ihre zentrale Rolle in der Physiologie und Pathophysiologie des Immunsystems sehr attraktive therapeutische Ziele dar. Dabei wurde den T-Zellen lange Zeit das größere wissenschaftliche Interesse zuteil, so dass es nicht verwundert, dass derzeit zahlreiche T-Zell-modulierende Biologika in der Entwicklung sind, während im Bereich der B-Zell-Forschung derzeit mit Rituximab nur ein Präparat zur Verfügung steht.

Beeinflussung von T-Zellen

Anti-CD3-Antikörper

Die scheinbar einfachste therapeutische Option bieten depletierende Antikörper. Während dieses Prinzip mit Rituximab inzwischen erfolgreich eingesetzt werden konnte, hat sich die therapeutische T-Zell-Depletion mit Anti-CD4-Antikörpern bei Autoimmunerkrankungen wegen unzureichender Wirkung und schweren Nebenwirkungen nicht erfolgreich vom Tiermodell auf den Menschen übertragen lassen [35].

Positiver sind dagegen bisher die Erfahrungen mit humanisierten, nicht-mitogenen, nicht-depletierenden Anti-CD3-Antikörpern. Die Verwendung von Anti-CD3-Antikörpern reicht in die Transplantationsmedizin der frühen 1980er Jahre zurück [36]. Damals wurde der murine Anti-human-CD3-Antikörper OKT3 zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen entwickelt. Die Anwendung dieser Substanz wurde jedoch durch ihre Immunogenität und Mitogenität kompliziert, es kam einerseits zur Bildung neutralisierender Anti-OKT3-Antikörper und andererseits zu einer T-Zell-Proliferation und Aktivierung mit Freisetzung von Zytokinen, was zu teils schweren grippeähnlichen Krankheitserscheinungen führte („cytokine release syndrome“). Diese Nachteile konnten durch die Entwicklung einer humanisierten, nicht mehr Fc-Rezeptor(FcR)-bindenden Variante, *hOKT3 γ 1(Ala-Ala)*, überwunden werden [36, 37]. Die



Psoriasis-Arthritis mit Manifestation als schwere mutilierende Polyarthrit [aus Reich K, Augustin M. *Biologics in der Therapie der Psoriasis. Arzneimitteltherapie* 2005;23:384-97]

immunologischen Wirkungsmechanismen dieses Antikörpers sind dabei ausgesprochen attraktiv und gegenüber den anderen in dieser Arbeit vorgestellten Therapeutika hinsichtlich des Risikos deletärer Nebenwirkungen potenziell überlegen, da der zentrale Mechanismus die Induktion einer Antigen-spezifischen Immuntoleranz ist [36]. Wenngleich noch nicht alle Wirkungen vollständig entschlüsselt wurden, haben basiswissenschaftliche Untersuchungen jedoch gezeigt, dass der therapeutische Effekt der Anti-CD3-Antikörper wahrscheinlich in zwei Phasen abläuft. Initial kommt es zum einen zu einer Apoptose aktivierter pathogener T-Helfer-Typ-1(Th1)-Zellen („activation-induced cell death“, AICD), zum anderen zu einer Herunterregulierung der T-Zell-Rezeptor(TCR)-Expression durch Internalisierung der Anti-CD3-TCR-Komplexe (Anergisierung) und auch zu einem transienten Auftreten Th2-polarisierter, IL-4-produzierender T-Zellen. In einer zweiten, lang anhaltenden Phase entwickelt sich, auch nach Absetzen der Anti-CD3-Antikörper, eine aktive Immuntoleranz durch das Auftreten TGF- β -abhängiger regulatorischer CD4⁺ T-Zellen [36]. Nach neuesten Untersuchungen spielen offenbar auch durch die Anti-CD3-Antikörper aktivierte, CD8⁺ regulatorische T-Zellen eine bedeutsame Rolle. Diese Zellen exprimieren die IL-2-Rezeptor-Untereinheit CD25 und den Transkriptionsfaktor Forkhead Box p3 (Foxp3), welche als phänotypische Marker regulatorischer T-Zellen gelten, und agieren durch Kontaktinhibition [38]. Unklar ist bislang noch, wie lange diese Toleranzphase anhält und welche therapeutischen Maßnahmen bei Abklingen der Toleranz zu ergreifen wären.

Diese Befunde stammen zum großen Teil aus der Diabetesforschung mit dem Tiermodell der NOD-Maus. Eine klinisch wegweisende Phase-I/II-Studie wurde daher auch bei Diabetes mellitus Typ I mit 42 Patienten durchgeführt, bei denen die Diagnose durch positiven Anti-GAD65-, Anti-ICA512- und/oder Anti-Insulin-Antikörpernachweis gesichert war. [37, 39]. Die Autoren konnten zeigen, dass ein einzelner Behandlungszyklus mit täglicher Antikörper-Applikation über 12 bis 14 Tage eine mindestens zwei Jahre anhaltende signifikante Wirksamkeit besitzt. Die Behandlung erzielte bei der Mehrzahl der Patienten eine anhaltende C-Peptid-Reaktion auf eine Testmahlzeit, signifikant niedrigere HbA_{1c}-Spiegel und einen signifikant niedrigeren Bedarf an exogenem Insulin. Während der gesamten zweijährigen

Beobachtungsphase wurden keine weiteren Immunsuppressiva verabreicht.

Mit *Visilizumab* (Nuvion®), einem dem hOKT3γ1(Ala-Ala) strukturell ähnlichen, ebenfalls nicht FcR-bindenden Antikörper, wurden ebenfalls Phase-I/II-Studien bei Arthritis psoriatica und Colitis ulcerosa durchgeführt [40, 41]. Weitere Studien zum M. Crohn und zur Colitis ulcerosa wurden aktuell begonnen.

Anti-Integrin Antikörper

Statt pathogene T-Zellen zu eliminieren oder Toleranz zu induzieren, gibt es auch Ansätze, die T-Zell-Infiltration der Zielgewebe, beispielsweise des zentralen Nervensystems (ZNS) bei der MS oder der intestinalen Mukosa beim M. Crohn, zu hemmen. Die Extravasation und damit der Zugang von Entzündungszellen zu den Geweben werden im Wesentlichen durch Integrine vermittelt. Das $\alpha_4\beta_1$ -Integrin auf der Oberfläche der Lymphozyten interagiert hierbei mit dem vaskulären Adhäsionsmolekül („vascular cell adhesion molecule 1“, VCAM-1), das vermehrt auf aktivierten Endothelzellen in entzündeten Geweben exprimiert wird. So können T-Zellen bei der MS die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Bei M. Crohn scheint zudem ein mukosales „Homing“ der T-Zellen durch Bindung von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin an mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül von Bedeutung zu sein. Im Gewebe kann dann die Interaktion von $\alpha_4\beta_1$ mit Matrixliganden wie Fibronektin und Osteopontin das Überleben und die Aktivierung von Lymphozyten vermitteln [42, 43].

Natalizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper *Natalizumab* (Tysabri®) ist gegen die α_4 -Integrin-Untereinheit gerichtet und behindert so die Interaktion der α_4 -Integrine mit ihren Liganden. Die Wirksamkeit dieses therapeutischen Prinzips wurde bisher bei der MS [43, 44] und beim M. Crohn [42, 45] nachgewiesen. Bei der Colitis ulcerosa scheint die Substanz weniger gut wirksam zu sein als beim M. Crohn [40], zur Anwendung bei RA werden derzeit klinische Studien durchgeführt.

Die gute Wirksamkeit als Monotherapie und als Kombinationstherapie mit Interferon beta 1a bei der MS führte schon nach der Interimsanalyse der beiden großen Phase-III-Studien AFFIRM [43] und SENTINEL [44] zu einer beschleunigten Zulassung für MS durch die FDA im November 2004, da die Studien nachweisen konnten, dass durch Natalizumab das Fortschreiten der Erkrankung, die Rezidivrate und das Auftreten neuer MR-tomographisch nachweisbarer Läsionen signifikant reduziert wird. Am 28.02.05 wurde die Zulassung jedoch kurzfristig aufgehoben, nachdem zwei Erkrankungsfälle der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bekannt geworden waren. Diese wird verursacht durch das humane Polyomavirus JC-Virus (JC steht für die Initialen des Patienten, bei dem das Virus zum ersten Mal beobachtet wurde). Eine der Infektionen verlief letal [46, 47]. Wenig später wurde auch ein Todesfall eines Patienten bekannt, der wegen M. Crohn mit Natalizumab behandelt worden war [48].

Der Pathomechanismus der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei Natalizumab-Therapie ist

derzeit noch unklar. Diskutiert werden eine behinderte Migration von CD4+ und CD8+ Lymphozyten in das infizierte Hirngewebe sowie eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, welche das Eindringen von JC-Viren begünstigt [44, 48]. Eine latente JC-Virusinfektion ist bei immerhin 70 bis 75 % der Bevölkerung nachweisbar, und 80 % bis 90 % der Fälle von PML verlaufen letal. Dennoch konnten in einer weitergehenden Analyse von über 3 000 in den Studien zu MS, M. Crohn und RA behandelten Patienten keine weiteren PML-Erkrankungsfälle festgestellt werden [49]. Damit ergibt sich eine geschätzte Inzidenz der PML bei Natalizumab-Exposition von 1 : 1 000 bei einer mittleren Behandlungsdauer von 17,9 monatlichen Gaben von Natalizumab. Die FDA hat daher im Februar 2006 die Fortsetzung von Open-Label-Studien gestattet. Ähnlich der anfangs unerwarteten Fälle von Tuberkulose-Reaktivierung unter Anti-TNF- α -Therapie zeigt auch diese Komplikation, dass Eingriffe in das Immunsystem mit hochpotenten Therapeutika nicht unterschätzt werden dürfen.

Im Juni 2006 hat die FDA Natalizumab unter besonderen Sicherheitsauflagen wieder zugelassen. Auch die EMEA hat Natalizumab im Juli 2006 zugelassen bei hochaktiver schubförmig remittierender MS bei Patienten, die trotz Therapie mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität haben, und bei Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung.

Hemmer der Co-Stimulation

Eine weitere Strategie zur Modulierung T-Zell-abhängiger Immunprozesse ist eine Hemmung der Interaktion zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen (APC), ohne die eine Antigen-abhängige T-Zell-Aktivierung nicht möglich ist. Die größten Fortschritte wurden hierbei mit dem CTLA-4-IgG1-Fusionsmolekül *Abatacept* erzielt.

Abatacept

Abatacept (Orencia®) wurde im Dezember 2005 von der FDA auf der Basis mehrerer erfolgreicher Studien [50–52] zur Behandlung der therapierefraktären RA (Versagen von mindestens einem Basistherapeutikum) zugelassen. Eine 12-monatige Phase-IIb-Studie hat in der Dosierung von 10 mg/kg ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen von jeweils 62,6 %, 41,7 % und 20,9 % gegenüber Placebo (36,1 %, 20,2 % und 7,6 %) gezeigt [51]. Bei Anti-TNF-Versagern betragen die Ansprechraten immerhin noch 50,4 %, 20,3 % und 10,2 % gegenüber 19,5 %, 3,8 % und 1,5 % [52]. Neuere Studien zeigen zudem eine signifikante Besserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß des Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey (SF-36) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQL) für Abatacept in Verbindung mit Methotrexat (MTX) gegenüber MTX plus Placebo [52, 53] sowie eine protektive Wirkung von Abatacept gegenüber fortschreitender Knochendestruktion [54]. Die Verträglichkeit und Sicherheit sind nach den bisherigen Studiendaten als gut und vergleichbar den anderen Basistherapeutika einzustufen. Die Infektionsrate ist bei Abatacept im Vergleich zu Placebo erhöht [52], und eine Kombination von Abatacept mit einem Anti-TNF- α -Biologikum kann daher nicht empfohlen werden. Über das Risiko für schwere Infektionen und Malignome kann bisher aufgrund mangelnder statistischer Power der vorlie-



Plaque-Psoriasis an den Streckseiten der Extremitäten [aus Reich K, Augustin M. *Biologics in der Therapie der Psoriasis. Arzneimitteltherapie* 2005;23:384-97]

genden Studien keine sichere Aussage gemacht werden. Insgesamt stellt sich Abatacept bisher jedoch als eine wertvolle therapeutische Alternative dar, insbesondere bei mangelndem Ansprechen oder Unverträglichkeit der Anti-TNF- α -Biologika.

Die Wirkung von Abatacept beruht auf der Notwendigkeit einer so genannten Co-Stimulation für die vollständige Antigen-abhängige Aktivierung von Effektor-T-Zellen. Eine Haupthistokompatibilitäts-Komplex-Klasse-II (Major histocompatibility complex class II, MHCII)-vermittelte Antigen-Präsentation durch APC und den T-Zell-Rezeptor („Signal 1“) führt nur in Verbindung mit der Inter-

aktion zwischen den co-stimulatorischen Molekülen CD80/CD86 auf den APC und CD28 auf den T-Zellen („Signal 2“) zu einer vollständigen Aktivierung und klonalen Expansion der Antigen-spezifischen T-Zellen. Fehlt diese Co-Stimulation, so werden die T-Zellen funktionell anerg. Das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) wird von aktivierten T-Zellen hochreguliert und bindet ebenfalls an CD80 und CD86, jedoch mit höherer Affinität, so dass es eine autoregulatorische Funktion gegenüber der CD28-abhängigen Aktivität besitzt. Die kompetitive Bindung des rekombinanten CTLA-4-IgG1-Fc Abatacept an CD80/86 verhindert somit eine CD28-abhängige Co-Stimulation pathogener T-Zellen und bewirkt eine Minderung der entzündlichen Aktivität, eine Reduktion zahlreicher pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine und im Tiermodell auch einen Rückgang der Zahl aktivierter Osteoklasten [54].

Alefacept und Efalizumab

Auch die Substanzen *Alefacept* (Amevive®) und *Efalizumab* (Raptiva®) interferieren mit der T-Zell-APC-Interaktion. Das LFA-3-IgG1-Fc-Fusionsmolekül Alefacept hemmt die Interaktion von CD2 auf der T-Zelloberfläche mit dem Lymphozyten-Funktions-Antigen-3 (LFA-3) auf APC und vermittelt durch Bindung an Fc γ RIII auf NK-Zellen eine T-Zell-Apoptose [55]. Die Substanz ist zur Therapie der Psoriasis zugelassen und möglicherweise auch bei der Arthritis psoriatica wirksam [56]. Dagegen konnte bei der Psoriasisarthritis durch Anwendung des Anti-LFA-1-Antikörpers Efalizumab, der die Interaktion von LFA-1⁺-T-Zellen mit ICAM-1⁺-APC blockiert, keine signifikante Wirkung gegenüber Placebo erzielt werden [57].

Beeinflussung von B-Zellen

Rituximab

Rituximab (MabThera®/Rituxan®), ein bereits seit 1997 von der FDA für die Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugelassener, depletierender, chimärer Anti-CD20-Antikörper, wurde Anfang 2006 von der FDA in

den USA und im Sommer 2006 in Deutschland auch zur Behandlung der RA zugelassen. Den Anstoß zur Verwendung von Rituximab bei der RA gaben ein in den letzten Jahren gleichsam exponentiell angestiegenes Interesse der Immunologen an der Rolle der B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen und eine Pilotstudie mit Rituximab in Verbindung mit Cyclophosphamid und Prednisolon bei RA, die sich an dem onkologischen R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Onkovin = Vincristin und Prednisolon) für die B-NHL orientierte und bei allen Patienten mindestens ein ACR50-Ansprechen erzielte [58]. Inzwischen hat sich die Kombination von Rituximab mit MTX als gleichwertig wirksam zu Rituximab plus Cyclophosphamid erwiesen, so dass auf die Anwendung des deutlich belastenderen Cyclophosphamids verzichtet werden kann [59]. Die entsprechende Phase-II-Studie [59] erbrachte bei sehr guter Verträglichkeit ACR20-, ACR50- und ACR70-Raten von etwa 71 %, 40 % und 21 % für die Kombinationsbehandlung aus MTX plus Rituximab im Vergleich zur MTX-Monotherapie (38 %, 12 % und 5 %). Ähnlich gute Ergebnisse erbrachte auch eine Phase-I/II-Studie zur Anwendung von Rituximab nach Versagen von mindestens einem Basistherapeutikum einschließlich der TNF- α -Biologika [60].

Da mit Ausnahme des Rheumafaktors (RF) die Immunglobulinpiegel nicht signifikant vermindert werden, ist das Infektionsrisiko nicht höher als bei TNF-Hemmern einzuordnen. Auch aus der Onkologie sind die Erfahrungen mit der Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz bei nahezu 1 Million behandelten Patienten insgesamt sehr gut. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Substanz ist dadurch charakterisiert, dass das Oberflächenantigen CD20, dessen Funktion bisher nicht vollständig geklärt ist, hochgradig spezifisch für alle B-Zell-Entwicklungsstufen von der Prä-B-Zelle bis zur reifen B-Zelle ist. Auf ausdifferenzierten, Antikörper-produzierenden Plasmazellen wird CD20 jedoch nicht mehr exprimiert [61].

Der Effekt der Rituximab-Therapie bei der RA hält nach zwei Infusionen zu je 1 000 mg im Abstand von zwei Wochen im Durchschnitt zwischen vier und neun Monaten an. Neben den kontrollierten, randomisierten Studien zur RA gibt es inzwischen zahlreiche Fallberichte und offene Studien zur Anwendung bei einer breiten Palette von Autoimmunerkrankungen, unter anderem beim systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem M. Wegener, der Glomerulonephritis, der Polymyositis/Dermatomyositis, der essenziellen Kryoglobulinämie, der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, der MS und der IgM-vermittelten peripheren Neuropathie [62]. Entsprechend wurden randomisierte klinische Studien bei SLE, Poly-/Dermatomyositis und ANCA-positiver Vaskulitis initiiert.

Zahlreiche Fragen sind jedoch noch offen. Dazu gehören neben dem detaillierten Wirkungsmechanismus der Rituximab-vermittelten B-Zell-Depletion auch noch eine Reihe klinisch-praktischer Überlegungen. So ist noch unklar, ob, zu welchem Zeitpunkt und wie häufig die Behandlung mit Rituximab wiederholt werden kann und/oder sollte. Das Wiederauftreten von B-Zellen im peripheren Blut geht bei einem substanziellen Anteil der Behandelten mit einem Rezidiv einher und könnte somit eventuell als Biomarker herangezogen werden. Es wäre andererseits auch eine Mög-

lichkeit, Rituximab zunächst nur zur Remissionsinduktion heranzuziehen und anschließend die Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika fortzusetzen. Zudem ist noch unklar, ob die Entwicklung humaner anti-chimärer Antikörper (HACA) möglicherweise eine häufige Wiederholung der Therapie verhindern könnte. Dann wären humanisierte Anti-CD20-Antikörper die bessere Wahl. Andererseits wäre aufgrund des bisher guten Sicherheitsprofils der Substanz auch ein Einsatz als First-Line-Therapie denkbar.

Modulation intraartikulärer Prozesse

Die immunvermittelten Arthritiden, insbesondere die RA, sind gegenüber anderen Autoimmunerkrankungen durch zwei Spezifika charakterisiert: die pathologische Proliferation des entzündlich aktivierten Synoviums und die ossäre Destruktion in Form von Erosionen. Aus diesen Charakteristika ergeben sich weitere therapeutische Ansatzpunkte, die Angiogenese innerhalb des proliferierenden Synoviums, und die knochenabbauenden Prozesse.

Angiogenese

Das aktivierte Synovium der RA benötigt für sein aggressives Wachstum eine ausreichende Gefäßversorgung. Entsprechend konnte die Expression zahlreicher proangiogenetischer Botenstoffe und Wachstumsfaktoren, insbesondere Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), im rheumatischen Synovium nachgewiesen werden. Ausgehend von Studien, in denen eine signifikante Hemmung experimenteller Arthritiden durch Angiogenese-Hemmung gezeigt werden konnte, werden derzeit antiangiogenetische Strategien zur Behandlung der RA entwickelt. In Phase-II-Studien befinden sich der Anti-Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Antikörper *MEDI-522* [63] sowie das bereits für andere Indikationen zugelassene *Bevacizumab* (Avastin®).

Knochenabbau

Zum Verständnis der Pathophysiologie des Knochenabbaus bei der RA hat ganz wesentlich die Entdeckung des RANK/RANKL/OPG-Systems beigetragen. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK) ist ein Rezeptor, der auf Osteoklasten und deren Vorstufen exprimiert wird. Bindung des Liganden RANKL, der bei der RA unter anderem von aktivierten synovialen Fibroblasten unter dem Einfluss der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF vermehrt freigesetzt wird, an RANK führt zu einer vermehrten Ausreifung und Aktivierung von Osteoklasten in entzündeten Gelenken und somit zur Entwicklung von Erosionen. Osteoprotegerin (OPG) ist dagegen ein löslicher „Scheinrezeptor“ („decoy receptor“), der regulative Funktion besitzt, indem er RANKL bindet und somit die Bindung an RANK+-Zellen hemmt [64].

Somit ist RANKL ein attraktives Therapieziel im Hinblick auf die nach wie vor neuralgische Komplikation der ossären Destruktion bei chronischer RA. Klinisch getestet wurden bisher zwei Biologika mit recht gutem Erfolg. Dabei handelt es sich zum einen um ein *OPG-Fc-Fusionsmolekül* und zum anderen um den vollhumanen Anti-RANKL-Antikörper *Denosumab* (AMG 162).

OPG-Fc erwies sich bei postmenopausaler Osteoporose [65] und ossär metastasiertem multiplem Myelom bzw. Mammakarzinom [66] als wirksam. *Denosumab* hat bei der postmenopausalen Osteoporose die Phase III erreicht [67] und wird derzeit auch bei der RA getestet.

Sowohl für die antiangiogenetischen als auch für die antiosteolytischen Biologika muss die weitere Entwicklung zunächst abgewartet werden. Das jeweilige Konzept erscheint grundsätzlich praktikabel, wirksam und verträglich zu sein, doch ist eine weitergehende Beurteilung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Als mögliche Sicherheitsbedenken werden bei der Anwendung von OPG eine mögliche proneoplastische Wirkung durch Stimulation des TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) diskutiert und bei der RANKL-Blockade eventuelle nachteilige Wirkungen auf die Funktion dendritischer Zellen und peripherer Lymphknoten [64]. Möglicherweise stellt die Kombination eines osteoprotektiven Biologikums mit einem primär entzündungshemmenden Biologikum (z. B. TNF-Hemmer) aber eine ideale Kombination für die Zukunft dar.

Zusammenfassung

Ausgehend von neuen Befunden der immunologischen Grundlagenforschung und dem großen Erfolg der Anti-TNF- α -Biologika wurden zahlreiche neue Biologika entwickelt. Die wichtigsten Vertreter mit in randomisierten Studien nachgewiesener Wirksamkeit sind der IL-6R-Antagonist Tocilizumab, modifizierte Anti-CD3-Antikörper, das CTLA-4-IgG-Fc-Molekül Abatacept sowie der B-Zell-depletierende Antikörper Rituximab. Von diesen Substanzen sind bisher Abatacept und Rituximab für die Anwendung bei Autoimmunerkrankungen in den USA zugelassen. Die Zulassung in Deutschland ist für Rituximab kürzlich erfolgt und ist für Abatacept in naher Zukunft zu erwarten. Auch für Tocilizumab ist von einer baldigen Zulassung auszugehen. Diese hochpotenten Therapeutika werden sicherlich nicht nur einen entscheidenden Fortschritt bei der Behandlung therapierefraktärer, insbesondere TNF- α -Blockade-refraktärer Krankheitsverläufe darstellen, sondern auch die patientenoptimierte Primärtherapie nicht nur bei der rheumatoiden Arthritis verbessern.

New biologics for the treatment of chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases

The development and successful clinical application of TNF-inhibiting so-called "biologics", particularly in the treatment of inflammatory joint diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondylarthropathies, as well as other immune-mediated inflammatory diseases, can be regarded as a "milestone" in modern biomedical research. Subsequently, a whole plethora of novel therapeutics has been developed, aiming specifically at modulating newly identified key molecules and pivotal pathophysiologic mechanisms in autoimmune diseases. Categorized by their mechanisms of action, the currently most promising new developments will be described and evaluated in this review.

Keywords: Biologics, autoimmune disease, cytokines, T-cells, B-cells, co-stimulation, angiogenesis, bone metabolism

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2007 > Heft 3

Welche Therapie verringert das Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen?

Wichtiges Kriterium bei der Auswahl einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie

Johann D. Ringe, Leverkusen

Die Frakturverhinderung ist der bedeutendste klinische Endpunkt einer Osteoporose-Behandlung. Unter den Medikamenten, die in den aktuellen Osteoporose-Leitlinien des DVO (Dachverbands deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften zur Osteologie) 2006 für die Reduktion von Wirbelfrakturen in der Kategorie A aufgelistet sind, haben nur Alendronsäure, Risedronsäure und Strontiumranelat auch das Zusatzprädikat „Oberschenkelhalsfraktur-wirksam“ erhalten, hingegen nicht Raloxifen, Teriparatid und Ibandronsäure. Dabei ist das Pyridinyl-Bisphosphonat Risedronsäure das einzige derzeit verfügbare Bisphosphonat, zu dem es mehrere unabhängige Studien mit dem primären Endpunkt „Oberschenkelhalsfraktur“ gibt, die alle einen signifikante Verringerung des Risikos für eine Oberschenkelhalsfraktur erbrachten.

Arzneimitteltherapie 2007;25:103–7.

Als klassisches Symptom der manifesten Osteoporose gilt der hyperkyphotische Rundrücken („Witwenbuckel“). Dieser ist die Folge multipler keilförmiger Frakturen oder Sinterungen im Bereich der Brustwirbelsäule. Die Osteoporose beginnt oft mit vertebrealen Frakturen, und ohne Zweifel korrelieren Anzahl und Schweregrad der Wirbelkörperbrüche eng mit Schmerzsyndrom, Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität [1]. Daneben wird jedoch seit einigen Jahren die bis dahin oft unterschätzte Rolle der peripheren oder nicht-vertebralen Frakturen insgesamt und natürlich speziell auch der dramatischsten Form, der proximalen Femurfraktur oder Oberschenkelhalsfraktur (engl. hip fracture), hervorgehoben.

Die Zahl der zugelassenen Osteoporose-Therapeutika hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Wichtigstes Zulassungskriterium ist der wissenschaftliche Nachweis, dass die Inzidenz *vertebraler Frakturen* gesenkt werden kann. Für Patient und Arzt ist es jedoch sehr wichtig, dass gleichzeitig auch das Risiko von *Oberschenkelhalsfrakturen* und anderen *nicht-vertebralen Frakturen* signifikant reduziert wird. Bei den meisten zugelassenen Medikamenten ist die Datenlage hierzu keineswegs so eindeutig klar und dokumentiert wie bei den Wirbelfrakturen. Überwiegend wird der risikosenkende Effekt für Oberschenkelhalsfrakturen lediglich über sekundäre Subgruppenanalysen erbracht.

Der Goldstandard für den Nachweis der Frakturrisikominderung bei Osteoporose bleibt die vorab geplante Analyse in einer ITT-Population. Dies wird auch in den Zulassungsrichtlinien der europäischen und amerikanischen Behörden ausdrücklich gefordert [2, 3] und es wird betont, dass nachträgliche Subgruppenanalysen nicht als sicherer Befund zu werten sind. Selbstverständlich hat die Qualität der Datenlage bezüglich der einzelnen Frakturtypen bei Osteoporose auch in den verschiedenen nationalen und internationalen Therapie-Leitlinien Berücksichtigung gefunden.

Für den Arzt ist die Fülle der Daten und Informationen oft verwirrend. Für seine konkreten Therapieentscheidungen beim einzelnen Patienten braucht er eine einfache und klare Darstellung der derzeitigen Evidenzsituation.

Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Oberschenkelhalsfrakturen

Das Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden, steigt ab etwa dem 70. Lebensjahr exponentiell. In Deutschland ereignet sich alle 4 Minuten eine Wirbel- und alle 5 Minuten eine Oberschenkelhalsfraktur [4, 5]. Derzeit beträgt die Inzidenz letzterer in unserem Land 90 pro 100 000 Einwohner, bei den über 65-Jährigen 600 bis 900 pro 100 000 Einwohner und Jahr [6, 7]. Das Lebenszeit-Risiko beträgt bei Frauen zwischen 11 bis 23%, bei Männern zwischen 5 bis 11% [8]. Für etwa 100 000 Oberschenkelhalsfrakturen pro Jahr in Deutschland wurden Behandlungskosten von 2,5 Milliarden Euro errechnet [7].

Berechnungsmodelle der EU ergaben durchschnittliche Kosten einer Oberschenkelhalsfraktur von bis zu 19 000 Euro pro Patient innerhalb des ersten Jahres [9–11]. Dagegen werden die Kosten für eine Wirbelkörperfraktur, ebenfalls nach EU-Modell-Berechnungen, deutlich niedriger veranschlagt, sie schwanken stärker mit durchschnittlichen Kosten von 500 bis 705 Euro pro Patient [9, 11, 12].

Die Inzidenz der für das jeweilige Gesundheitssystem sehr teuren Oberschenkelhalsfrakturen wird sich bis zum Jahr 2040 mehr als verdoppeln, die sozioökonomische Bedeutung wird sich also erheblich verschärfen. **Abbildung 1** zeigt die entsprechende Prognose für Deutschland.

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

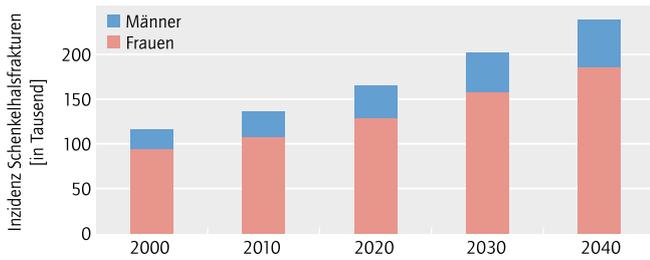


Abb. 1. Häufigkeit der proximalen Femurfrakturen in Deutschland: Bis 2040 wird sich die Inzidenz mehr als verdoppeln

Tab. 1. Die wichtigsten unmittelbaren Folgen einer Oberschenkelhalsfraktur bei Osteoporose

- Hospitalisierungsrate nahe 100 %
- „Einstieg in die Abhängigkeit“
- Die Oberschenkelhalsfraktur hat enorme gesundheitliche Konsequenzen:
 - Hohe Morbidität
 - Höhere Hilfsbedürftigkeit
 - Hohe Letalität
- 33 % der Patienten mit Oberschenkelhalsfraktur überleben das Jahr nach dem Frakturereignis nicht
- 30 bis 40 % der Patienten sind ein Jahr nach der Oberschenkelhalsfraktur nicht in der Lage, alleine zu gehen

Die dramatischen Konsequenzen für die Betroffenen sind in **Tabelle 1** zusammengestellt. Es wird deutlich, dass proximale Femurfrakturen im Gefolge einer Osteoporose stets schwerwiegende Ereignisse mit starker Beeinträchtigung der Lebensqualität und signifikant erhöhter Sterblichkeit sind [13, 14].

Diese Zahlen verdeutlichen, dass es wichtiges Ziel der medikamentösen Osteoporose-Therapie sein muss, nicht nur für die Wirbelkörper, sondern generell einen Frakturschutz und dabei speziell auch die effektive Vermeidung von möglichst vielen Oberschenkelhalsfrakturen zu erreichen.

Möglichkeiten zur Verhinderung von Oberschenkelhalsfrakturen

Das Hauptziel einer Osteoporose-Therapie muss die schnelle Senkung des Frakturrisikos *an allen relevanten Stellen*, insbesondere auch der Schutz vor Oberschenkelhalsfrakturen sein.

Es gibt vier Hauptansatzpunkte, um das Risiko von Oberschenkelhalsfrakturen im Alter herabzusetzen [15]:

1. Vermeidung einschlägig bekannter Risikofaktoren und gesunder Lebensstil bereits im jüngeren Alter, um die Osteoporose ins höhere Alter zu verschieben.
2. Ausführliche Beratung zur Reduktion des Sturzrisikos bei älteren Menschen und Vitamin-D-Ergänzung bei Vitamin-D-Unterversorgung.
3. Gezielte Sturzprophylaxe oder Reduktion der Aufprallenergie bei Risikopatienten (z. B. Gehhilfen, Hilfsmittel in der Wohnung, Orthesen, Mieder, Hüftprotektoren).
4. Medikamentöse Therapie der Osteoporose mit dem Ziel der Stabilisierung der verbliebenen Knochenstrukturen und damit Senkung der intrinsischen Bruchgefahr.

Unter den Medikamenten, die in den aktuellen Osteoporose-Leitlinien des DVO 2006 zur Reduktion von Wirbelfrakturen in der Kategorie A aufgelistet sind, haben nur Risedronsäure, Alendronsäure und Strontiumranelat das Zusatzprädikat „Oberschenkelhalsfraktur-wirksam“ erhalten, nicht jedoch Raloxifen, Teriparatid und Ibandronsäure (**Tab. 2**) [16].

Datenlage zu Alendronsäure

Mit dem sonst sehr ausführlich untersuchten Bisphosphonat Alendronsäure wurde keine Studie mit primärem Endpunkt Oberschenkelhalsfraktur durchgeführt. Für das Gesamtkollektiv der beiden Arme der FIT-Studie (Fracture Intervention Trial) ergab sich keine signifikante Risikominderung von Oberschenkelhalsfrakturen (RR 0,79; p = 0,44) [17]. Daher wurden gezielte Analysen an Subgruppen mit erhöhtem Oberschenkelhalsfraktur-Risiko durchgeführt. Eine derartige Analyse für Frauen älter als 75 Jahre mit manifester Osteoporose, das heißt mindestens einer prävalenten vertebrealen Fraktur, ergab eine signifikante Oberschenkelhalsfraktur-Risikominderung (RR 0,49; p = 0,047) [18, 19]. Bei einer anderen Subgruppenanalyse mit Auswahl aller Frauen mit einer erniedrigten Knochendichte am Schenkelhals kleiner gleich -2,5 T-Score ließ sich ebenfalls ein signifikanter Effekt nachweisen (RR 0,44; p = 0,04) [17]. Trotz der fehlenden primären Endpunktstudie wird in den aktuellen Leitlinien ein Oberschenkelhalsfraktur-senkender Effekt für Alendronsäure anerkannt (**Tab. 2**). Es wird unterstellt, dass bei einer entsprechend geplanten Studie mit Einschluss von Patienten mit deutlich erhöhtem Oberschenkelhalsfrakturrisiko auch primär dieser Endpunkt erreicht worden wäre.

Tab.2. Frakturrisikoreduktion unter verschiedenen Osteoporose-Therapien (adaptiert nach DVO-Leitlinien 2006)

	Wirbelkörperfraktur: Risikosenkung nach	Peripheres Frakturrisiko: Senkung nach	Oberschenkelhalsfraktur: Risikosenkung	Wirbelkörperfraktur: anhaltende Risikosenkung ≥ 3 Jahre
Risedronsäure	6 Monate	6 Monate	Ja	7 Jahre
Alendronsäure	1 Jahr	2 Jahre	Ja	4 Jahre
Ibandronsäure	2 Jahre	-	-	3 Jahre
Raloxifen	1 Jahr	-	-	4 Jahre
Teriparatid	19 Monate	21 Monate	-	-
Strontiumranelat	1 Jahr	3 Jahre	Ja	5 Jahre

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Datenlage zu Strontiumranelat

Die TROPOS-Studie hatte das primäre Ziel, die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf nicht-vertebrale Frakturen nachzuweisen. Es wurden 5 091 Frauen eingeschlossen mit einer Knochendichte am Oberschenkelhals von $< 0,600 \text{ g/cm}^2$, die entweder älter als 74 Jahre oder älter als 70 mit einem Zusatzrisikofaktor waren [20].

Die Reduktion des Risikos für Schenkelhalsfrakturen unter der Gabe von Strontiumranelat betrug für die Gesamtpopulation der TROPOS-Studie 15% und war damit nicht signifikant ($p = 0,333$). Für eine Subgruppe von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und mit adäquatem Strontiumspiegel im Blut betrug die Risikoreduktion jedoch 41% ($p = 0,025$) [20] und für eine andere Analyse mit Einbeziehung lediglich der postmenopausalen Frauen älter 74 Jahre mit Schenkelhals-BMD $< -3,0$ ($n = 1 977$) ergab sich eine 36%ige Risikoreduktion ($p = 0,046$) [21].

Für eine weitere Subgruppe von über 80-jährigen ($n = 1 488$) konnte eine generelle Senkung nicht-vertebraler Frakturen nach drei Jahren Strontiumranelat belegt werden mit einer Risikominderung um 31% ($p = 0,011$) [21]. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind in **Tabelle 2** entsprechend dokumentiert.

Datenlage zu Risedronsäure

In der gemeinsamen Auswertung der beiden Wirbelfrakturstudien mit Risedronsäure fand sich neben einem schnellen und signifikanten Effekt auf Wirbelfrakturen auch bereits ein signifikanter Effekt auf nicht-vertebrale Frakturen (**Abb. 2**). Dieser Effekt war bereits nach sechs Monaten nachweisbar und nach zwölf Monaten waren in der Risedronsäure-Gruppe 74% weniger Frakturen aufgetreten ($p = 0,001$). In diese retrospektive Analyse waren 1 172 Frauen mit einer LWS-Knochendichte von $< -2,5$ T-Score einbezogen worden, wobei als klinisch relevante non-vertebrale Frakturen Schenkelhals-, Radius-, Becken-, Clavicula-, Humerus- und Beinfrakturen gewertet wurden [22].

Mit Risedronsäure wurde als bisher einzigem Bisphosphonat eine eigene, umfangreiche Studie zur Prüfung der Wirksamkeit zur Vermeidung von Oberschenkelhalsfrakturen durchgeführt [23]. Die Studie umfasste zwei Arme mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien. In den einen Arm wurden Patientinnen aufgrund von Osteoporose-Kriterien aufgenommen, das heißt mit niedrigen Knochendichtewerten am Schenkelhals ($< -3,0$ T-Score) und prävalenten Frakturen. Im zweiten Therapiearm genügte hohes Lebensalter (> 80 Jahre) und Sturzrisikofaktoren [23]. Interessanterweise fand sich nur im ersten Studienarm bei den osteoporotischen Patientinnen ein signifikanter Effekt auf Oberschenkelhalsfrakturen. **Abbildung 3** zeigt die Ergebnisse der Subgruppe mit dem höchsten Oberschenkelhalsfrakturrisiko: 1 703 Patientinnen mit der genannten niedrigen Knochendichte am Schenkelhals und bei allen eine oder mehrere prävalente vertebrale Frakturen. Insgesamt wurden bei 47 Patientinnen Oberschenkelhalsfrakturen beobachtet. In **Abbildung 3** ist erkennbar, dass sich die Schere nach 12 Monaten öffnet und dass nach 36 Monaten das relative Risiko in der Risedronsäure-Gruppe 0,40 beträgt,

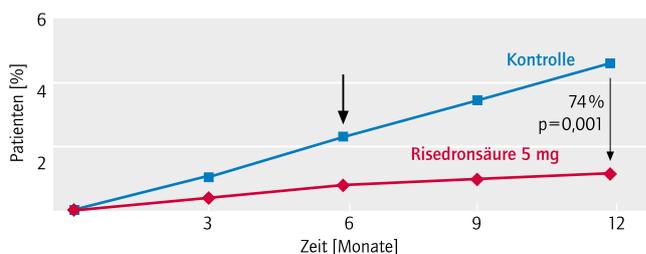


Abb. 2. Risedronsäure: Senkung non-vertebraler Frakturen nach 6 Monaten (Analyse aus Daten der beiden VERT-Studien) [nach 23]

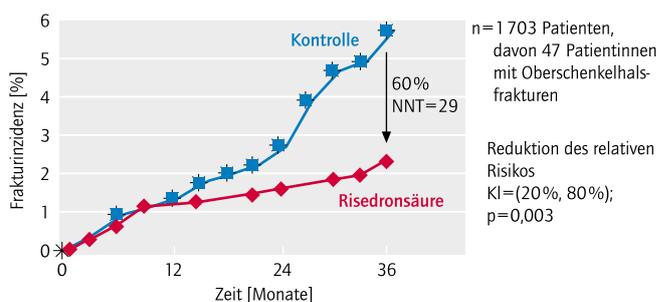


Abb. 3. Risedronsäure: Nachgewiesene Reduktion von Schenkelhalsfrakturen bei Patienten der HIP-Studie mit Osteoporose und prävalenten Wirbelkörperfrakturen

das heißt, eine 60%ige, hochsignifikante Risikoreduktion erreicht wurde ($p = 0,003$) [23].

Neue Daten zu Risedronsäure

Aufgrund der einleitend dargestellten erheblichen Morbidität und den Kosten, die durch nicht-vertebrale und speziell proximale Femurfrakturen hervorgerufen werden, muss es ein wichtiges gesundheitspolitisches Ziel sein, diesen Frakturen speziell in Hochrisikogruppen vorzubeugen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass Schlaganfallpatienten im Vergleich zu gleich alten Kontrollen ein 2- bis 4fach höheres Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen aufweisen [24]. Als Ursachen für dieses erhöhte Risiko sind die durch Immobilisation induzierte, erhöhte Knochenresorption, sehr häufiger Vitamin-D-Mangel und gesteigertes Sturzrisiko anzusehen [25]. Entsprechend finden sich stärker erniedrigte Knochendichtewerte an der gelähmten Seite, die mit dem Ausmaß der Paralyse korrelieren [26]. Mehr als 80% der Frakturen treten auf der hemiplegischen Seite auf [27].

Im Jahre 2005 wurden drei interessante Studien aus der Arbeitsgruppe von Yoshihiro Sato veröffentlicht, die bei speziellen Risikogruppen die mögliche Oberschenkelhalsfraktur senkende Effizienz von Risedronsäure prospektiv prüften [26, 28, 29]. Untersucht wurden in drei getrennten Studien:

1. Frauen mit Hemiplegie nach zerebralem Insult [26]
2. Männer mit Hemiplegie nach zerebralem Insult [28] und
3. Frauen mit Alzheimer Erkrankung [29].

Da in Japan Risedronsäure lediglich in einer Dosierung von 2,5 mg pro Tag zugelassen ist, wurde diese Dosis in allen drei Untersuchungen angewendet. Zu erwähnen ist dabei, dass die Hälfte der Patienten der HIP-Studie mit einer Tagesdosis von 2,5 mg therapiert wurde (3 104 Patienten erhielten Risedronsäure 5,0 mg; 3 093 Patienten Risedronsäure 2,5 mg) [23]. Damit liegen insgesamt für Risedronsäure vier Studien mit primärem Endpunkt Oberschenkelhalsfraktur vor.

Tab. 3. Randomisierte plazebokontrollierte Studien mit Risedronsäure zur Untersuchung der Effektivität in der Reduktion des Oberschenkelhalsfraktur-Risikos

Studie	Risiko-Population	n	Risedronsäure [mg/d]	Ca ²⁺ /Vit.-D-Supplement	Oberschenkelhalsfraktur Relative Risikominderung
HIP [24]	BMD FN* < -3,0	1703	2,5/5,0	+	60% nach 3 Jahren
Sato [27]	Zerebraler Insult (f)	374	2,5	-	86% nach 1 Jahr
Sato [29]	Zerebraler Insult (m)	280	2,5	-	81% nach 18 Monaten
Sato [30]	Alzheimer (f)	500	2,5	+	74% nach 18 Monaten

*BMD FN=Knochendichte Oberschenkelhals

Die erste Studie von Y. Sato und Mitarbeitern umfasste 374 Frauen mit Schlaganfall, die ab dem dritten Tag nach dem Insult entweder Risedronsäure oder Plazebo erhielten. Eine zusätzliche Basistherapie mit Calciumsalzen/Vitamin D erfolgte offenbar nicht [26]. Primärer Studienendpunkt war ein möglicher Unterschied in der Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der metakarpalen Knochendichte sowie die der Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin. Nach einem Jahr Intervention waren in der Plazebo-Gruppe bei 7 von 173 Patienten Oberschenkelhalsbrüche aufgetreten, bei Therapie mit Risedronsäure nur in einem von 172 Fällen. Dies ergab eine signifikante Minderung des relativen Risikos um 86% (p = 0,036) [26].

In die zweite Studie aus der Arbeitsgruppe von Sato wurden 280 Männer älter als 65 Jahre einbezogen, die nach einem zerebralen Insult innerhalb der letzten drei Monate eine Hemiplegie aufwiesen. Sie wurden nach dem gleichen Design in zwei Gruppen prospektiv über 18 Monate mit Plazebo oder 2,5 mg Risedronat täglich therapiert [28]. In der Plazebo-Gruppe traten zehn Oberschenkelhalsfrakturen pro 140 Patienten, in der Verumgruppe zwei pro 140 Patienten auf. Dies entspricht einem relativem Risiko für die Risedronsäure-Gruppe von RR = 0,19 und einer hochsignifikanten relativen Reduktion von Oberschenkelhalsfrakturen um 81%. Das relative Risiko für alle non-vertebralen Frakturen wurde in dieser Studie ebenfalls signifikant um 73% reduziert [28].

Alzheimer-Patienten haben ein erhöhtes Frakturrisiko, insbesondere am proximalen Femur. In einer diesbezüglichen Studie betrug die jährliche Frakturinzidenz bei Alzheimer-Patienten 6,9%, bei Kontrollen 1,9% (31%), das heißt, das Risiko ist 3,6fach erhöht. Die japanische Arbeitsgruppe von Sato führte zu diesem Thema eine Studie an 500 älteren Frauen mit Alzheimer-Krankheit (70 Jahre oder älter) durch [29]. Wie in den beiden Insultstudien erhielten die Patienten nach Randomisierung zur Hälfte Risedronsäure 2,5 mg/Tag oder Plazebo. Daneben bekamen in dieser Studie alle Patienten eine Supplementation mit 1 000 I.E. Vitamin D₂ und 1 200 mg Calciumsalz pro Tag. Nach 18 Monaten waren in der Risedronsäure plus Ca²⁺/Vitamin-D-Gruppe relativ 74% weniger Oberschenkelhalsfrakturen aufgetreten als bei den Patienten mit Plazebo plus Ca²⁺/Vitamin D (p < 0,001).

Diskussion

Insbesondere bei älteren Osteoporose-Patienten oder bei Patienten mit erhöhtem Risiko für nicht-vertebrale Frakturen ist bei der Therapieplanung die Wirksamkeit der

zur Wahl stehenden Medikamente auf diese Frakturen zu berücksichtigen. Unter den in den Osteoporose-Leitlinien bezüglich der vertebrealen Frakturinzidenz-Senkung A-klassifizierten Substanzen [16] wird Raloxifen, Teriparatid und Ibandronsäure bislang kein gesicherter Effekt auf die Oberschenkelhalsfrakturen bescheinigt. Die Empfehlung, Alendronsäure, Risedronsäure und Strontiumranelat für Oberschenkelhalsfrakturen (Tab. 2) einzusetzen, basiert auf einer unterschiedlichen Qualität der jeweiligen Datenlage. **Tabelle 3** fasst die wichtigsten Fakten der vier randomisiert Plazebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Risedronsäure auf das Oberschenkelhalsfrakturrisiko zusammen. In der größten Einzelstudie, der HIP-Studie, ließ sich bei Patienten mit eindeutigen Osteoporose-Kriterien (Knochendichte am Oberschenkelhals < -3,0 T-Score) eine hochsignifikante Risikominderung von relativ 60% nach drei Jahren nachweisen [23]. Überraschend ist, dass bei den anderen drei Studien aus Japan bereits nach 12 bis 18 Monaten signifikante Effekte trotz kleinerer Fallzahlen nachweisbar wurden. Dies kann am ehesten so erklärt werden, dass die Autoren offenbar mit der Auswahl der Vorerkrankungen Patienten mit erheblich erhöhtem Oberschenkelhalsfrakturrisiko rekrutiert haben.

Insgesamt umfassen diese vier Studien 2 857 Patienten. Risedronsäure ist somit das erste der oral applizierten Bisphosphonate mit mehreren unabhängigen Studien mit dem primären Endpunkt „Oberschenkelhalsfraktur“, wobei alle vier auch für sich alleingegen konsistent einen signifikanten Effekt auf das Oberschenkelhalsfrakturrisiko ergaben. Oft wird in diesem Kontext gerade bei den Bisphosphonaten ein Klasseneffekt unterstellt. Neuere Daten weisen jedoch eher auf das Gegenteil. Die modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonate Alendronsäure, Ibandronsäure und Risedronsäure unterscheiden sich nach neuen Untersuchungen erheblich in der Affinität zum Knochengewebe (bzw. Apatit), das heißt in Bindungsstärke und -dauer. Sie unterscheiden sich aber auch erheblich in der Hemmung der Farnesyl-Diphosphatsynthetase, dem Schlüsselenzym bei der Hemmung und Apoptose der Osteoklasten. Die wissenschaftlich wichtige Frage, ob diese oder noch andere pharmakokinetische und molekularbiologische Unterschiede mit den klinisch beobachteten Unterschieden bei der Stärke der Risikominderung unterschiedlicher osteoporotischer Frakturtypen in Einklang gebracht werden kann, wird zur Zeit intensiv untersucht. Vielleicht lassen sich ebenso die klinisch auffälligen Unterschiede in der Geschwindigkeit der Frakturrisikominderung erklären. In **Tabelle 2** fällt auf, dass Risedronsäure mit jeweils ½ Jahr bei der Risikominderung von vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen am schnellsten wirkt.

In einer viel beachteten Analyse über die Wirkung verschiedener Osteoporose-Therapien auf nicht-vertebrale Frakturen kommen die Autoren ebenfalls zu der Auffassung, dass die einzelnen Therapeutika in ihrer Wirksamkeit deutlich differieren und nach der jeweils individuellen Datenlage beurteilt werden sollten [31]. Eine verlässliche Sicherheit bei der Beurteilung, ob eine Substanz nicht-vertebrale Frakturen effektiv reduziert, kann danach nur aus der Analyse der ITT-Population von randomisierten Studien von mindestens drei Jahren Dauer gezogen werden. Das Vorhandensein von Daten im Sinne einer sicheren Langzeit-Fraktur-Wirksamkeit aus einer randomisierten kontrollierten Studie liefert auch nach den Leitlinien der FDA die robusteste Basis für die richtige Einstufung eines Osteoporose-Medikaments und ist damit langfristig für verordnenden Arzt und behandelten Patienten von größtem Nutzen [32].

What treatment reduces the risk of hip fractures? Important criterion for the selection of an antiresorptive medication in osteoporosis

Non-vertebral fractures play an important role in the morbidity of osteoporosis. Among these hip fractures affect most severely future life. 20% of hip fracture patients will not survive one year after the event, 30 to 40% are not able to walk after one year without support.

There is no scientific evidence for a „class effect“ of bisphosphonates, i. e. that all substances could reach the same fracture reduction level when adequately dosed. Although not directly comparable the phase-III-trials of the approved bisphosphonates show obvious differences in therapeutic results and relevant distinctions in the respective potencies in the mode of action have been recently demonstrated. A fracture-risk-reduction potency can not be proven without robust clinical phase-III data based on the ITT-population.

Among the substances quoted in the recent German Osteoporosis Guidelines (DVO 2006) able to significantly reduce vertebral fracture events only alendronate, risedronate and strontiumranelate are mentioned as additionally qualified to reduce the risk of hip fractures. Study results from raloxifen, teriparatide and ibandronate were not accepted as sufficient for this qualification. Interestingly to date only for the pyridinyl-bisphosphonate risedronate a very robust database is available comprising four independent studies with the primary endpoint hip fracture and significant effects in each individual trial.

Keywords: Hip fracture, bisphosphonates, quality of trials

Literatur

- Ringe JD. Osteoporose Dialog: 100 Fragen – 100 Antworten. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
- EMA 2001. Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women. CPMP/EWP/552/95 rev.1:1–8.
- FDA 1994. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolic and Endocrine Products: Food and Drug Administration.
- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, et al. (EPOS Group). Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Mineral Res* 2002;17:716–24.
- Statistisches Bundesamt; Fachserie 12, Reihe 6.2.1, 2002.
- Pfeifer M, Wittenberg R, Würtz R, Minne HW. Schenkelhalsfrakturen in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 2001;98:1751–7.
- Stöckle U, Lucke M, Haas NP. Der Oberschenkelhalsbruch. *Dtsch Arztebl* 2005;102:2894–2902.
- Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie e.V. Weißbuch Osteoporose, Berlin 2004.
- Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;6:611–7.
- Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century. *Am J Med* 1997;103:20S–6S.
- Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S. The economic cost of hip fractures among elderly women. *J Bone Joint Surg* 2001;83:493–500.
- Ankjaer-Jensen A, Johnell O. Prevention of osteoporosis: Cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. *Osteoporos Int* 1996;6:265–75.
- Roche JW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *Brit Med J* 2005;331:1374–6.
- Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004;15:87–94.
- Ringe JD. Osteoporose des alten Menschen: Prävention und Therapie. *J Mineralstoffwechsel* 2001;8:7–11.
- DVO-Leitlinien 2006 (<http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/index.php>).
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *J Am Med Ass* 1998;280:2077–82.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–24.
- Reginster JY, Rizzoli R, Balogh A, Badurski J, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic postmenopausal women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;13: S14 (Abstract # O14).
- Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, Ortolani S, et al. Patients at high risk of hip fracture benefit from treatment with strontium ranelate. *Calcif Tissue Int* 2004;74:S83 (Abstract # P152).
- Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129–35.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Ramneemark A, Nyberg L, Borsse'n B, Olsson T, et al. Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92–5.
- Ringe JD (Hrsg.). Calcium plus Vitamin D – Schlüsselrolle in der Osteoporosebehandlung. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003.
- Sato Y, Iwamoto J, Tomohiro K, Satoh K. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005;64:811–6.
- Chiu KY, Pun WK, Luk KD, Chow SP. A prospective study on hip fractures in patients with previous cerebrovascular accidents. *Injury* 1992;23:297–9.
- Sato Y, Iwamoto J, Tomohiro K, Satoh K. Risedronate sodium for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:1743–8.
- Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 2005;165:1737–42.
- Buchner DM, Larson EB. Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. *J Am Med Ass* 1987;257:1492–5.
- Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatment on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005;16:1291–8.
- Colman EG. The Food and Drug Administration's Osteoporosis Guidance Document: past, present, and future. *J Bone Miner Res* 2003;18:1125–8.

Medikationsfehler durch Abkürzungen?

Bei der medizinischen Versorgung sind Fehler in der medikamentösen Therapie ein bedeutender Risikofaktor für die Sicherheit der Patienten. Die Fehlerquellen sind hierbei nicht erst im letzten Schritt der Arzneimitteltherapie, das heißt beispielsweise in der falschen Anwendung eines Arzneimittels durch den Patienten, zu suchen. Bereits bei der Verschreibung von Arzneimitteln können Fehler auftreten. So gibt es fehlerträchtige Abkürzungen, die bei der schriftlichen Verordnung nach Möglichkeit vermieden werden sollten.

Medikationsfehler sind einen wichtiger Risikofaktor in der Patientenversorgung. In den USA beispielsweise sterben mehr als 7000 Patienten jährlich aufgrund von Medikationsfehlern. Eine wichtige Fehlerquelle liegt hierbei in dem Schritt von der Verschreibung eines Arzneimittels hin zur Anwendung am oder durch den Patienten: In der Verordnung verwendete Abkürzungen können unklar sein und so zu weitreichenden Konsequenzen für die Therapie und letztendlich die Sicherheit des Patienten führen. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA und das Institute for Safe Medication Practices (ISMP; <http://www.ismp.org/default.asp>) haben daher im Rahmen einer Kampagne zur Elimination dieser Fehlerquelle Abkürzungen, die als häufig irreführend und im Zusammenhang mit Medikationsfehlern dem ISMP berichtet wurden, in einer Liste zusammengestellt, die im Internet abrufbar ist: <http://www.ismp.org/Tools/errorproneabbreviations.pdf>. Einige dieser Abkürzungen sollten nach Bewertung durch die Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) nicht verwendet werden (Tab. 1). Eine unmittelbare Übertragung dieser unklaren Abkürzungen und damit der Fehlerquellen aus dem Englischen ins Deutsche ist

nicht immer möglich oder nachvollziehbar, dennoch ist es sinnvoll, unser Bewusstsein auf diese Fehlerquelle zu lenken und dafür zu sensibilisieren, um auch in Deutschland das Risiko für Medikationsfehler zu reduzieren und die Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu steigern.

Quelle
Health Agencies update. Medication errors. JAMA 2006;296:384.

Quelle

Health Agencies update. Medication errors. JAMA 2006;296:384.

am

Tab. 1. Unklare Abkürzungen, die zu Medikationsfehlern führen können und daher nicht verwendet werden sollten (bezieht sich auf handschriftliche Anordnungen, Einträge, Notizen und Vermerke) [nach http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/2329F8F5-6EC5-4E21-B932-54B2B7D53F00/0/06_dnu_list.pdf]

Unklare Abkürzungen (nicht zu verwenden)	Mögliches Problem, Missverständnis	Empfehlung (alternative Schreibweise)
U (Abkürzung für: unit)	Fälschlicherweise als Zahl „0“ oder „4“ gelesen, was beispielsweise zu einer Überdosierung um den Faktor 10 und mehr führen kann; oder missdeutet als Volumenangabe „cc“ (= 1 ml)	Unit oder Einheit
IU (Abkürzung für: International Unit)	Missdeutet als IV (als Abkürzung für: intravenös) oder die Zahl „10“	International Unit oder Internationale Einheit
Q. D., QD, q. d. oder qd (Abkürzung für: täglich; lateinisch: quaque die) Q. O. D., QOD, q. o. d. oder qod (Abkürzung für: jeden zweiten Tag; „quaque other [altera] die“)	Verwechslung beider Abkürzungen miteinander; beide, insbesondere aber „q. d.“, könnten weiterhin fälschlicherweise als z. B. „q. i. d.“ verstanden werden (= quater in die), was zu einer Überdosierung führen würde	Täglich oder jeden zweiten Tag
Dosisangaben in Dezimal-Schreibweise: Ziffer „0“ vor und nach dem Punkt (bzw. Komma): z. B. „1.0 mg“ oder insbesondere bei Auslassen der „0“ vor dem Punkt (bzw. Komma) „.5 mg“	Punkt (bzw. Komma) können übersehen werden, so dass eine Überdosierung die Folge ist, im gewählten Beispiel würden 10 mg und 5 mg gelesen werden	Bei ganzen Zahlen sollte die „0“ als Nachkommastelle weggelassen werden (Ausnahme: Verwendung als Ausdruck von Genauigkeit z. B. bei analytischen Ergebnissen); zu schreiben ist sie aber unbedingt vor dem Punkt (bzw. Komma) bei Angabe von Dezimalzahlen
MS MSO ₄ und MgSO ₄	Kann für Morphinsulfat oder Magnesiumsulfat stehen Verwechslung untereinander	Morphinsulfat oder Magnesiumsulfat

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Früherer Einsatz von Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetikern?

Ergebnisse der ADOPT-Studie

Bei Patienten mit zuvor unbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 war bei Gabe von Rosiglitazon die Zeit bis zum Therapieversagen im Vergleich zu Metformin oder Glibenclamid deutlich verzögert: Nach 5 Jahren betrug die kumulative Inzidenz des Therapieversagens 15 %, bei Gabe von Metformin oder Glibenclamid waren es 21 % und 34 %. Die Ergebnisse der ADOPT-Studie wurden im Dezember 2006 beim 19. Kongress der International Diabetes Federation (IDF) in Kapstadt vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine veröffentlicht. GlaxoSmithKline lud aus diesem Anlass zu einem Pressegespräch nach Frankfurt ein.

Hintergrund

Die besondere Gefährdung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht zuletzt durch eine Schädigung der Gefäße rückt zusehends mehr ins Bewusstsein. Hierzu tragen auch Zahlen und Vergleiche bei, die beispielsweise die teilweise geringere Lebenserwartung von Typ-2-Diabetikern gegenüber Patienten mit bestimmten Krebserkrankungen zeigen. Das Risiko für vaskuläre Ereignisse der Betroffenen ist aber bereits erhöht, bevor die Erkrankung manifest wird. Die Prävention der Manifestation und des Fortschreitens der manifesten Erkrankung gewinnt an Bedeutung. Nicht oft genug kann in diesem Zusammenhang auf die Rolle der Lebensführung hingewiesen werden. Erst an zweiter Stelle sollte eine medikamentöse Behandlung ins Auge gefasst werden, wobei ein umfassend kausaler Behandlungsansatz bislang fehlt. Das Ziel großer Studien ist es daher, zu ermitteln, welche oralen Antidiabetika einen besonders günstigen Effekt auf die Manifestation und das Fortschreiten dieser Entgleisung des Blutzuckerstoffwechsels haben. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz durch die Gabe des Thiazolidindions Rosiglitazon reduziert werden kann (DREAM=Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone

medication). Was aber kann bei manifester Erkrankung gegen das weitere Fortschreiten unternommen werden? Wie kann dem in der UKPDS gezeigten zunehmenden Beta-Zellversagen und der ständigen Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle selbst unter antidiabetischer Therapie entgegen gewirkt werden? Auf den Nutzen der Lebensstiländerung sei erneut hingewiesen. Sie beeinflusst die Insulin-Resistenz positiv, hat aber wenig Einfluss auf die Insulin-Sekretionsstörung. Wünschenswert wären daher therapeutische Maßnahmen, die zu einem Erhalt und/oder einer Wiederherstellung der Beta-Zellfunktion/Beta-Zellmasse führen. Aus der Gruppe der derzeit für die Behandlung des

Diabetes mellitus Typ 2 zugelassenen Wirkstoffe führen möglicherweise die Thiazolidindione zu einer Verbesserung der Beta-Zellfunktion, zusätzlich zu der beschriebenen Wirkung auf die Insulin-Resistenz durch die Stimulation des Subtyps gamma des Peroxisomal Proliferator Activated Receptors (PPAR-γ).

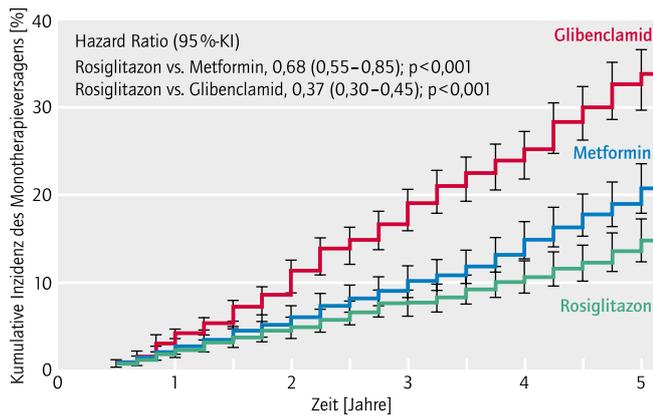
ADOPT-Studie: Studiendesign

In einer multizentrisch, randomisiert und doppelblind durchgeführten Parallelgruppenstudie wurde die Wirksamkeit des Thiazolidindions Rosiglitazon (Avandia®) in der Langzeitblutzuckerkontrolle im Vergleich zu der einer Monotherapie mit Metformin oder Glibenclamid untersucht (ADOPT=A diabetes outcome progression trial). Eingeschlossen wurden über 4300 Patienten (Tab. 1), bei denen vor maximal 3 Jahren Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde, die aber bislang keine antidiabetische Behandlung erhalten hatten. Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der alle Patienten Placebo erhielten, wurden sie mit einer der folgenden Studienmedikationen weiterbehandelt:

Tab. 1. Charakteristika der Patienten (ADOPT, Ausgangssituation) [nach Kahn SE, et al. 2006]

	Rosiglitazon (n=1 456)	Metformin (n=1 454)	Glibenclamid (n=1 441)
Alter [Jahre]*	56,3±10,0	57,9±9,9	56,4±10,2
Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 [n]			
< 1 Jahr	650 (44,6%)	673 (46,3%)	637 (44,2%)
1-2 Jahre	759 (52,1%)	724 (49,8%)	751 (52,1%)
> 2 Jahre	47 (3,2%)	57 (3,9%)	53 (3,7%)
Body-Mass-Index [kg/m ²]*	32,2±6,7	32,1±6,1	32,2±6,3
Taille-Hüft-Quotient*	0,95±0,09	0,95±0,10	0,94±0,09
Nüchternblutzuckerspiegel [mg/dl]*	151,5±25,8	151,3±25,6	152,4±27,3
HbA _{1c} -Wert [%]*	7,36±0,93	7,36±0,93	7,35±0,92
Antihypertensiva [n]	744 (51,1%)	737 (50,7%)	753 (52,3%)
Lipidsenker [n]	378 (26,0%)	377 (25,9%)	370 (25,7%)

* Mittelwert±Standardabweichung



Patienten mit Risiko [n]						
Rosiglitazon	1 393	1 207	1 078	957	844	324
Metformin	1 397	1 205	1 076	950	818	311
Glibenclamid	1 337	1 114	958	781	617	218

- Rosiglitazon in einer Anfangsdosis von 4 mg/d (n=1 441)
- Metformin in einer Anfangsdosis von 500 mg/d (n=1 454)
- Glibenclamid in einer Anfangsdosis von 2,5 mg/d (n=1 456)

Die Dosierung der drei oralen Antidiabetika konnte jeweils bis zur maximal zugelassenen Tagesdosis gesteigert werden (Rosiglitazon=2-mal 4 mg/d; Metformin=2-mal 1 g/d; Glibenclamid=2-mal 7,5 mg/d); dies war erforderlich, wenn der Nüchternblutzuckerspiegel bei ≥ 140 mg/dl lag. Dosisreduktionen waren möglich, wenn unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie) auftraten.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Versagen der Monotherapie mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid, definiert als ein Nüchternblutzuckerwert > 180 mg/dl bei wiederholter Testung nach mindestens 6 Wochen Therapie in jeweils maximal tolerierter Dosis. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Anstieg des Nüchternblutzuckerspiegels auf > 140 mg/dl bei wiederholter Testung nach mindestens 6 Wochen Therapie in jeweils maximal tolerierter Dosierung, der HbA_{1c}-Wert, die Insulin-Sensitivität und die Beta-Zellfunktion (HOMA=Homeostasis model assessment) sowie das Körpergewicht. Die

Tab. 2. Unerwünschte Ereignisse [n] und Begleittherapie mit Diuretika und Lipidsenkern (ADOPT; Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Frühphase) [nach Kahn SE, et al. 2006]

	Rosiglitazon (n=1 456)		Metformin (n=1 454)		Glibenclamid (n=1 441)	
	Schwere	Alle	Schwere	Alle	Schwere	Alle
Insgesamt	346	1 338	331	1 341	308	1 321
Kardiovaskuläre Ereignisse	49	62	46	58	26*	41
Herzinsuffizienz	12	22	12	19	3**	9**
Gastrointestinale Ereignisse	8	335	7 [§]	557 [§]	3	316
Hypoglykämie	1	142	1	168	8 [§]	557 [§]
Gewichtszunahme	3	100	0	18 [§]	0	47 [§]
Ödeme	2	205	0	104 [§]	2	123 [§]
Einsatz von Schleifendiuretika		214 [§]		162 [§]		160 [§]
Einsatz von Lipidsenkern		803		708 [§]		651 [§]
CSE-Hemmer		750		632 [§]		579 [§]

^a Mittelwert (95%-Konfidenzintervall); * $p \leq 0,05$ vs. Rosiglitazon; [§] $p \leq 0,01$ vs. Rosiglitazon; + Vom Kardiologen bestätigte Herzinsuffizienz (schwere UE): 9 in der Rosiglitazon-, 8 in der Metformin- und 4 in der Glibenclamid-Gruppe ($p=0,26$ für den Vergleich von Glibenclamid und Rosiglitazon)

Patienten wurden über einen Zeitraum von im Median 4 Jahren behandelt.

Ergebnisse

Die Studie wurde von 63% der Patienten in der Rosiglitazon-Gruppe sowie 62% und 56% der Patienten in der Metformin- bzw. Glibenclamid-Gruppe abgeschlossen. Häufigster Grund für den Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse, wobei dieser Grund in der Glibenclamid-Gruppe signifikant häufiger als in der Rosiglitazon-Gruppe war.

In der Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass nach 5 Jahren Therapie mit Rosiglitazon die Therapieversagensrate signifikant geringer war als bei der Therapie mit Metformin oder Glibenclamid (Abb. 1): Im Vergleich zur Therapie mit Metformin ergab sich eine Risikoreduktion für Therapieversagen von relativ 32% bei der Rosiglitazon-Therapie, im Vergleich zur Gabe von Glibenclamid betrug die Risikoreduktion relativ 63% (jeweils $p < 0,001$). Ein ähnliches Bild zeigte sich im sekundären Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des Nüchternblutzuckerwerts auf > 140 mg/dl. Der HbA_{1c}-Wert sank in den ersten 6 Behandlungsmonaten in allen drei Studienarmen, stieg dann aber langsam wieder, am stärksten in der Glibenclamid-Gruppe (Abb. 2). Die Insulin-Sensitivität stieg in der Rosiglitazon-Gruppe am stärksten (Abb. 2). Die Beta-Zellfunktion nahm in allen drei Studiengruppen ab, am wenigsten jedoch in der Rosiglitazon-Gruppe (Abb. 2).

Bei der Behandlung mit Rosiglitazon nahmen die Patienten über den Zeitraum von 5 Jahren deutlich zu, durchschnittlich um 4,8 kg (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 4,3–5,3). Die Gewichtszunahme war im Vergleich zur Therapie mit Glibenclamid oder Metformin signifikant ($p < 0,001$). Patienten, die mit Glibenclamid behandelt wurden, nahmen im ersten Jahr im Mittel um 1,6 kg zu (95%-KI 1,0–2,2), dann stabilisierte sich das Gewicht auf diesem Niveau, dagegen nahmen die Patienten der Metformin-Gruppe durchschnittlich 2,9 kg ab (95%-KI –3,4– –2,3).

Unerwünschte Ereignisse traten in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf, beim Vergleich einzelner unerwünschter Ereignisse zeigten sich

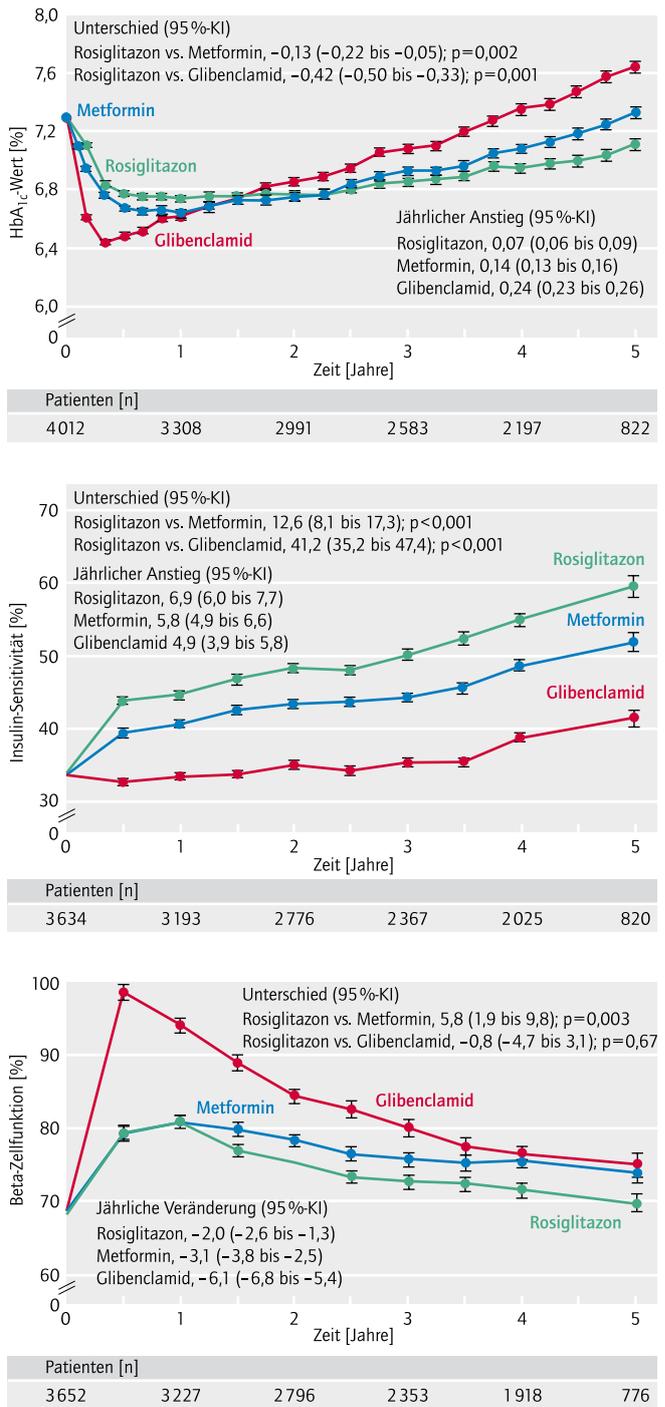
aber deutliche Unterschiede (Tab. 2). In der Rosiglitazon-Gruppe wurden signifikant häufiger Ödeme gesehen und Schleifendiuretika eingesetzt (jeweils $p < 0,001$). Eine vom Kardiologen bestätigte Herzinsuffizienz trat aber bei der Therapie mit dem Thiazolidindion nicht deutlich häufiger auf als bei Gabe der beiden anderen Antidiabetika. Die Therapie mit Metformin führte signifikant häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen als die Gabe von Rosiglitazon. Bei der Therapie mit Glibenclamid traten im Vergleich zur Rosiglitazon-Therapie signifikant häufiger Hypoglykämien auf. Eine Leberwerterhöhung wurde bei der Therapie mit Rosiglitazon nicht beobachtet.

Fazit und Kommentar

Diesen Ergebnissen zufolge kann das Versagen einer ersten antidiabetischen Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch die Wahl des Wirkstoffs beeinflusst werden. Die Gabe von Rosiglitazon scheint empfehlenswert, da nach 5 Jahren signifikant seltener Therapieversagen beobachtet wurde als bei Gabe von Metformin oder Glibenclamid. Die deutlich gesteigerte Insulin-Sensitivität und der verzögerte Verlust der Beta-Zellfunktion unterstützen dies. Sollten deshalb aber Thiazolidindione so früh wie möglich bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt werden? Auch für Metformin ergab sich in dieser Studie eine gute Wirksamkeit.

Zu beachten ist die bei der Rosiglitazon-Therapie beobachtete Gewichtszunahme. Zwar wurden die günstigen metabolischen Effekte trotzdem gezeigt, was möglicherweise mit der günstigeren Fettverteilung, d.h. einem geringeren Taille-Hüft-Quotienten, zu erklären ist. Aber es bleibt doch die Frage offen, inwieweit diese Gewichtszunahme neue Probleme auslöst, weist man doch aus gutem Grund stets auf die Bedeutung der Lebensstilumstellung und Gewichtsreduktion zur Risikosenkung hin. Gibt es Langzeitfolgen? Wie sieht es beispielsweise mit Komplikationen in anderen Bereichen wie orthopädischen Konsequenzen der weiteren Gewichtszunahme bei dem bereits hohem Body-Mass-Index

Abb. 2. Sekundäre Endpunkte ADOPT: Vergleich der Wirksamkeit von Rosiglitazon gegenüber Metformin oder Glibenclamid [nach Kahn SE, et al. 2006] Einfluss auf den HbA_{1c} Wert (oben), Einfluss auf die Insulin-Sensitivität (Mitte), Einfluss auf die Beta-Zellfunktion (unten). Die Messwerte für Insulin-Sensitivität und Beta-Zellfunktion beziehen sich auf Normwerte (Bestimmung mit dem HOMA2 Calculator, www.dtu.ox.ac.uk)



der in die Studie eingeschlossenen Patienten aus? Die in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse waren substanzspezifisch, zum Beispiel gastrointestinale Beschwerden bei Gabe von Metformin und vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien bei Glibenclamid, vermehrtes Auftreten von Ödemen bei den mit Rosiglitazon behandelten Patienten. Hier bei wurde keine gleichzeitig erhöhte Rate an schwerer Herzinsuffizienz festgestellt. Unklar ist das bei mit Rosiglitazon behandelten Frauen

beobachtete vermehrte Auftreten von Frakturen, insbesondere Unterschenkelbrüchen.

Quellen

Prof. Dr. med. Stephan Jacob, Villingen-Schwenningen, Joachim Zdziebło, München, Dr. Andreas Prechtel, München. Pressegespräch „Typ-2-Diabetes: Die Dynamik verstehen – die Progression verzögern“, Frankfurt/Main, 6. Dezember 2006, veranstaltet von GlaxoSmithKline.
Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355:2427–43.

am

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in klinischer Entwicklung

Erbliche Stoffwechselstörungen

Nachfolgend werden zwei viel versprechende neue Ansätze zur Therapie von genetisch bedingten Stoffwechselstörungen vorgestellt, die sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich bereits in Phase II bzw. III der klinischen Prüfung befinden.

Migalastat

Stoffgruppe

Migalastat (AT1001, geplanter Handelsname AmigalTM; Amicus Therapeutics) soll zur Behandlung des Fabry-Syndroms eingesetzt werden (Abb. 1) [1]. Beim Fabry-Syndrom handelt es sich um eine Sphingolipidose: Die Aktivität der lysosomalen Alpha-Galactosidase ist vermindert oder fehlt, es kommt zur Akkumulation von Stoffwechselzwischenprodukten, insbesondere des Sphingolipids Ceramidtrihexosid in den Lysosomen verschiedener Zelltypen und so zur Schädigung verschiedener Organe (insbesondere Nieren, Herz, Nervensystem).

Wirkungsmechanismus

Migalastat ist ein Chaperon: Es bindet selektiv an das fehlerhaft gefaltete Protein/Enzym Alpha-Galactosidase und sorgt für eine korrekte Faltung, Prozessierung und anschließend auch den Transport vom endoplasmatischen Retikulum zum Lysosom. Im Lysosom wird die Bindung zwischen Chaperon und Enzym gelöst, letzteres ist nun funktionsfähig.

Pharmakokinetik

Orale Gabe.

Studien

■ Phase II läuft

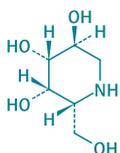


Abb. 1. Migalastat

Besonderheiten, Kurzbewertung

Es handelt sich um einen neuen kausalen Therapieansatz. Bislang konnte in Phase-I-Studien ein signifikanter, dosisproportionaler Anstieg der Enzymaktivität gezeigt werden. Viel versprechend und für die Patienten besonders positiv zu bewerten ist die Möglichkeit zur oralen Applikation. Bis 2001 konnten Patienten mit Fabry-Syndrom lediglich symptomatisch behandelt werden, seit 2001 ist eine Enzym-Ersatztherapie möglich (Infusion des rekombinant hergestellten Enzyms). Migalastat hat in den USA und in Europa Orphan-Drug-Status.

Sapropterin

Stoffgruppe

Sapropterin (geplanter Handelsname PhenoptinTM; Merck Serono außerhalb der USA und Japan, sonst Biomarin Pharmaceuticals) soll zur Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie eingesetzt werden (Abb. 2) [2, 3]. Die Erkrankung beruht auf einer mangelnden Phenylalanin-4-Monooxygenase-Aktivität. Die Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin in der Leber ist stark vermindert bis fast blockiert: Phenylalanin akkumuliert. Nach Transaminierung, Reduktion und weiterem Abbau entstehen neurotoxische Metaboliten, die die Entwicklung des Gehirns beeinträchtigen.

Wirkungsmechanismus

Sapropterin ist die synthetische Form eines wichtigen Kofaktors der Phenylalanin-4-Monooxygenase, nämlich Tetrahydrobiopterin (BH₄). Bei Patienten mit gestörtem Biopterin-Stoffwechsel

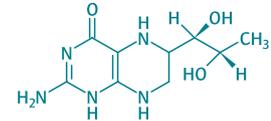


Abb. 2. Sapropterin

scheint so die Phenylalanin-Verstoffwechslung durch die Gabe des Kofaktors gesteigert werden zu können.

Pharmakokinetik

Orale Gabe.

Studien

■ Phase III abgeschlossen (4–12-jährige): alle Endpunkte erreicht

Nebenwirkungen

Insgesamt gut verträglich (leichte bis mittelmäßig ausgeprägte Nebenwirkungen). Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit und Diarrhö berichtet.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Sapropterin könnte für Patienten, die auf BH₄ ansprechen (etwa 30–50% der Patienten), unter anderem die Lebensqualität dadurch verbessern, dass sie einer weniger strengen Diät bedürfen. Die Studienergebnisse zeigten eine signifikant gesteigerte Phenylalanin-Toleranz und normalisierte Blutwerte. Die Substanz hat in den USA und Europa Orphan-Drug-Status. Die Zulassung soll 2007 beantragt werden.

Literatur

1. <http://www.amicustherapeutics.com/pipeline/amigal.asp>
2. <http://www.merckserono.ch/content/company/pipeline.html?highlightLeft=pipeline>
3. <http://www.biomarinpharm.com/pipeline-clinical-phenoptin.shtml>

am

Rheumatoide Arthritis

Neuer Behandlungsansatz mit Chaperonin 10

In einer Phase-II-Studie hat sich Chaperonin 10 (XToll™), ein endogener Regulator des angeborenen Immunsystems, bei rheumatoider Arthritis als potenziell wirksam und gut verträglich erwiesen.

Während die eigentliche krankheitsauslösende Ursache der rheumatoiden Arthritis unbekannt ist, gilt als gesichert, dass bei der Pathogenese verschiedene Immunzellen (z.B. Makrophagen, T- und B-Lymphozyten) in die Synovialmembran der Gelenke einwandern. Zusammen mit Knorpelzellen, Osteoklasten und Synovialfibroblasten sezernieren diese Zellen Zytokine, die eine chronische Entzündung auslösen, wodurch der Gelenkknorpel und der angrenzende Knochen zerstört werden. Das sensible Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin-1 und -6, und antiinflammatorischen Zytokinen, wie transformierendem Wachstumsfaktor beta (TGF- β), Interleukin-4 und -10, ist bei rheumatoider Arthritis zugunsten der proinflammatorischen Zytokine verschoben. Bei der Produktion der Zytokine spielt die Aktivierung Toll-ähnlicher Rezeptoren eine wichtige Rolle. Chaperonin 10, das auch Hitzeschockprotein 10 genannt wird, hemmt die intrazelluläre Signaltransduktion nach Aktivierung Toll-ähnlicher Rezeptoren und verhin-

dert dadurch die Produktion verschiedener Zytokine.

In einer doppelblinden Phase-II-Multicenterstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem Chaperonin 10 (XToll™) 12 Wochen lang bei 23 Patienten, die trotz Behandlung mit langfristig wirksamen Antirheumatika eine mittlere bis hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 5 mg (n=8), 7,5 mg (n=8) oder 10 mg (n=7) Chaperonin 10 zweimal wöchentlich intravenös. Primärer Endpunkt waren Veränderungen im Krankheits-Aktivitäts-Index DAS28 und bei den ACR-Kriterien (Kriterien des American College of Rheumatology). Der DAS28 (Skala von 2–10) wurde von der European League against Rheumatism (EULAR) entwickelt und berücksichtigt 28 Gelenke, wobei Werte über 5,1 eine hohe Krankheitsaktivität kennzeichnen und Werte unter 3,2 eine niedrige Krankheitsaktivität. Bei Werten unter 2,6 spricht man von einer klinischen Remission. Die ACR-Kriterien ermöglichen die Abschätzung der Verbesserung wichtiger

Krankheitsmerkmale, wobei ACR20, ACR50 und ACR70 jeweils eine Verbesserung um 20%, 50% beziehungsweise 70% bezeichnen.

Bis zum Ende der Studie (Tag 84) verbesserten sich die DAS28-Werte in allen drei Gruppen signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (Tab. 1). Bei der Veränderung der ACR-Kriterien gilt vorwiegend der ACR70-Wert als echter Behandlungserfolg, da dieser Wert in Placebo-kontrollierten Studien mit TNF- α -Inhibitoren bei Gabe von Placebo nur sehr selten erreicht wurde. Während in der 5-mg- und 10-mg-Gruppe am Ende der Studie jeweils zwei Patienten ACR70 erreichten, erreichte in der 7,5-mg-Gruppe möglicherweise als Folge der geringen Teilnehmerzahl kein Patient diesen Wert (Tab. 2).

Um die biologische Aktivität von Chaperonin 10 zu ermitteln, wurden den Patienten zu Beginn sowie an den Tagen 28 und 56 Blutproben entnommen und die Zytokin-Konzentration [pg/ml] in vitro bestimmt. Während der Behandlung mit Chaperonin 10 nahm die Produktion proinflammatorischer Zytokine um 30 bis 40% ab.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Verschlimmerung der Krankheitssymptome während (13%) oder nach Beendigung der Studie (30%) sowie Infektionen der oberen Luftwege (17%). Das immunogene Potenzial von Chaperonin 10 scheint gering zu sein, nur bei vier Patienten wurde eine Erhöhung des Antikörper-Titers gegen Chaperonin 10 festgestellt.

In dieser als orientierende Untersuchung konzipierten Studie wurde die potenzielle Wirksamkeit und Sicherheit von Chaperonin 10 gezeigt, so dass eine gute Basis für eine größere, über einen längeren Zeitraum angelegte Placebo-kontrollierte Studie zur Validierung dieser Ergebnisse gelegt ist. Neben der rheumatoiden Arthritis wird Chaperonin 10 auch bei multipler Sklerose und bei Plaquesoriasis untersucht.

Tab. 1. Veränderungen des Krankheits-Aktivitäts-Index DAS28 während der Behandlung mit Chaperonin 10. Angegeben sind Mittelwerte (Standardabweichung) [nach Vanags D, et al. 2006]

	5 mg (n=8)	7,5 mg (n=8)	10 mg (n=7)	p-Wert*
Ausgangswert	6,17 (0,53)	5,99 (1,07)	5,93 (1,10)	
Tag 14	5,64 (0,83)	5,19 (1,28)	4,97 (1,05)	0,4822
Tag 84	4,67 (1,13)	5,03 (1,17)	3,84 (1,34)	0,1819
Absolute Änderung [†]	-1,51 (1,04)	-0,96 (0,99)	-2,09 (1,22)	0,1538
p-Wert [‡]	0,0045	0,0294	0,0039	

*Vergleich der Unterschiede zwischen den Gruppen. [†]Vom Ausgangswert bis Tag 84. [‡]Vergleich des Werts an Tag 84 mit Ausgangswert

Tab. 2. Ansprechraten gemäß ACR-Kriterien am Ende der Studie (Tag 84). Angegeben ist die Anzahl (%; 95% KI) [nach Vanags D, et al. 2006]

	5 mg (n=8)	7,5 mg (n=8)	10 mg (n=7)	p-Wert*
ACR20	3 (38%, 0-63)	4 (50%, 0-75)	6 (86%, 43-100)	0,1538
ACR50	2 (25%, 0-50)	0 (0, 0-8)	4 (57%, 14-86)	0,0422
ACR70	2 (25%, 0-50)	0 (0, 0-38)	2 (29%, 0-57)	0,2704

*Vergleich der Unterschiede zwischen den Gruppen

Quellen

Vanags D, et al. Therapeutic efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2006;368:855-63.

Completion of phase 2a clinical trial in multiple sclerosis, Pressemitteilung von CBio Ltd.vom 21. Juni 2006.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Chronische myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie

Dasatinib – eine neue Option für Imatinib-refraktäre Patienten

Mit dem neuen Tyrosinkinase-Hemmer Dasatinib sind auch nach Versagen einer Imatinib-Therapie bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) noch komplette hämatologische Remissionen möglich. Auch Patienten, die Imatinib nicht tolerieren, profitieren von Dasatinib.

In der Regel ist der orale Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec®) bei chronisch myeloischer Leukämie (CML) und bei Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) Leukämien wirksam, jedoch kann es zu Rezidiven mit Imatinib-resistenten Mutationen der BCR-ABL-Tyrosinkinase, dem Angriffspunkt von Imatinib, kommen. Dasatinib (Sprycel™, Abb. 1) hemmt ebenfalls die BCR-ABL-Tyrosinkinase, ist aber auch wirksam bei Imatinib-Resistenz. Auch mit Dasatinib ist eine orale Therapie möglich.

Studiendesign

Dasatinib wurde bei 84 Patienten untersucht, die Imatinib-refraktär waren (86%) oder die Imatinib nicht vertragen hatten (14%). Davon hatten 40 Personen CML in der chronischen Phase, 11 Personen CML in der akzelerierten Phase, 23 CML in der myeloischen Blastenkrise und 10 hatten eine lymphoide Blastenkrise oder Philadelphia-Chromosom-positiv akute lymphatische Leukämie (Ph+ ALL). Die Patienten bekamen Dasatinib in einer Dosierung von 15 bis 240 mg zweimal täglich.

Ergebnisse

Ein vollständiges hämatologisches Ansprechen wurde bei 37 von 40 Patienten mit CML in der chronischen Phase erzielt. Ein weitgehendes hämatolo-

gisches Ansprechen wurde bei 31 von 44 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase oder mit CML in der Blastenkrise oder bei Patienten mit Ph+ ALL beobachtet (Tab. 1).

Die Remissionen dauerten bei 95% der Patienten in der chronischen Phase über wenigstens 12 Monate an, und bei 82% der Patienten in der akzelerierten Phase über wenigstens 5 Monate. Fast alle Patienten mit lymphoide Blastenkrise oder Ph+ ALL erlitten innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall.

Neutropenien vom Grad 3 oder 4 kamen bei 45% der Patienten in der chronischen Phase und bei 89% in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise

einer CML oder bei Ph+ ALL vor. In dieser Patientengruppe erlitten auch 55% eine Myelosuppression vom Grad 3 oder 4. Bei etwa 60% musste wegen der Myelosuppression die Behandlung unterbrochen werden, konnte aber in der Regel innerhalb von 3 Monaten wieder aufgenommen werden.

Fazit und Ausblick

Dasatinib induziert eine Remission bei Patienten mit CML oder Ph+ ALL, die Imatinib nicht vertragen hatten oder deren Leukämie Imatinib-refraktär war.

In den USA wurde Dasatinib in einem beschleunigten Zulassungsverfahren von der FDA zugelassen. Am 20. November 2006 erfolgte die Zulassung in Europa.

Quellen

Talpaiz M, Shah NP, Katarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531–41.

Sprycel™ Prescribing information.

Bettina Martini,
Memmingen

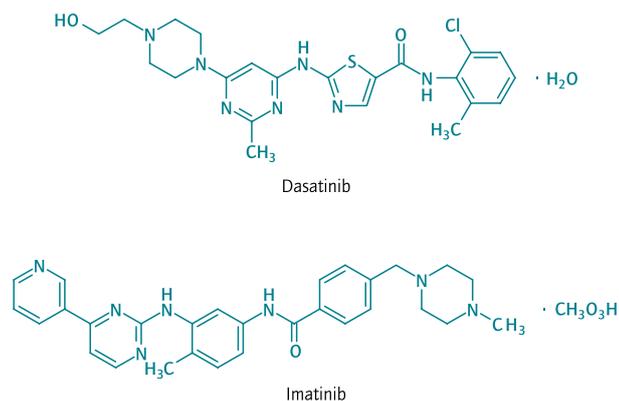


Abb. 1. Dasatinib und Imatinib

Tab. 1. Hämatologisches Ansprechen auf Dasatinib bei Patienten, die Imatinib-refraktär sind oder Imatinib nicht vertragen

	CML, chronische Phase (n=40)	CML, akzelerierte Phase (n=11)	CML, myeloische Blastenkrise (n=23)	CML, lymphoide Blastenkrise oder Ph+ ALL (n=10)	Insgesamt
Ausgeprägtes hämatologisches Ansprechen	37 (92%)	9 (82%)	14 (61%)	8 (80%)	86 (81%)
- Komplett	37 (92%)	5 (45%)	8 (35%)	7 (70%)	57 (68%)
- Leukämie nicht mehr nachweisbar	k.A.	4 (36%)	6 (26%)	1 (10%)	11 (25%)*
Geringes hämatologisches Ansprechen	k.A.	0	4 (17%)	0	4 (9%)*

*Patienten mit CML in der chronischen Phase ausgeschlossen; k.A.=keine Daten erhoben

Forschungsfinanzierung

Medizinische Forschung zunehmend von Industrie finanziert

Seit 1994 hat der Anteil der durch Biotechnologie- und Pharmafirmen finanzierten medizinischen Veröffentlichungen zugenommen. Dies ergab eine Datenbankanalyse der von 1994 bis 2004 am häufigsten zitierten Artikel.

Medizinische Forschung wird durch öffentliche Gelder, durch die pharmazeutische Industrie und über Stiftungen finanziert. Obwohl der Anteil der staatlich finanzierten Forschung

nach wie vor hoch ist, werden immer mehr Studien von Pharmafirmen finanziert. Dies ergab die Auswertung der am häufigsten zitierten medizinischen Veröffentlichungen zwischen

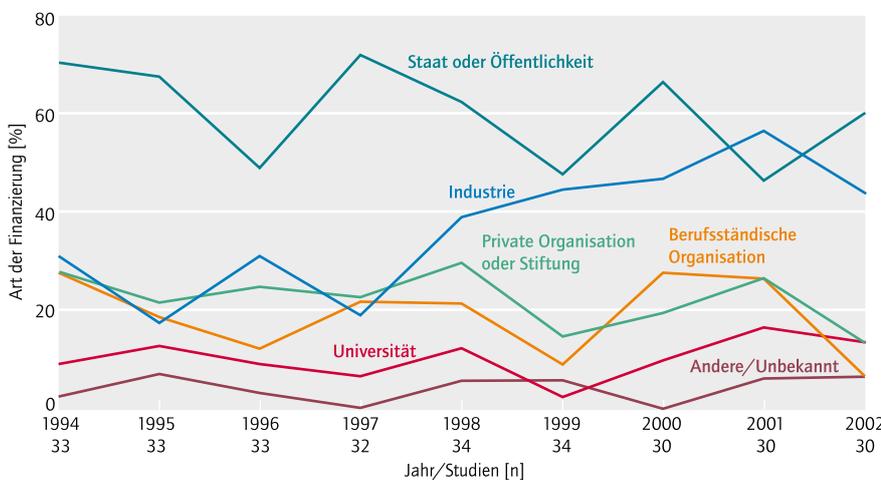


Abb. 1. Anteil der am häufigsten zitierten Artikel von 1994 bis 2004 entsprechend ihrer Finanzierungsquelle; Artikel von 2002 bis 2004 wurden zusammen analysiert, Studien mit verschiedenen Finanzierungsquellen sind in allen relevanten Kategorien aufgeführt [nach Patsopoulos NA, et al. 2006]

1994 und 2004 aus der Datenbank des Institute for Scientific Information (Philadelphia, USA) (Abb. 1).

Die Gründe für diese Zunahme der Finanzierung durch die Pharmaindustrie liegen nicht alleine bei den Unternehmen, die ihre Produkte bewerben wollen, sondern sind auch durch Einschnitte in den staatlichen Forschungsbudgets und die Notwendigkeit, sich um neue Geldgeber zu kümmern, bedingt. Dadurch besteht allerdings die Gefahr, dass Daten, die zur Gewinnung Evidenz-basierter Leitlinien dienen, einseitig dargestellt sind. Häufig liegen beispielsweise mehr Daten über bestimmte, Patent-geschützte Substanzen vor als über ältere Wirkstoffe oder den Einfluss therapeutischer Lebensstilveränderungen. Die öffentliche Forschungsförderung sollte sich daher auf diese „Evidenz-Lücken“ konzentrieren: Neue Wirkstoffe sollten mit günstigen, älteren Substanzen verglichen werden und auch der Einfluss nicht-medikamentöser Maßnahmen sollte erforscht werden.

Quellen

- Patsopoulos NA, et al. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ* 2006;332:1061–63.
- Delaney B. Commentary: Is society losing control of the medical research agenda? *BMJ* 2006;332:1063–64.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Therapiehinweise

Erstbehandlung bei Epilepsie

Monotherapie mit Levetiracetam ist Carbamazepin ebenbürtig

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gemäß der neuen Richtlinie der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde zeigte Levetiracetam eine vergleichbare Wirksamkeit wie verzögert freigesetztes Carbamazepin. Die Studie ist nach den Kriterien der internationalen Liga gegen die Epilepsie (ILAE) als hochwertige (Level 1) Studie einzustufen. Sie wurde bei einem Satellitensymposium der Firma UCB GmbH im Rahmen der 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im September 2006 vorgestellt.

Die Notwendigkeit einer antiepileptischen Dauertherapie sollte stets gründlich erwogen werden. Allerdings gibt es eine Reihe von Faktoren, die für

eine medikamentöse Therapie schon nach dem ersten Anfall sprechen (Tab. 1).

Die Erstbehandlung einer Epilepsie ist eine Monotherapie. Der Wirkstoff wird dabei nach der individuellen Situation ausgewählt, wobei bereits auf eine mögliche spätere Kombinationstherapie Rücksicht genommen werden sollte – so sollten Enzyminduktoren eher gemieden werden. Bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine mittlere Erhaltungsdosis sollte die Dosis zunächst bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze erhöht werden. Bei weiter bestehenden Anfallsrezidiven sollten im Fall einer fokalen Epilepsie

Tab. 1. Faktoren, die für eine Antiepileptika-Therapie schon nach dem ersten Anfall sprechen [nach Steinhoff]

Hohes syndromimmanentes Rezidivrisiko (z. B. Janz-Syndrom)
Gute Behandlungsprognose (z. B. Janz-Syndrom)
Eingeschränkte Möglichkeiten einer therapeutischen Einflussnahme durch angemessene Lebensführung
Anfall mit Bewusstseinsstörung
Pathologischer EEG-Befund
Klassifikationskonkordanter MRT-Befund
Erwachsenenalter
Hohes berufs- oder alltagsbedingtes Risiko bei Rezidivanfall

neben einer Kombinationstherapie auch frühzeitig epilepsiechirurgische Maßnahmen erwogen werden.

Valider Wirksamkeitsnachweis für die Monotherapie?

Gemäß den Kriterien der Internationalen Liga gegen die Epilepsie (ILAE) gilt für die Erstbehandlung erwachsener Epilepsie-Patienten die Wirksamkeit als *gesichert* für Carbamazepin und Phenytoin, als *wahrscheinlich* für Valproinsäure und als *möglich* für Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Topiramamat und Vigabatrin. Für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antiepileptika als Monotherapie wird eine Placebo-Kontrollgruppe in Europa als unethisch angesehen. Die europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA hat deshalb in einer neuen Richtlinie für die Zulassung eines Antiepileptikums zur Monotherapie folgende Anforderungen formuliert:

- Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer Standardtherapie
 - Vergleichssubstanz in optimaler Dosierung
 - Behandlungszeit 1 Jahr
 - Primärer Endpunkt Anfallsfreiheit > 6 Monate (nach Abschluss der Dosistitration); bei Umstellungsstudien alternativ die Retentionszeit
- Unterstützende Ergebnisse aus einer Überlegenheitsstudie sind wünschenswert, aber nicht Voraussetzung.

Levetiracetam im Vergleich zu Carbamazepin

Gemäß dieser Richtlinie wurde nun Levetiracetam (Keppra®) im Vergleich zu retardiertem Carbamazepin (z.B.

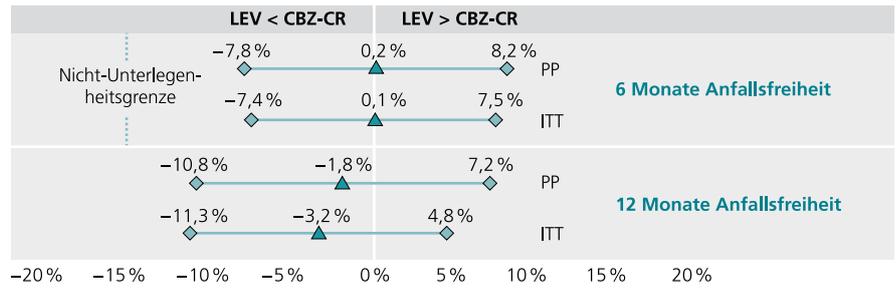


Abb. 1. Nicht-Unterlegenheitsanalyse der Daten zur Anfallsfreiheit nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) und 12 Monaten Behandlung mit Levetiracetam (LEV) oder Carbamazepin (CBZ) in der letzten erreichten Dosis [nach Elger] (PP = Per Protocol, ITT = Intention to treat)

Tegretal®) untersucht. An der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie nahmen 576 Patienten mit bisher unbehandelter Epilepsie teil. Sie hatten während des letzten Jahres mindestens zwei Anfälle erlitten, davon mindestens einen während der letzten drei Monate. Es konnten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle ohne erkennbare fokale Ursache sein. Letztere lagen bei Randomisierung zu 20%, am Endpunkt zu 12 bis 13% vor. Die Patienten wurden während der ersten drei Wochen eingestellt auf

- 1000 mg/d Levetiracetam (n=285) oder
- 400 mg/d Carbamazepin in Retardform (n=291),

jeweils verteilt auf zwei Einzelgaben. Trat während der folgenden sechs Monate erneut ein Anfall auf, wurde die Dosis schrittweise erhöht auf täglich 2000 mg Levetiracetam bzw. 800 mg Carbamazepin, gegebenenfalls nach einem weiteren Anfall auf 3000 mg Levetiracetam bzw. 1200 mg Carbamazepin.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die mit der letzten angewendeten Dosis *sechs Monate lang anfallsfrei* blieben. In beiden Gruppen waren dies etwa 73% der Patienten (Per-Protocol-Population: Levetiracetam n=237, Carbamazepin n=235). Nach Evaluation des primären Endpunkts wurden die Patienten für weitere sechs Monate doppelblind mit der erreichten Dosis behandelt. Insgesamt 12 Monate anfallsfrei blieben 57 bzw. 58% der Patienten (Per-Protocol-Population: Levetiracetam n=228, Carbamazepin n=224).

Für die Nicht-Unterlegenheitsanalyse wird die absolute Risikodifferenz zwi-

schen zwei Behandlungsgruppen mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls muss oberhalb einer vorab festgelegten Risikodifferenz-Grenze liegen, damit Nicht-Unterlegenheit konstatiert werden kann. Für den in dieser Studie erhobenen Endpunkt, die Anfallsfreiheit nach sechs Monaten, soll die Nicht-Unterlegenheitsgrenze nach Empfehlungen der ILAE bei 20% liegen. Levetiracetam erfüllte aber auch das für diese Studie definierte strengere Kriterium von 15% (Abb. 1).

In beiden Therapiearmen beendeten rund 54% der Patienten (Intention-to-treat-Gruppe) die Studie. Häufigster Grund für vorzeitiges Ausscheiden waren unerwünschte Wirkungen (Levetiracetam 14,7%, Carbamazepin 19,2%) oder Anfälle unter der letzten Dosis (Levetiracetam 17,5%, Carbamazepin 10,0%). Unter den unerwünschten Wirkungen traten Depression und Insomnie numerisch häufiger bei Levetiracetam, Rückenschmerzen, und Gewichtszunahme häufiger bei Carbamazepin auf (Tab. 2). Hautreaktionen

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen mit einer Inzidenz von mindestens 5% in einer Behandlungsgruppe und einem Gruppenunterschied von mindestens 3% (Intention-to-treat-Population) [nach Elger]

Unerwünschte Wirkung	Carbamazepin retard (n=291) [n (%)]	Levetiracetam (n=285) [n (%)]
Rückenschmerzen	20 (6,9%)	8 (2,8%)
Depression	6 (2,1%)	18 (6,3%)
Kopfschmerzen	75 (25,4%)	59 (20,7%)
Insomnie	7 (2,4%)	17 (6,0%)
Nausea	31 (10,7%)	20 (7,0%)
Gewichtszunahme	19 (6,5%)	9 (3,2%)

traten in der Carbamazepin-Gruppe bei 14,1%, in der Levetiracetam-Gruppe bei 7,2% der Patienten auf. Anlass für Studienabbruch oder Dosisreduktion waren unerwünschte Wirkungen bei 23,0% der Carbamazepin-Gruppe, aber nur bei 16,1% der Levetiracetam-Gruppe ($p=0,046$).

Fazit

Die vorliegende Studie ist nach den ILAE-Kriterien als Level-1-Studie einzustufen. Sie zeigt, dass die Monotherapie mit Levetiracetam in einer individuell angepassten Dosierung bei erstmalig behandelten

Epilepsie-Patienten in Bezug auf die Anfallsverhütung vergleichbar wirksam ist wie das etablierte Carbamazepin in Retardform. Levetiracetam weist eine Tendenz zu besserer Verträglichkeit auf. Aufgrund der günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften (v. a. geringeres Interaktionsrisiko) ist es möglicherweise die bessere Wahl in der Ersttherapie. Seit August 2006 ist Levetiracetam auch zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie zugelassen.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Bonn, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, Satellitensymposium „Neue Möglichkeiten und Ergebnisse: Ein Update zu Levetiracetam!“, veranstaltet von UCB GmbH im Rahmen des 79. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Neurowoche, Mannheim, 20. September 2006.

Levetiracetam ist noninferior to controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: presented at EFNS. <http://www.docguide.com/news/>, 5. September 2006 (Zugriff am 6. 11. 2006).

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

PROactive-Studie

Pioglitazon zur Schlaganfallprävention bei Typ-2-Diabetikern?

Eine Subgruppenanalyse der PROactive-Studie zeigte, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und vorangegangenem Schlaganfall das Risiko für einen erneuten Schlaganfall durch eine Einnahme von Pioglitazon um relativ 47% gesenkt werden kann. Pioglitazon senkte die Häufigkeit eines ersten Schlaganfalls nicht.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben eine erhöhte Morbidität und Letalität aufgrund zerebrovaskulärer Erkrankungen. Zur Schlaganfallprävention werden Antihypertonika, Thrombozytenfunktionshemmer und Lipidsenker eingesetzt. Unklar ist bislang, ob auch eine Blutzuckersenkung präventiv wirkt.

In der PROactive-Studie war untersucht worden, ob das Thiazolidin-

dion Pioglitazon (z.B. Actos®) in der Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 makrovaskuläre/kardiovaskuläre Risiken und deren Folgeereignisse reduzieren kann (siehe Arzneimitteltherapie 2006;24:100–01). Während beim primären zusammengesetzten Endpunkt mit Pioglitazon in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten, konnte für den kardiovaskulären Endpunkt gezeigt werden, dass mit Pioglitazon behandelte Typ-2-Diabetiker signifikant seltener starben oder einen nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten. In einer vordefinierten Subgruppenanalyse wurde nun analysiert, ob Pioglitazon das Risiko für Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit und ohne vorhergegangenen Schlaganfall senkte.

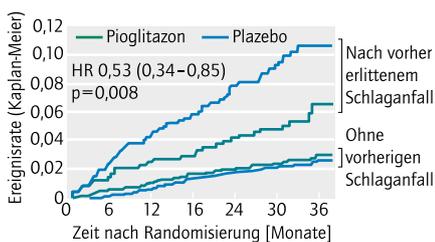


Abb. 1. Zeit bis zu einem Schlaganfall bei Patienten der PROactive-Studie mit oder ohne vorher erlittenen Schlaganfall

Ergebnis

984 Patienten hatten einen Schlaganfall erlitten, 4254 Patienten waren noch nicht an einem Schlaganfall erkrankt. Bei Patienten mit Schlaganfall senkte die Pioglitazon-Behandlung das relative Risiko für einen erneuten Schlaganfall um 47% ($p=0,008$). Bei Patienten, die bislang noch keinen Schlaganfall erlitten hatten, war das Risiko für einen ersten Schlaganfall in der Pioglitazon-Gruppe nicht geringer als in der Placebo-Gruppe (Abb. 1).

Eine Multivarianzanalyse von 25 präspezifizierten Ausgangscharakteristika plus 12 zusätzlichen Faktoren zeigte, dass ein vorheriger Schlaganfall der strengste Prädiktor für einen erneuten Schlaganfall war. Pioglitazon und CSE-Hemmer waren die einzigen Substanzen mit einem signifikanten Effekt auf das Risiko eines erneuten Schlaganfalls. Alter, HBA_{1C}-Wert über 7,5%, Creatininspiegel über 130 µmol/l und periphere arterielle Verschlusskrankheit waren positive Prädiktoren, die auf einen ersten Schlaganfall bei Patienten ohne vorausgehenden Schlaganfall hinwiesen.

Nebenwirkungen waren in der Pioglitazon-Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe.

Fazit

Pioglitazon zeigte zwar bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten der PROactive-Studie einen protektiven Effekt auf die Schlaganfall-Rate. In der Diskussion der Daten beim Weltkongress für Kardiologie wurde die Studie deutlich kritisiert. Der Wert dieser Subgruppenanalyse wurde als schwer zu verstehen bezeichnet, da es keine überzeugende pathophysiologische Erklärung dafür gibt, dass zwischen Patienten mit vorherigem Schlaganfall und Patienten ohne Schlaganfall ein derartiger Unterschied zu beobachten ist.

Quelle

Wilcox RG. Effect of pioglitazone in stroke prevention in type 2 diabetes: a prespecified subgroup analysis of PROactive. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, 3. September 2006.

Ryden L. Diskussion Proactive-Studie. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, 3. September 2006.

sh

Botulinumtoxin bei Stimmbandkrampf

Der Stimmbandkrampf, die so genannte spasmodische Dysphonie, ist eine neurologische Erkrankung, deren Ursache nicht bekannt ist. Die innere Kehlkopfmuskulatur zieht die Stimmklappen zusammen und ist bei dem so genannten *Adduktor-Typ* einer spasmodischen Dysphonie verkrampft. Die Stimme klingt gepresst und knarrend. Bei starken Krämpfen bricht sogar die Stimme weg. Bei dem selteneren *Abduktor-Typ* ist der Muskel, der die Stimmklappen öffnet, betroffen und die Stimmklappen können sich nicht mehr schließen. Dieses äußert sich in einer flüsternden und hauchenden Stimme. Eine spasmodische Dysphonie kann so schwer sein, dass eine sprachliche Kommunikation nicht mehr möglich ist. Nicht selten isoliert sich der Betroffene völlig.

An der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Bonn wird in

solchen Fällen Botulinumtoxin eingesetzt. Dazu wird eine spezielle, sehr dünne Nadel von außen durch die Haut bis ins Kehlkopfinnere vorgeschoben. Während der Patient einige Töne produziert, tastet sich der Arzt vorsichtig mit der Nadelspitze an die Stimmklappen heran und spritzt einen kleinen Tropfen Botulinumtoxin in den Muskel. Dabei dient die Nadel auch als Elektrode und misst die elektrische Muskelaktivität. So macht die so genannte Elektro-Myographie (EMG) Muskelbewegungen hörbar.

Eingespritzt in einen Stimmklappenmuskel, lähmt Botulinumtoxin eine Seite der Stimmklappen. Nach einer anfänglichen Heiserkeit hat der Patient dadurch etwa vier Monate lang eine deutlich verbesserte Stimme.

Der Einsatz von Botulinumtoxin ist unbedenklich, und eine Therapie kann bis zu vier Mal im Jahr durchgeführt werden. Die Krankenkassen übernehmen die Kosten jedoch nicht immer.

Pressemitteilung der
Universität Bonn

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei. Wir bitten um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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,
Dr. Annemarie Musch

Anzeigen

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

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 1. 10. 2006

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt,
Tel. (0 22 35) 77 07 54, Fax (0 22 35) 77 07 53, E-Mail: asobek@
wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im
Abonnement jährlich € 52,80, sFr 84,50. Vorzugspreis für

Studenten jährlich € 34,20, sFr 54,70. Einzelheft € 8,-, sFr 12,80 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

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

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

Hinweis

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



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in Germany

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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