

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
25. Jahrgang · Heft 6
Juni 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 Thevs †

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-verlags-gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. 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
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
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
WissenschaftlicheVerlags-gesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Jürgen Schölmerich, Regensburg
Evidence b(i)ased Medicine 201

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Frank G. Mathers, Köln, Bettina Martini, Memmingen, und
Susanne Heinzl, Stuttgart
Vareniclin 203

Eine neue Substanz zur Raucherentwöhnung

Zertifizierte Fortbildung 206



Übersicht

Josefine Römmler und Jochen Schopohl, München
Somatostatin-Analoga und Wachstumshormon-Rezeptor-antagonisten 208
Therapie der Akromegalie

Johann D. Ringe, Leverkusen
Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose 216
Dauerhafter Frakturschutz durch Adjustierung des gestörten
Knochenstoffwechsels

Pharmakovigilanz

Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patricia Hirsch und
Peter Dieckmann, Tübingen
Das anonyme Incident Reporting System „PaSIS“ und PaSOS 222
Melde- und Informationsplattform auch für sicherheitsrelevante Ereignisse
im Zusammenhang mit der Verabreichung von Medikamenten

Klinische Studien

Feuchte altersabhängige Makuladegeneration: Neuer Therapieansatz zur
VEGF-Inhibition 224

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 226
Therapiehinweise 228
Kongresse, Symposien, Konferenzen 234

Impressum 238

Evidence b(i)ased Medicine

Zahlreiche Arbeiten zeigen, dass in der Medizin wie bei allen menschlichen Aktivitäten Fehler gemacht werden. Das Ausmaß ist dabei abhängig von den handelnden Personen. Dies kann beispielsweise anhand der weiten Variation der Ergebnisse der operativen Therapie des Kolonkarzinoms in verschiedenen Kliniken, aber auch durch verschiedene Chirurgen in der gleichen Klinik eindrucksvoll dargestellt werden. Medizinisches Handeln basiert auf wissenschaftlicher Erkenntnis und persönlicher Erfahrung und Übung im Sinne eines Kunsthandwerks. Wissenschaft ist dabei eine notwendige, aber nicht hinreichende Basis für die tägliche Arbeit, Erfahrung ist notwendig, aber nur begrenzt verlässlich. Neben unvermeidbaren Fehlern infolge limitierter Möglichkeiten und Fehlern infolge menschlichen Versagens sind die anderen Fehler, wie mangelhafte Kenntnis vorhandener Möglichkeiten und fehlende Erfahrung bezüglich der Anwendung gesicherter Konzepte in Einzelfällen, vermeidbar. Um dies zu erreichen, wurde das Konzept der evidenzbasierten Medizin (EBM) entwickelt, dessen Erwähnung in der medizinischen und der freien Presse fast exponentiell zunimmt.

Evidenzbasierte Medizin ist nach D. L. Sackett als der gewissenhafte und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten definiert. Somit ist ganz offensichtlich die Leistungsfähigkeit dieses Konzepts abhängig von der Verfügbarkeit von Evidenz. Für Proponenten dieses Konzepts ist das „kontrollierte Auftreten intendierter Effekte diagnostischer, präventiver, kurativer, rehabilitativer, prognostischer oder qualitätssichernder Maßnahmen das einzig akzeptable Kriterium“. Diese Interpretation geht allerdings weit über die oben genannte initiale Definition von D. L. Sackett hinaus. Zudem ist ein entscheidendes Problem die Graduierung der Evidenz durch Experten, deren Einordnung als solche nicht „evidenzbasiert“ ist.

Kontrollierte, randomisierte Studien zur Wirkung von Medikamenten oder medizintechnischen Therapiemaßnahmen werden heutzutage praktisch nur von der durchaus legitimerweise (hauptsächlich) am ökonomischen Ergebnis interessierten pharmazeutischen oder medizintechnischen Industrie initiiert und durchgeführt. Alle Maßnahmen, deren breite Anwendung nicht ökonomisch interessant erscheint, werden daher nach aller Erwartung nicht mit hohen Evidenzgraden ausgestattet sein können. Dies gilt selbstverständlich auch für bereits seit langer Zeit angewandte erfolgreiche Therapiekonzepte, die allerdings in früheren Jahren nicht nach den heutigen rigiden Konzepten validiert wurden, aber von allen Beteiligten als unstrittig angesehen werden. Diese Ansätze, beispielsweise die Gabe von Schmerzmitteln bei Schmerzen, die Gabe von Laxanzien bei älteren bettlägerigen Patienten, die im Krankenhaus eine Obstipation entwickeln, und vieles andere mehr können sich auch in Zukunft nicht auf Evidenz im Sinne der evidenzbasierten Medizin stützen.

Dies ist von Bedeutung, da die Konsequenzen der evidenzbasierten Medizin vielfältig sind. Ganz unabhängig von juristischen und ökonomischen Implikationen ergibt sich eine Vielzahl von sogenannten Leitlinien, die interessanterweise häufig verschiedene Lösungen für das gleiche Problem je nach Zusammensetzung der entsprechenden Konsensuskonferenz ergeben. Diese Leitlinien nehmen allerdings für sich in Anspruch, auf der „besten verfügbaren Evidenz“ zu basieren. Dies verdeutlicht erneut das Problem der Definition der Qualität der Evidenz. Ein interessantes Beispiel ist eine Konsensusleitlinie der National Institutes of Health, die Patienten mit länger andauernden schweren Kopfschmerzen eine Computertomographie (CT) empfahl. Eine Untersuchung in Allgemeinpraxen zeigte, dass die Kriterien für die Definition bei 46% der Patienten mit Kopfschmerzen erfüllt waren, allerdings nur 3% eine CT erhalten hatten. Interessanterweise war das

klinische Ergebnis bei denjenigen mit und ohne Einsatz dieses diagnostischen Verfahrens nicht unterschiedlich.

Es ist ganz evident, dass die „beste verfügbare Evidenz“ nicht notwendigerweise in die beste Anwendung am individuellen Patienten überführt werden kann. Evidenzbasierte Medizin ist aus den verschiedenen genannten Gründen derzeit ganz offensichtlich nicht in der Lage, eine suffiziente Basis für den täglichen Umgang mit Patienten bereit zu stellen. Die existierende Evidenz ist zu beschränkt in ihrem Fokus, um die allgemeinen Algorithmen, die notwendig sind, um ein Spektrum von Krankheitsphänotypen innerhalb einer Krankheit zu behandeln, abzudecken. Die Algorithmen werden durch die klinischen Studien, die im Wesentlichen zur Zulassung von einzelnen Substanzen führen sollen, nicht analysiert, somit fehlen tatsächlich zuverlässige Empfehlungen.

Solange nicht Therapiekonzepte anstatt einzelner Substanzen oder Produkte auch bezüglich ihrer längerfristigen Wirkung breit getestet werden, wird evidenzbasierte Medizin in ihrer Bedeutung begrenzt bleiben, da sie einem Bias zugunsten einzelner, ökonomisch interessanter Ansätze unterliegt. Zudem muss gewiss geklärt werden, wie die Evidenz der Gewichtung der Evidenz von Studien und Daten gesichert wird. Die Lektüre von mehreren Metaanalysen zum gleichen Thema macht deutlich, dass auch hier die Evidenzbasierung durchaus noch optimierungsbedürftig ist.

Jürgen Schölmerich, Regensburg

Vareniclin

Eine neue Substanz zur Rauchentwöhnung

Frank G. Mathers, Köln, Bettina Martini, Memmingen, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Vareniclin ist ein partieller Nicotin-Rezeptoragonist, der zur Tabakentwöhnung eingesetzt wird. In den klinischen Studien ergaben sich Erfolgsquoten, die besser waren als mit Bupropion und Plazebo. Dennoch verzichteten langfristig nur etwa 23 % der Studienteilnehmer auf das Zigarettenrauchen. Häufigste unerwünschte Wirkung war Übelkeit, die bei etwa einem Drittel der Personen auftrat. Vareniclin (Champix®) zur Rauchentwöhnung von Erwachsenen ist seit März 2007 im Handel verfügbar.

Arzneimitteltherapie 2007;25:203–5.

Wirkungsmechanismus

Vareniclin (Champix®, Abb. 1) ist ein partieller Agonist an neuronalen nicotinergen $\alpha_4\beta_2$ -Acetylcholin-Rezeptoren. Dieser Rezeptor ist von zentraler Bedeutung für die Suchtwirkung von Nicotin: Die Bindung von Nicotin an den $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptor führt zur Freisetzung von Dopamin, einem Botenstoff des endogenen Belohnungssystems. Vareniclin bindet an diesen Rezeptor und wirkt hier einerseits wie Nicotin, aber in abgeschwächter Form, was mögliche Entzugserscheinungen in der Abstinenzphase reduziert. Nicotin konkurriert mit Vareniclin um dieselbe Bindungsstelle, es hat allerdings eine geringere Affinität. Vareniclin blockiert damit die Wirkung von Nicotin, nämlich eine Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems und damit den neuronalen Mechanismus, der dem beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt zugrunde liegt. Damit bewirkt die Besetzung der Rezeptoren durch Vareniclin, dass beim Griff zur Zigarette mögliche positive Empfindungen durch Nicotin ausbleiben.

Pharmakokinetik (Tab. 1)

Die Substanz wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel von Vareniclin werden 3 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme und ein Steady-State wird innerhalb von 4 Tagen erreicht. Vareniclin ist stark gewebeängig und passiert die Blut-Hirn-Schranke, die Plazenta-Schranke und geht im Tierversuch in die Muttermilch über. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering ($\leq 20\%$).

Die Ausscheidung erfolgt zu 92 % unverändert über die Nieren durch glomeruläre Filtration mit aktiver tubulärer Sekretion. Weniger als 10% der Substanz werden als Metabo-

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Vareniclin

Parameter	
Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	Etwa 92 %
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration (C_{max})	9,22 ng/ml
Plasmaeiweißbindung	$\leq 20\%$
Verteilungsvolumen	415 l
Metaboliten	Nur 10% werden metabolisiert zu u. a. Vareniclin-N-Carbamoylglucuronid und N-Glucosylvareniclin
Ausscheidung über Fäzes	-
Ausscheidung über Urin	92 %
Eliminationshalbwertszeit	24 h

liten ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 24 h.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die maximale Dosis einmal täglich 1 mg. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig [1].

Wechselwirkungen

Renale Transportproteine werden nicht durch Vareniclin blockiert, so dass auch Arzneimittel, die aktiv sezerniert werden (z. B. Metformin), zusammen mit Vareniclin ohne Dosisanpassung gegeben werden können. Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wurde eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Vareniclin um 29% beobachtet, daher sollte

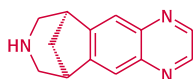


Abb. 1. Vareniclin (Champix®)

Dr. med. Frank G. Mathers, Goltsteinstr. 95, 50968 Köln

Bettina Martini, Dr.-Berndl-Str. 3, 87700 Memmingen

Dr. rer. nat. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die gleichzeitige Therapie vermieden werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin die untersuchten Cytochrom-P450-Enzyme (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5) nicht hemmt.

Eine gleichzeitige Nicotin-Ersatztherapie (NET), zum Beispiel mit Nicotin-Pflastern über 12 Tage, führte in einer Studie zu einer statistisch signifikanten Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 2,6 mmHg. Außerdem traten Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Müdigkeit häufiger auf als unter einer NET allein.

Klinische Studien

Mit Vareniclin wurden drei große Phase-III-Studien durchgeführt. Die Wirksamkeit in der Rauchentwöhnung wurde zunächst in zwei gleichartigen Studien im Vergleich zu Plazebo und zu *Bupropion* (Zyban®) untersucht. Das Antidepressivum Bupropion, ein Dopamin-Noradalin-Wiederaufnahmehemmer, hat sich auch in der Rauchentwöhnung wirksam gezeigt und wird vom britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) in dieser Indikation neben der Nicotin-Ersatztherapie als First-Line-Wirkstoff eingestuft.

In der dritten Studie wurde untersucht, ob nach Erreichen der Rauchabstinenz eine zusätzliche 12-wöchige Behandlung mit Vareniclin das Rückfallrisiko verringern kann.

Vareniclin versus Plazebo oder Bupropion

Studiendesign: In zwei randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien [2, 3] bekamen erwachsene Raucher über 12 Wochen entweder:

- Vareniclin 1 mg zweimal täglich (nach anfänglicher Dosis titration, n = 344 und n = 352),
- retardiertes Bupropion 150 mg zweimal täglich (n = 342 und n = 329) oder
- Plazebo (n = 341 und n = 344)

Einschlusskriterium war, dass die Probanden im vorausgegangenen Jahr mindestens 10 Zigaretten pro Tag rauchten und in diesem Zeitraum nicht mehr als drei Monate nicht geraucht hatten. Sie durften zuvor noch kein Bupropion oder Vareniclin verwendet haben.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Abstinenzrate in den letzten vier Wochen der Behandlung, bestätigt durch CO-Messung. Beobachtet wurden die Teilnehmer über 52 Wochen. Die kontinuierlichen Abstinenzraten der Wochen 9 bis 24 und 9 bis 52 wurden als sekundäre Endpunkte erhoben.

Ergebnisse: In den letzten vier Behandlungswochen (Wochen 9–12) rauchten in den Vareniclin-Gruppen 43,9% [2] und 44% [3] der Teilnehmer nicht mehr. Damit gelang es mit

Vareniclin signifikant mehr Probanden, mit dem Rauchen aufzuhören, als mit Bupropion oder mit Plazebo (Tab. 2).

Nach einem Jahr hatten allerdings einige Studienteilnehmer erneut mit dem Rauchen begonnen. In den Wochen 9 bis 52 waren 23% [2] und 21,9% [3] der Probanden kontinuierlich abstinent, also immer noch signifikant mehr als unter Plazebo (10,3 bzw. 8,4%). Im Vergleich zu Bupropion war der Unterschied nach einem Jahr in der einen Studie [2] weiterhin signifikant (23 vs. 14,6%; p = 0,004), in der anderen Studie [3] nicht mehr (21,9 vs. 16,1%; p = 0,057).

Wegen unerwünschter Wirkungen wurde die Therapie bei 10,5% [2] und 8,6% [3] mit Vareniclin, 12,6% [2] und 15,2% [3] mit Bupropion und 7,3% [2] und 9,0% [3] mit Plazebo abgebrochen. Die häufigste unerwünschte Wirkung von Vareniclin war Übelkeit, rund ein Drittel der Behandelten litten darunter, nämlich 101 Patienten (29,4%) in der einen Studie [2] und 98 Patienten (28,1%) in der anderen Studie [3].

Nach Abstinenz unter Vareniclin: Vareniclin fortgeführt versus Plazebo [4]

Studiendesign: 1927 Raucher bekamen zunächst in einem offenen Studiendesign über 12 Wochen 1 mg Vareniclin zweimal täglich (nach anfänglicher Dosis titration). In der letzten Woche der Behandlung war es 64,1% der Teilnehmer gelungen, nicht zu rauchen (n = 1236). 62,8% (n = 1210) der Probanden nahmen an der anschließenden randomisierten doppelblinden Studie teil und bekamen entweder weiterhin 1 mg Vareniclin zweimal täglich (n = 603) oder Plazebo (n = 607) für weitere 12 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie war die kontinuierliche Abstinenzrate während der weiteren 12 Behandlungswochen (Wochen 13–24), bestätigt durch CO-Messung. Sekundärer Endpunkt war die kontinuierliche Abstinenzrate von Woche 13 bis 52.

Ergebnisse: Während der zusätzlichen Behandlungswochen kamen signifikant mehr Personen in der Vareniclin-Gruppe ohne Zigaretten aus als in der Plazebo-Gruppe (70,5% vs. 49,6%; Odds-Ratio 2,48; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,95–3,16; p < 0,001). Allerdings hatte nach einem Jahr auch in dieser Studie ein großer Teil der Probanden wieder mit dem Rauchen begonnen. Der Unterschied zwischen Vareniclin und Plazebo war aber auch nach einem Jahr noch signifikant (43,6% Nichtraucher versus 36,9%; Odds-Ratio 1,34; 95%-KI 1,06–1,69; p = 0,02).

Verträglichkeit

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Vareniclin ist *Übelkeit*, von der rund ein Drittel der Probanden in den klinischen Studien betroffen war. In den meisten Fällen war sie leicht bis mäßig ausgeprägt und ließ im Verlauf der Be-

Tab. 2. Ergebnisse der klinischen Studien mit Vareniclin im Vergleich zu Plazebo und retardiertem Bupropion (Zyban®)

Abstinenzquote	Studie von Jorenby et al. [2]			Studie von Gonzales et al. [3]		
	Vareniclin	Bupropion	Plazebo	Vareniclin	Bupropion	Plazebo
In den letzten vier Behandlungswochen (Wochen 9 bis 12)	43,9%	29,8%	17,6%	44,0%	29,5%	17,7%
Wochen 9 bis 52	23,0%	14,6%	10,3%	21,9%	16,1%	8,4%

Alle Unterschiede zwischen Vareniclin und Plazebo sind statistisch signifikant, auch die Unterschiede zwischen Vareniclin und Bupropion sind statistisch signifikant mit einer Ausnahme: In der Studie von Gonzales et al. nach 1 Jahr (p = 0,57)

handlung nach; nur für 2,7% der Studienteilnehmer war die Übelkeit Anlass, das Präparat abzusetzen. Die häufig auftretende Übelkeit ist ein Grund für die Empfehlung zur *stufenweisen Titration* bei Therapiebeginn. Weitere unerwünschte Wirkungen, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten und daher in der Fach- und Gebrauchsinformation als „sehr häufig“ eingestuft werden, sind *Kopfschmerzen, Schlafstörungen* und *abnorme Träume* (von den Probanden als lebhaft oder häufige Träume beschrieben).

Auch *Müdigkeit* und *Schläfrigkeit* werden häufig, also von 1 bis 10% der Probanden beschrieben. Die Nebenwirkungen treten meist gleich in der ersten Behandlungswoche auf. Deshalb ist die Dosistitration sehr wichtig. Zudem ist es sinnvoll, die Behandlung in einer Lebensphase zu beginnen, in der die allgemeine Belastung nicht so hoch und der Raucher ausstiegswillig und motiviert ist.

Zu beachten ist auch, dass der Rauchstopp selbst einige unerwünschte Wirkungen haben kann, zum Beispiel depressive Verstimmungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Verstopfung oder Gewichtszunahme. In den Studien mit Vareniclin wurde deshalb die *Gewichtszunahme* von den Personen, die wirklich mit dem Rauchen aufgehört hatten, und solchen, die es nicht geschafft haben, getrennt betrachtet. Bei den Abstinenzlern wurde in den Vareniclin-Gruppen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 2,89 kg [2] und 2,37 kg [3] beobachtet. In den Bupropion-Gruppen betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme 1,88 kg [2] und 2,12 kg [3] und in den Placebo-Gruppen 3,15 kg [2] und 2,92 kg [3].

Anwendung

Vareniclin wird wie folgt dosiert:

- An den ersten 3 Tagen einmal täglich 0,5 mg
- An den Tagen 4 bis 7 zweimal täglich 0,5 mg
- Ab Tag 8 bis zum Ende der Behandlung 1 mg zweimal täglich

Das Rauchen sollte ein bis zwei Wochen nach Beginn der Einnahme eingestellt werden. Die Einnahme wird über 12 Wochen empfohlen. Bei erfolgreicher Zigaretten-Abstinenz kann überlegt werden, die Behandlung über weitere 12 Wochen fortzuführen, denn das höchste Rückfallrisiko besteht in der Zeit direkt nach Absetzen der Therapie. Auch ein „Ausschleichen“ der Medikation ist bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko zu erwägen [1].

Eine Packung für 4 Wochen kostet rund 100 Euro. Die Kosten werden von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht übernommen.

Einnahme in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft soll Vareniclin nicht angewendet werden. Im Tierversuch (bei trächtigen Ratten) wurden eine Abnahme der Fertilität und eine Zunahme der Schreckhaftigkeit beobachtet, allerdings nur bei Exposition mit Dosen, die weit über der maximalen Dosierung beim Menschen lag.

Beim Menschen gibt es keine Untersuchungen zur Vareniclin-Therapie in der Stillzeit, daher sollte die Substanz nicht angewendet oder das Stillen beendet werden.

Bewertung und Fazit

Jeder sechste Todesfall wird zurückgeführt auf Nicotin-Abhängigkeit [7]. Ein wachsendes Verständnis für die suchterzeugende Wirkung von Nicotin führte zur Entwicklung von Vareniclin, einem selektiven partiellen $\alpha_4\beta_2$ -nicotinergen Acetylcholin-Rezeptoragonisten. Dieses Pharmakon, das speziell zur Nicotin-Entwöhnung entwickelt wurde, zeigt im Vergleich zu den bisherigen Präparaten zur Nicotin-Entwöhnung ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil und signifikant höhere Abstinenzraten. Nicotin-Sucht ist ein komplexes Geschehen mit einer neurobiologischen, psychologischen und emotionalen Komponente. Vareniclin greift in das dopaminerge Belohnungssystem ein und reduziert das Verlangen (Craving) nach Nicotin. Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung beinhaltet neben der pharmakologischen Therapie kognitive Interventionen und emotionale Unterstützung. In den Phase-III-Studien erhielten die Patienten regelmäßig 10-minütige Beratungsgespräche. Im klinischen Alltag wird die Durchführung solcher Gespräche möglicherweise nicht in gleicher Dauer und Häufigkeit durchgeführt werden. Welche Konsequenz ein verändertes Beratungsangebot haben könnte, wurde bislang nicht publiziert. Patienten mit einem erhöhten Risiko, zum Beispiel mit Atemwegs- oder kardiovaskulären Erkrankungen, die besonders von der Zigarettenabstinenz profitieren würden, wurden bisher nicht untersucht. Die bisherigen Beobachtungen sind jedoch vielversprechend und zur Zeit werden in den USA Studien bei diesen Patientengruppen durchgeführt.

Vareniclin in Kombination mit psychosozialen Interventionen ist ein bedeutender Fortschritt in der Evidenz-basierten Behandlung der Nicotin-Abhängigkeit.

Literatur

1. Fachinformation Champix®, Stand: September 2006.
2. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56–63.
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, et al. Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47–55.
4. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64–71.
5. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006;296:94–5.
6. Frey O. Arzneimittel zur Raucherentwöhnung? *Med Monatsschr Pharm* 2001;24:24.
7. NIDA Research Report - Tobacco Addiction: NIH Publication No. 06-4342, Printed 1998, Reprinted 2001, Revised 2006.

Vareniclin

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus, zur Wirkung von Vareniclin ist falsch? Vareniclin

- A ist ein partieller Agonist an neuronalen Acetylcholin-Rezeptoren vom Nicotin-Typ.
- B blockiert die Nicotin-induzierte Aktivierung des mesolimbischen Dopamin-Systems.
- C schwächt Entzugserscheinungen ab.
- D hat eine geringere Affinität zur Bindungsstelle am $\alpha 4\beta 2$ -Acetylcholin-Rezeptor als Nicotin.

2. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Vareniclin wird nach der Einnahme sehr gut und von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst resorbiert.
- B Vareniclin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren.
- C Die Plasmaproteinbindung von Vareniclin ist gering.
- D Vareniclin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

3. Welche Aussage zur Anwendung ist richtig?

- A Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- B Patienten müssen unbedingt unmittelbar mit Therapiebeginn abstinent sein.
- C Vareniclin wird einschleichend dosiert.
- D Die Einnahme darf maximal über 12 Wochen erfolgen.

4. Wechselwirkungen: Was trifft zu?

- A Vareniclin hemmt in In-vitro-Untersuchungen für den Arzneistoff-Metabolismus häufig wichtige CYP-Enzyme nicht.
- B Eine Dosisanpassung ist bei Arzneistoffen, die aktiv tubulär sezerniert werden, meist erforderlich.
- C Die gleichzeitige Therapie mit Vareniclin und Cimetidin ist stets unproblematisch.
- D Bei gleichzeitiger Nicotin-Ersatztherapie und Vareniclin-Gabe kommt es nicht zu schlechterer Verträglichkeit.

5. Was trifft nicht zu? In Phase-III-Studien

- A wurde Vareniclin mit Plazebo und Bupropion verglichen.
- B wurden Probanden eingeschlossen, die mindestens 10 Zigaretten/Tag im vergangenen Jahr geraucht haben.
- C wurde nur die 12-wöchige Behandlung mit Vareniclin untersucht.
- D wurden die Probanden über 52 Wochen beobachtet.

6. Klinische Studien: Welcher primäre Endpunkt wurde in zwei Phase-III-Studien gewählt?

- A Abstinenzrate in den letzten vier Wochen der 12-wöchigen Behandlung.
- B Abstinenz über den gesamten Behandlungszeitraum.
- C Abstinenz nach 52 Wochen Beobachtung.
- D Reduktion des Zigarettenkonsums nach 52 Wochen.

7. Welche Abstinenzrate wurde in den letzten vier Wochen einer 12-wöchigen Behandlung erreicht (Phase-III-Studien)?

- A Rund 44% mit Vareniclin
- B Rund 70% mit Vareniclin
- C Rund 50% mit Plazebo
- D Rund 18% mit Bupropion

8. Welche Aussage zum Rückfallrisiko ist falsch?

- A Das Rückfallrisiko wurde bei Probanden, die nach 12-wöchiger Therapie abstinent waren, untersucht.
- B Nach 1 Jahr waren nach Fortsetzung der Vareniclin-Therapie über weitere 12 Wochen verglichen mit Plazebo deutlich mehr Probanden weiterhin abstinent.
- C Die kontinuierliche Abstinenzrate während der fortgesetzten Therapie war verglichen mit Plazebo signifikant größer.
- D Nach 1 Jahr waren die Probanden, die die Therapie fortgesetzt hatten und in diesem Zeitraum kontinuierlich abstinent waren, dies auch weiterhin.

9. Welche Aussage zur Verträglichkeit von Vareniclin ist falsch?

- A Am häufigsten wurde Übelkeit berichtet.
- B Die berichtete Übelkeit ließ im Verlauf der Behandlung nicht nach.
- C Häufig treten Müdigkeit und Schläfrigkeit auf.
- D Sehr häufig wurden u. a. Kopfschmerzen berichtet.

10. Welches Fazit kann nicht gezogen werden?

- A Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichsweise günstig.
- B Sinnvoll ist die Kombination mit psychosozialen Interventionen.
- C Die beobachtete Gewichtszunahme ist ausschließlich auf die Gabe von Vareniclin zurückzuführen.
- D Vareniclin greift an wichtigen Punkten des komplexen Geschehens bei einer Nicotin-Sucht ein.

Lösungen aus Heft 4 (Daptomycin)

1 B, 2 C, 3 A, 4 D, 5 B, 6 B, 7 D, 8 A, 9 C, 10 A

Als Abonnent haben Sie zwei Möglichkeiten, an der zertifizierten Fortbildung teilnehmen:

- Sie tragen Ihre Antworten in den Antwortbogen auf der folgenden Seite ein und senden uns diesen per Post zu. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt.
- Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Ihr Zertifikat erhalten Sie dann per E-Mail.



Lernen + Punkten mit der AMT

Vareniclin

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	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer 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. Juni 2007 bis
15. Juli 2007)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Juli 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"/>

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Somatostatin-Analoga und Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten

Therapie der Akromegalie

Josefine Römmler und Jochen Schopohl, München

Die Therapie der Wahl zur Behandlung der Akromegalie ist die transsphenoidale Hypophysenoperation. Ist die Erkrankung dadurch nicht ausreichend kontrolliert, sollte eine medikamentöse Nachbehandlung erfolgen. Hierbei sind Somatostatin-Analoga die medikamentöse Therapie der Wahl. Man unterscheidet kurz wirksames Octreotid, das zwei- bis dreimal pro Tag s. c. injiziert werden muss, von den lang wirksamen Depotpräparaten Octreotid LAR und Lanreotid Autogel, die nur noch alle 28 Tage i. m. verabreicht werden müssen. Die Somatostatin-Analoga können bei etwa 60% der Patienten den Wachstumshormon-Spiegel normalisieren und den Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I)-Wert in den altersentsprechenden Normbereich senken. Ein Vorteil der Somatostatin-Analoga ist die Kontrolle des Tumorwachstums. Die Verträglichkeit ist gut. Kurzfristige gastrointestinale Beschwerden und Cholesterol-Gallensteine sind die häufigsten Nebenwirkungen.

Seit 2003 ist mit Pegvisomant der erste Wachstumshormon-Rezeptorantagonist auf dem Markt. Er reduziert in über 90% der Fälle den IGF-I-Wert auf altersentsprechende Normwerte. Da Pegvisomant keine direkte Wirkung auf das Adenom hat, kommt es zu einem Anstieg des endogenen Wachstumshormons. Pegvisomant wird täglich s. c. injiziert und ist gut verträglich. In wenigen Fällen wurde von einer Transaminasenerhöhung berichtet. Ob es in Einzelfällen zu einer Größenzunahme des Hypophysenadenoms kommen kann, wird noch in Studien untersucht.

Arzneimitteltherapie 2007;25:208-15.

Definition der Akromegalie

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung, die durch chronische *Hypersekretion* von *Wachstumshormon* (GH; synonym: Somatotropin – STH) charakterisiert ist. In über 99% der Fälle liegt der Erkrankung ein GH-sezierendes Hypophysenadenom zugrunde. Man unterscheidet Mikro- (<1 cm) und Makroadenome (≥1 cm), wobei 60 bis 70% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein Makroadenom aufweisen. Auch liegt bei den meisten Patienten unter 40 Jahren bereits ein Makroadenom vor [1].

Klinisch manifestiert sich der Tumor zum einen durch die lokalen Verdrängungseffekte bei zunehmender Adenomgröße und zum anderen durch die Wirkung des GH über die periphere Bildung von IGF-I (=Insulin-like-Growth-Factor I). Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter, vor Schluss der Epiphysenfugen, kommt es zum hypophysären Riesenzwuchs, im Erwachsenenalter prägen die vergrößerten Gesichtszüge mit Prognathie und Vergrößerung der Akren das Bild. Strukturelle und funktionelle Veränderungen sind in nahezu allen Organen zu beobachten. Charakteristischerweise kommt es zu einer Viszeromegalie und kardio- und zerebrovaskulären sowie pulmonalen Symptomen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Hauptursache der erhöhten

Sterblichkeit von Akromegalie-Patienten. Auch die Inzidenz von Stoffwechselstörungen, insbesondere eine gestörte Glucosetoleranz, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. So weisen mehr als 50% der Patienten mit einer aktiven Akromegalie durch die insulinantagonistische Wirkung von GH eine gestörte Glucosetoleranz auf, 5 bis 15% haben einen manifesten Diabetes mellitus [14].

Chirurgische und Strahlentherapie

Therapie der Wahl ist die transsphenoidale Hypophysenoperation mit dem Ziel einer *kompletten Adenomentfernung* und damit einer *vollständigen biochemischen Remission*. Hierbei ist eine komplette biochemische Remission durch einen im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich liegenden IGF-I-Wert und bei Verwendung der kürzlich entwickelten sensitiveren Assays durch einen GH-Nadir nach oralem Glucosetoleranztest (OGTT) ≤0,4 µg/l definiert. Bei früher verwendeten polyklonalen Assays wurde ein GH-Nadir nach OGTT ≤1 bis 2 µg/l gefordert.

Dr. Josefine Römmler, Priv.-Doz. Dr. Jochen Schopohl, Klinikum Innenstadt der LMU, Ziemssenstraße 1, 80336 München, E-Mail: Josefine.Roemmler@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Substanzklasse	Dosierung	Applikationsart	Applikationsintervall	Biochemische Remission	Therapiekosten pro Monat [Euro]
Dopaminagonisten					
z. B. Cabergolin	0,25–1,0 mg	Oral	2–4 x pro Woche	15–20%	10–40
Somatostatin-Analoga					
Octreotid					
Kurz wirksam	50–500 µg	s. c.	2–3 x täglich	40–50%	900–6 000
LAR	10–30 mg	i. m.	Alle 28 Tage	Etwa 60%	1 200–2 500
Lanreotid					
Lanreotid PR	30 mg	i. m.	Alle 10–14 Tage	Etwa 50%	Keine Zulassung in Deutschland
Lanreotid Autogel	60–120 mg	s. c.	Alle 28 Tage	Etwa 60%	1 200–2 500
Pasireotid	200–600 µg	s. c.	2 x täglich	In Erprobung	In Erprobung
Wachstumshormon-Rezeptorantagonist					
Pegvisomant	10–40 mg	s. c.	1 x täglich	97%	2 800–10 200

In sehr seltenen Fällen, wenn der Tumor zu groß ist oder zu weit in das umliegende Gewebe infiltriert, muss der Operationszugang von transkranial erfolgen.

Die Erfolgsraten einer transsphenoidalen Hypophysenadenomresektion sind bei Mikroadenomen mit 80 bis 95% sehr hoch, bei Makroadenomen hingegen mit 30 bis 50% deutlich niedriger, insbesondere wenn eine para- oder supraselläre Ausdehnung vorliegt. Da bei der Mehrheit der Patienten (60–70%) bei Tumorentdeckung bereits ein Makroadenom existiert, kann nur etwa die Hälfte aller Patienten durch eine Operation vollständig geheilt werden. Die andere Hälfte muss, um eine ausreichende Krankheitskontrolle zu erreichen, mit weiteren Therapieformen *nachbehandelt* werden.

Eine Möglichkeit ist die konventionelle externe Strahlentherapie, mit der aber nur bei einem Drittel der Patienten eine komplette Remission erreicht werden kann. Außerdem ist die Inzidenz von Spät komplikationen hoch. So bekommen etwa 50 bis 70% der Patienten bis zu zehn Jahre nach konventioneller Bestrahlung eine teilweise oder komplette Hypophyseninsuffizienz [26]. Eine neuere Bestrahlungsmethode ist die stereotaktische Hypophysenbestrahlung, die eine schnellere Senkung der GH- und IGF-I-Spiegel verspricht. Ob diese Methode auch zu einer höheren Remissionsrate und zu weniger Nebenwirkungen führt, muss abgewartet werden [27].

Medikamentöse Therapie

Eine Übersicht der zur medikamentösen Therapie der Akromegalie eingesetzten Arzneistoffe zeigt **Tabelle 1**.

Dopaminagonisten

Der Dopaminagonist Bromocriptin (z. B. Pravidel®) wurde als erstes Medikament gegen die Akromegalie eingesetzt. Er führt aber nur bei etwa 10% der Patienten zu einer ausreichenden GH- und IGF-I-Senkung. Mit der Entwicklung neuerer Dopaminagonisten, wie Quinagolid (Norprolac®) und Cabergolin (Cabaseril®, Dostinex®), kann mittlerweile bei etwa 30 bis 40% der Patienten eine deutliche Senkung

der IGF-I-Spiegel [2], eine Normalisierung auf altersentsprechende Normwerte jedoch nur bei etwa 15 bis 20% erreicht werden. Dabei ist das Ansprechen bei Patienten mit einem Adenom, das zusätzlich *Prolactin* sezerniert, höher als bei Patienten, deren Adenom nur GH produziert. Eine Volumenreduktion des Adenoms durch Dopaminagonisten scheint bei etwa 60% der Patienten mit radiologisch gesichertem Adenom und biochemischem Ansprechen auf die dopaminagonistische Therapie möglich [3]. Trotz des verhältnismäßig geringen Ansprechens werden die Dopaminagonisten häufig postoperativ als Erstmedikation eingesetzt, da sie relativ kostengünstig (etwa 10 bis 40 Euro pro Monat) und durch die orale Darreichungsform einfach zu applizieren sind.

Somatostatin-Analoga

Somatostatin-Analoga sind die medikamentöse Therapie der Wahl. Sie sind synthetisch hergestellte Analoga des endogenen Somatostatins, haben aber eine wesentlich längere Halbwertszeit und werden s. c. oder i. m. appliziert. Sie greifen direkt am GH-produzierenden Adenom an und können, wie in klinischen Studien gezeigt wurde, dessen Volumen reduzieren. Die derzeit verfügbaren Somatostatin-Analoga Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid (Somatuline®) sind zyklische Oktapeptide mit Hauptwirkung auf die *Somatostatin-Rezeptorsubtypen 2* und *5* (sst₂ und sst₅). Dabei ist die Affinität der Somatostatin-Analoga zum sst₂ zehnmal so groß wie zum sst₅. Diese beiden Rezeptoren sind auch hauptsächlich auf den GH-sezernierenden Adenomen exprimiert, wobei der sst₂ auf etwa 96% und der sst₅ auf etwa 86% der Adenome zu finden ist [5]. Über die Rezeptoren sst₂ und sst₅ wird auch die GH-Suppression durch das körpereigene Somatostatin vermittelt [4].

Die Therapie mit Somatostatin-Analoga ist teuer. So kostet eine Depotinjektion für einen Monat je nach Dosierung 1 200 bis 2 500 Euro.

Octreotid

Octreotid (Sandostatin®) ist seit 20 Jahren im klinischen Gebrauch und wird s. c. in Dosen von zwei- bis dreimal 50 µg

täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von 1 500 µg injiziert. Die Wirkung setzt nach etwa 30 Minuten ein und erreicht ihr Maximum nach 2 bis 6 Stunden, sodass es bei zwei- bis dreimal täglicher Gabe zu fluktuierenden Plasmaspiegeln kommt [3]. *Hohe Dosen* scheinen einen günstigeren Einfluss auf die Tumorregression zu haben, dagegen scheinen sie in der biochemischen Remissionsrate und der subjektiven Befindlichkeit keine besseren Erfolge zu erzielen [6]. Mit s. c. appliziertem Octreotid können in 22 bis 45% der Fälle die GH-Konzentration auf $\leq 2,5$ µg/ml reduziert, in etwa 45% der Fälle der IGF-I-Spiegel in den Normbereich gesenkt und bei etwa 50% der Patienten die Symptome der Akromegalie, wie Kopfschmerzen und Schwitzen, signifikant verringert werden [7].

Die Verträglichkeit ist gut. Die häufigsten akut auftretenden Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie leichte Diarrhö, Übelkeit, Fettstühle, Meteorismen und abdominale Krämpfe. Sie bilden sich meist schon nach kurzer Zeit spontan wieder zurück. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle treten bei weniger als 20% der Patienten auf und sind meist von geringer Intensität.

Länger anhaltende Nebenwirkungen sind die Reduktion der *Gallenblasenmotilität*, die zur Bildung von Gallenblasen-Sludge und Cholesterollithen führen kann. Letztere sind medikamentös auflösbar und bleiben bei den meisten Patienten asymptomatisch, können aber in einigen Fällen auch zu Cholelithiasis führen.

Meist kommt es durch die Senkung des insulinantagonistischen GH bei der Octreotid-Therapie zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage, gelegentlich wird aber eine Verschlechterung der Glucosetoleranz beobachtet. Dies ist auf die direkte Hemmung der Insulinsekretion durch die Somatostatin-Analoga zurückzuführen. Daher sollte der *Glucosestoffwechsel* während der Therapie gut überwacht werden.

Octreotid LAR

Seit 1997 ist Octreotid auch als Depotpräparat Octreotid LAR (=Long-acting Release, Sandostatin® LAR) in Form von suspendierten Retardmikrokapseln auf dem Markt, das i. m. verabreicht werden muss. Der Wirkstoff ist in ein sich langsam abbauendes Polymer eingebaut, das zu einer verzögerten Freisetzung von Octreotid mit stabilen Plasmaspiegeln über 28 Tagen führt [8]. Nach 3 bis 4 Injektionen wird ein Steady-State-Plasmaspiegel erreicht. Begonnen wird meist mit einer Dosierung von 20 mg alle vier Wochen mit darauf folgender Erhöhung auf 30 mg oder Erniedrigung der Dosis auf 10 mg je nach klinischer Symptomatik, GH- und IGF-I-Spiegeln. Auch das Injektionsintervall kann individuell angepasst werden [9].

Die *Wirksamkeit* der i. m. Darreichungsform ist *besser* als bei dem kurz wirksamen s. c. applizierten Octreotid. In einer Studie von Chanson et al. [11] wurde gezeigt, dass mit dem Depotpräparat bei über 68% der 125 untersuchten Patienten nach drei Monaten der mittlere GH-Spiegel, gemessen während eines vierstündigen Profils, auf unter 2,5 µg/l gesenkt werden konnte, eine Normalisierung des IGF-I-Spiegels wurde bei 65% der Patienten erreicht. Weitere 19% hatten mittlere GH-Profil-Werte zwischen 2,5 und 5,0 µg/l, 12 bis 13% der Patienten wiesen weiterhin Werte

über 5,0 µg/l auf. Die in der genannten Studie behandelten Patienten waren fast alle erfolglos voroperiert und direkt vor Studienbeginn mit mindestens drei Injektionen Lanreotid PR (Somatuline® PR) behandelt worden (mediane Behandlungszeit 26 Monate [2–117 Monate]) [11]. In einer weiteren Studie mit 110 Akromegalie-Patienten konnte nach 30 Monaten (=Median [18–54 Monate]) Behandlung mit Octreotid LAR bei 75% der Patienten der IGF-I-Spiegel auf alters- und geschlechtsentsprechende Normwerte gesenkt werden, der mittlere GH-Spiegel während eines 3-Stunden-Profils wurde bei 72% auf $< 2,5$ µg/l und bei 27% < 1 µg/l reduziert [29].

Verglichen mit der zwei- bis dreimal täglichen Applikation von kurz wirksamem s. c. appliziertem Octreotid empfinden die meisten Patienten das größere Applikationsintervall von 28 Tagen als Erleichterung. Ein Problem stellt der technische Umgang mit der neuen Galenik dar. So muss unmittelbar vor der i. m. Injektion eine Suspension hergestellt werden, wobei es bei nur geringer Abweichung von der Herstelleranweisung schnell zu einer *Verklumpung* der Suspensionsanteile kommen kann. Dies kann zu einem Verstopfen der Injektionsnadel führen, sodass das Präparat nicht in ausreichender Menge appliziert werden kann.

Die Nebenwirkungen entsprechen denen von kurz wirksamem s. c. appliziertem Octreotid.

Lanreotid

Lanreotid gibt es in zwei verschiedenen lange wirksamen Formen. Lanreotid PR (=prolonged release, Somatuline® PR, in Deutschland nicht zugelassen) hat eine Wirkungs-dauer von 10 bis 14 Tagen und muss i. m. verabreicht werden. Das neuere Lanreotid Autogel (=Somatuline Autogel®) wirkt etwa 28 Tage und kann s. c. appliziert werden. Dabei führt Lanreotid Autogel zu konstanteren Plasmaspiegeln als Lanreotid PR [10]. Die Effektivität scheint bei Lanreotid Autogel auch etwas höher zu sein. So konnte in einer Studie von Gutt et al. bei der Hälfte der elf Patienten, die zuvor mit Lanreotid PR (median 1,4 Jahre) behandelt worden waren, bei der Therapie mit Lanreotid Autogel für 48 Monate der IGF-I-Spiegel normalisiert werden. Bei Studienbeginn unter Lanreotid-PR-Behandlung hatten nur 27% der Patienten einen im altersentsprechenden Normbereich liegenden IGF-I-Spiegel [12]. Chanson et al. verglichen die Wirksamkeit von Lanreotid PR mit Octreotid LAR bei 125 Patienten. Dabei wurden alle Patienten mit Lanreotid PR vorbehandelt (mediane Therapiezeit 26 Monate [2–117 Monate]). Unter der Gabe von Lanreotid PR konnte bei 48% der Patienten der IGF-I-Spiegel in den altersentsprechenden Normbereich gesenkt und bei 54% der mittlere GH-Wert während eines vierstündigen Profils normalisiert werden. Nach dreimonatiger Behandlung mit Octreotid LAR waren bei 65% der Patienten die IGF-I-Werte und bei 68% die mittleren GH-Werte normalisiert (Abb. 1) [11]. Die Effektivität von Lanreotid Autogel und Octreotid LAR scheint hingegen ähnlich zu sein, wie in einer Studie mit 25 Patienten gezeigt werden konnte [13] (Übersicht gepoolter Daten zum biochemischen Effekt der Somatostatin-Analoga in Tabelle 2).

Da Lanreotid PR analog Octreotid LAR direkt vor der Injektion zu einer Suspension gemischt werden muss, können beim Spritzvorgang ähnliche Verklumpungsprobleme auf-

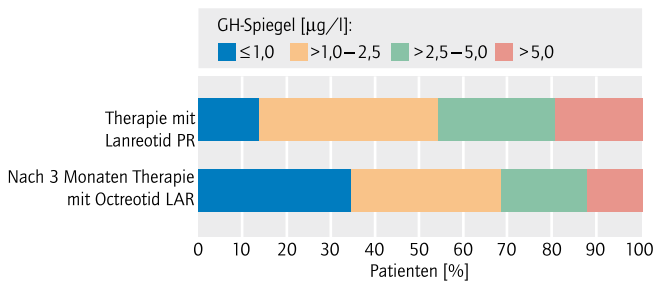


Abb. 1. Aufteilung der GH-Mittelwerte eines 4-Stunden-Profiles in GH-Bereiche (blau $\leq 1,0 \mu\text{g/l}$, gelb $> 1,0-2,5 \mu\text{g/l}$, grün $> 2,5-5,0 \mu\text{g/l}$, rot $> 5,0 \mu\text{g/l}$) unter Lanreotid-PR-Therapie für 26 Monate (median, 2-117 Monate) und nach 3 Monaten Therapie mit Octreotid LAR (n = 107). Dabei war bei 48 % der Patienten nach Lanreotid PR der IGF-I-Spiegel im altersentsprechenden Normbereich, nach dreimonatiger Behandlung mit Octreotid LAR waren bei 65 % der Patienten die IGF-I-Werte normalisiert [mod. nach 11].

treten. Lanreotid Autogel ist einfacher in der Handhabung, da es in einer neuen galenischen Form als *Fertigspritze* zu 60, 90 und 120 mg injektionsbereit zur Verfügung steht und somit ohne technische Schwierigkeiten s. c. appliziert werden kann. Aufgrund der besseren Darreichungsform und des längeren Injektionsintervalls hat sich Lanreotid Autogel gegenüber Lanreotid PR bei gleichen Monatstherapiekosten durchgesetzt.

Pasireotid

Das neue zyklische Hexapeptid Pasireotid, das derzeit in Studien eingesetzt wird, zeichnet sich durch die Bindung an die Somatostatin-Rezeptoren 1 (sst_1), 2 (sst_2), 3 (sst_3) und 5 (sst_5), mit besonders hoher Affinität zum sst_5 , aus. Im Vergleich zu Octreotid ist die Affinität zu sst_1 und sst_5 von Pasireotid 30- bis 40-mal höher, zum sst_3 fünfmal höher, zum sst_2 jedoch 2,5-mal geringer. Da 86 % der GH-sezernierenden Adenome sst_5 -Rezeptoren exprimieren, ergibt sich hier eine weitere Therapieoption besonders für die Patienten, die auf die anderen Somatostatin-Analoga nicht ausreichend ansprechen. In bisherigen Untersuchungen konnte dieser Effekt bestätigt werden. Pasireotid s. c. hat eine längere Halbwertszeit als s. c. injiziertes Octreotid und wird aktuell unter Studienbedingungen in Dosierungen von 200 bis 600 μg zweimal täglich s. c. appliziert. Ein lang wirksames Depotpräparat, das nur noch alle 28 Tage i. m. injiziert werden muss, wird gerade ebenfalls im Rahmen von klinischen Studien getestet.

Die Nebenwirkungen sind ähnlich denen von Octreotid, wobei eine Verschlechterung des Blutzuckerstoffwechsels

häufiger aufzutreten scheint [15]. Dies kommt vermutlich durch die Wirkung auf den sst_3 an den Beta-Zellen des Pankreas zustande.

Weitere mögliche Indikationen der Somatostatin-Analoga

Verkleinerung der Adenomgröße durch Somatostatin-Analoga

Natives Somatostatin kann die Proliferation von normalen Hypophysenzellen sowie von Adenomzellen inhibieren. Diese Wirkung erreicht es zum einen über die Rezeptoren sst_1 , sst_2 , sst_4 und sst_5 durch eine Hemmung des Zellzyklus, zum anderen über die Rezeptoren sst_3 und wahrscheinlich sst_2 durch eine Induktion der Apoptose [16]. Auch die Somatostatin-Analoga können, wie in insgesamt 36 Studien mit 921 Patienten untersucht wurde, zu einer Größenreduktion des Adenoms führen. So ergab eine Metaanalyse dieser 36 Studien, dass Octreotid LAR bei 57 % der Patienten zu einer Verkleinerung der Tumormgröße führt. Für kurz wirksames s. c. Octreotid und Lanreotid PR fiel die Ansprechrate mit 45 % und 24 % bei allen Patienten insgesamt etwas geringer aus. Dabei war bei nur 20 von 921 Patienten (3 %) eine Tumorergrößerung zu beobachten, wobei hier auch Patienten, die bezüglich der IGF-I- und GH-Werte nicht auf die Medikation angesprochen haben, mit eingeschlossen sind. Somit weisen vermutlich nur Patienten, die gar nicht auf das Medikament ansprechen, eine Adenomvergrößerung auf. Die durchschnittliche Größenreduktion des Adenoms betrug etwa 50 % [16]. Zu beachten ist bei diesen Ergebnissen, dass die Bestimmung der Adenomgröße für die einzelnen Studien *nicht unter standardisierten Bedingungen* erfolgte und bei der Messung von Adenomen die Messungenauigkeit bei etwa 20 % lag. Somit sind die Ergebnisse sicherlich nur bedingt vergleichbar, geben aber einen Hinweis auf das Ausmaß der Adenomverkleinerung durch Somatostatin-Analoga. Mögliche *prädiktive Faktoren* für die Ausprägung der Adenomverkleinerung sind die ursprüngliche Tumormgröße, das biochemische Ansprechen auf die Therapie, die operative und strahlentherapeutische Vorbehandlung und die Dosierung des verwendeten Somatostatin-Analogs. **Tabelle 3** gibt die Anzahl der Patienten mit signifikanter Tumorreduktion nach Primärtherapie mit Somatostatin-Analoga zusammengefasst aus 14 Studien an.

Präoperative Therapie mit Somatostatin-Analoga

Es wird unterschiedlich beurteilt, ob die präoperative Gabe von Somatostatin-Analoga sinnvoll ist. Vermutlich können durch die präoperative Therapie die Operationsbedin-

Tab. 2. Biochemischer Effekt der Somatostatin-Analoga-Therapie, zusammengefasst aus 45 Studien [mod. nach 28]

	Patienten in Remission [%]		Mittlere GH-Spiegel [$\mu\text{g/l}$]		Mittlere IGF-I-Spiegel [ng/ml]	
	GH	Normalisiertes IGF-I	Vor Therapie	Mit Therapie	Vor Therapie	Mit Therapie
Octreotid s. c. (n = 266)	53 \pm 0,05	54 \pm 0,05	40,8 \pm 4,3	8,76 \pm 1,0	693 \pm 66	288 \pm 41
Lanreotid PR (n = 914)	48 \pm 0,04	47 \pm 0,03	16,9 \pm 3,2	5,9 \pm 1,3	741 \pm 51	442 \pm 30
Octreotid LAR (n = 612)	57 \pm 0,05	67 \pm 0,05	12,6 \pm 3,9	3,2 \pm 1,53	644 \pm 66	327 \pm 30,5
Lanreotid Autogel ¹ (n = 123)	68	43 ²	2,8 \pm 0,2 ¹	2,4 \pm 0,2	332 \pm 15 ¹	287 \pm 12

Ergebnisse aus 45 Studien zusammengefasst; angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen

¹ Patienten wurden vor Studienbeginn mit Lanreotid PR behandelt [32];

² Patienten [%], die sowohl bezüglich ihres GH- als auch ihres IGF-I-Spiegels in Remission waren

Tab. 3. Anzahl der Patienten mit signifikanter Tumorreduktion nach Primärtherapie mit Somatostatin-Analoga [mod. nach 18]

Medikament	Studien [n]	Eingeschlossene Patienten [n]	Patienten mit signifikanter Tumorreduktion [n]	Patienten mit signifikanter Tumorreduktion [%] (Anzahl/Gesamtanzahl)
Octreotid s. c.	9	233	79	34 (79/233)
Lanreotid PR	3	149	47	32 (47/149)
Octreotid LAR	2	42	29	69 (29/42)

Daten aus 14 Studien zusammengefasst; untersuchte Patienten n=424; Patienten mit signifikanter Tumorreduktion n=155; Prozentsatz der Patienten mit signifikanter Tumorreduktion: 155/424 (36,6%); mittlerer Prozentsatz an signifikanter Reduktion der TumorgroÙe zusammengefasst aus 7 dieser Studien: 49,8%.

Über die Effektivität der Adenomreduktion bei Primärtherapie durch Lanreotid Autogel liegen bisher keine Studien vor.

Zu beachten ist, dass die Studien bezüglich ihres Designs sehr heterogen sind und sich die jeweiligen Studienkriterien für die Tumorreduktion unterscheiden. Daher sind diese Zahlen nur bedingt vergleichbar.

gungen und die Operationsergebnisse verbessert werden. Somit könnten die metabolischen Begleiterkrankungen der Akromegalie, wie gestörte Glucosetoleranz, kardiovaskuläre und respiratorische Störungen, reduziert werden, was unter anderem das Narkoserisiko senkt. Auch der Krankenhausaufenthalt könnte somit verkürzt werden. Dass niedrigere präoperative GH- und IGF-I-Spiegel die Remissionsrate erhöhen, ist bereits bekannt. So könnte aber auch eine präoperative medikamentöse Reduktion der Adenomgröße die Remissionsrate erhöhen. Gerade bei Makroadenomen, die bis in den Sinus cavernosus hineinwachsen und bei denen eine Heilung durch alleinige Operation sehr unwahrscheinlich ist, könnte die medikamentöse Volumenreduktion von Vorteil sein. Zu beachten ist allerdings, dass die medikamentöse Reduktion der TumorgroÙe erfahrungsgemäß erst nach etwa 3 bis 6 Monaten messbar wird.

In einer retrospektiven Studie von Colao et al. mit 59 Patienten wurde der Einfluss einer präoperativen Octreotid-Gabe untersucht. Dabei waren 37 Patienten nicht vorbehandelt, 22 Patienten waren für 3 bis 6 Monate mit Octreotid vortherapiert. 2 Wochen nach der Operation waren bei 54,5% der vorbehandelten Patienten der GH- und der IGF-I-Spiegel normalisiert, bei der nicht vorbehandelten Gruppe war dies hingegen nur bei 29,7% der Fall. EKG-Veränderungen, insbesondere Sinusarrhythmien, ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien, Bluthochdruck und Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus, konnten bei der vorbehandelten Patientengruppe präoperativ deutlich gebessert werden. Auch der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt wurde durch die präoperative Octreotid-Gabe verkürzt [31]. Größere prospektive, randomisierte Studien liegen derzeit aber nicht vor. Somit ist letztendlich noch ungeklärt, ob die präoperative Therapie mit Somatostatin-Analoga zu einer geringeren postoperativen Krankheitsaktivität führt.

Somatostatin-Analoga als Primärtherapie

Immer öfter wird auch über Somatostatin-Analoga als alleinige Therapie diskutiert. Gerade bei Makroadenomen, die durch eine einmalige Operation nicht geheilt werden können und bei denen daraufhin eine postoperative medikamentöse Therapie indiziert ist, könnte die primäre und dauerhafte Behandlung mit Somatostatin-Analoga eine Option sein. Da die meisten Tumoren nach Absetzen der Medikamente innerhalb von 6 Monaten wieder an Größe zunehmen, müssen die Adenome lebenslang medikamentös behandelt werden, ebenso wie bei einem operativ nicht vollständig entfernten Adenom.

Ein Nachteil der lebenslangen Somatostatin-Analoga-Therapie sind sicherlich die hohen Therapiekosten sowie die eventuell auftretenden Nebenwirkungen der Langzeittherapie. Sinnvoll ist die alleinige medikamentöse Therapie jedoch bei

- inoperablen Patienten,
- bei Patienten mit hohem Narkoserisiko, kardiovaskulären oder pulmonalen Vorerkrankungen sowie
- bei Patienten, die sich gegen eine Operation aussprechen.

Bei Patienten mit Mikroadenom oder gut operablem Makroadenom, bei denen mit einer erfolgreichen operativen Adenomresektion eine lebenslange Heilung erreicht werden kann, scheint die medikamentöse Primärtherapie nach heutigem Wissensstand hingegen nicht sinnvoll.

Allerdings wurde kürzlich eine Studie zu dieser Patientengruppe veröffentlicht. Es wurden 67 Patienten über 48 Monate (=Median [6–108 Monate]) mit Octreotid LAR als Primärtherapie behandelt. Bei 68,7% der Patienten konnte der mittlere GH-Spiegel während eines 3-Stunden-Profils auf <2,5 µg/l und bei 70,1% der IGF-I-Spiegel in den altersentsprechenden Normbereich gesenkt werden. Die TumorgroÙe konnte bei 82,1% der untersuchten Patienten um 62%±31% reduziert werden [19].

Kombinationstherapie: Somatostatin-Analoga und Dopaminagonisten

Eine therapeutische Alternative ist die Kombination von Somatostatin-Analoga mit Dopaminagonisten. Besonders bei Adenomen, die zusätzlich zu GH vermehrt Prolactin sezernieren, scheint die kombinierte Gabe zu einer Reduktion der GH- und IGF-I-Spiegel zu führen. So konnte in einer prospektiven Studie mit 19 Akromegalie-Patienten, die mit alleiniger Somatostatin-Analoga-Therapie nicht ausreichend kontrolliert waren, bei 21% der Patienten der mittlere GH-Spiegel eines 3-Stunden-Profils auf <2,5 µg/l reduziert und bei 42% ein altersentsprechender IGF-I-Spiegel erreicht werden. Eine deutliche Verbesserung sowohl der mittleren GH- als auch der IGF-I-Spiegel wurde bei 47% der Patienten erzielt, eine teilweise Verbesserung immerhin bei 32%. Bei 2 Patienten wurde keine Veränderung beobachtet und bei weiteren 2 Patienten verschlechterten sich die Werte [17]. Somit scheint der Versuch einer Therapieoptimierung durch die kombinierte Gabe bei Patienten, die auf die alleinige Gabe von Somatostatin-Analoga schlecht ansprechen,

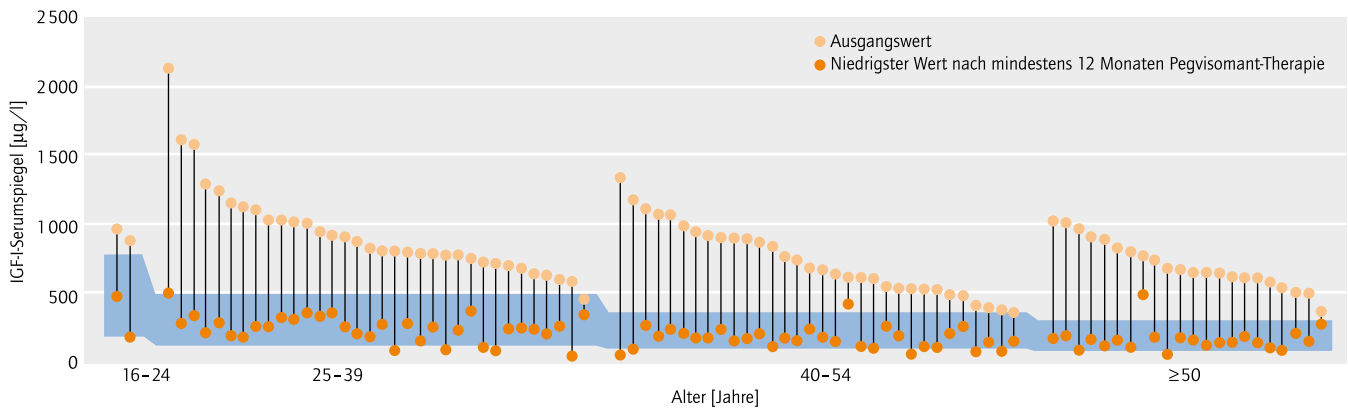


Abb. 2. Baseline (gelber Punkt) und niedrigster Wert (roter Punkt) der individuellen IGF-I-Konzentration von 90 Patienten nach mindestens 12 Monaten individuell titrierter Pegvisomant-Dosis täglich. Alle Patienten erhielten davor Dopaminagonisten oder Somatostatin-Analoga. Vor der Therapie mit Pegvisomant wurden die Dopaminagonisten für 2 Wochen und die Somatostatin-Analoga für 5 Wochen abgesetzt [mod. nach 21]. Die unterlegte Fläche zeigt den altersentsprechenden Normbereich des IGF-I-Werts an.

durchaus berechtigt, zumal die Dopaminagonisten kostengünstig sind und oral verabreicht werden können.

Chimäre Wirkstoffe

Ein neuer Ansatzpunkt ergibt sich aus der Entwicklung chimärer Wirkstoffe, wie BIM-23A387. Wie in einer Arbeit an 11 menschlichen GH-sezernierenden Tumoren in einer Zellkultur gezeigt werden konnte, bindet BIM-23A387 selektiv an $ss2$ und den Dopamin- D_2 -Rezeptor und supprimiert dabei sowohl die Sekretion von GH als auch von Prolactin stärker als bei der kombinierten Gabe des Somatostatin-Analogs Octreotid und des Dopaminagonisten Sulpirid. Inwieweit dieser Wirkstoff Einzug in die Patientenbehandlung halten wird, bleibt abzuwarten [23].

Der Wachstumshormon-Rezeptorantagonist Pegvisomant

Seit 2003 ist der erste synthetische Wachstumshormon-Rezeptorantagonist Pegvisomant (Somavert®) zugelassen. Pegvisomant ist ein rekombinantes Analogon von menschlichem GH, das durch Punktmutation an den Rezeptorbindungsstellen mit hoher Affinität an das GH-Rezeptormolekül bindet. Dadurch kommt es zu einer kompetitiven Hemmung am Rezeptor und zu einer Hemmung der Dimerisierung des GH-Rezeptors, wodurch die Signaltransduktion und dadurch die Bildung von IGF-I verhindert wird. Durch Pegylierung von Pegvisomant mit Polyethylenglykol wird die biologische Halbwertszeit auf mehr als 72 Stunden erhöht und die Bildung von Antikörpern verhindert. Pegvisomant bindet zum einen an den GH-Rezeptor, zum anderen auch an die GH-Bindungsproteine (GHBP) im Serum, hat aber keine direkte Wirkung auf das GH-produzierende Adenom. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 112 akromegalen Patienten konnte durch tägliche s. c. Gabe von entweder 10, 15 oder 20 mg Pegvisomant über 12 Wochen bei 89% der Patienten eine Normalisierung der IGF-I-Spiegel und eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome erreicht werden. Da fast alle Patienten voroperiert und etwa die Hälfte bestrahlt worden waren, somit die Krankheitsaktivität bei diesen Patienten

schlecht kontrollierbar war, sind dies bemerkenswerte Ergebnisse [20]. In einer anderen Studie von van der Lely et al. mit individuell optimierter Pegvisomant-Dosis über mindestens 12 Monate konnte sogar bei 97% der 152 Patienten der IGF-I-Wert normalisiert werden (Abb. 2). Außerdem wurde eine signifikante Reduktion der Nüchterninsulin- und Nüchternblutzuckerspiegel gesehen. Somit könnte Pegvisomant auch bei Akromegalie-Patienten mit Störungen der Glucosetoleranz Verwendung finden [21].

Durch Pegvisomant kommt es zu einer dosisabhängigen Erhöhung des endogenen GH. Dies ist Folge einer gesteigerten GH-Produktion, da Pegvisomant im Gegensatz zu den Somatostatin-Analoga *keinen hemmenden Einfluss* auf die GH-Produktion des Adenoms hat. Auch wird durch die Senkung des peripheren IGF-I-Spiegels das hemmende Feedback auf die hypophysäre GH-Sekretion reduziert und durch die Blockade der GH-Rezeptoren durch Pegvisomant auch am Adenom selbst die teilweise noch vorhandene Autoregulation der GH-Produktion aufgehoben. Dabei muss beachtet werden, dass endogenes GH nur mit spezifischen Assays gemessen werden kann, da übliche GH-Assays mit Pegvisomant kreuzreagieren und dieses daher mit messen. Weiterhin beobachtet werden muss, ob es aufgrund dieser Veränderungen der somatotropen Achse unter Pegvisomant zu einer Adenomprogression kommt. Bisher gibt es keinen Hinweis dafür, dass Pegvisomant direkt ein *Adenomwachstum* induziert.

Insgesamt kam es bisher bei 7 von 313 Patienten weltweit bei einer mittleren Behandlungszeit von 17 Monaten zu einer Tumorvergrößerung bei der Therapie mit Pegvisomant (2–3%) [30]. Keiner von diesen Patienten wurde vorher bestrahlt. Derzeitige Empfehlungen schlagen alle 6 bis 12 Monate die Durchführung einer Kernspintomografie der Hypophyse vor [22], um ein eventuelles Wachstum des Hypophysenadenoms nicht zu übersehen.

Pegvisomant wird sehr gut vertragen. In einigen seltenen Fällen wurde von einer Erhöhung der Lebertransaminasen-Werte berichtet, die sich aber nach Absetzen des Medikaments wieder normalisierten. Auch bei den meisten Patienten, bei denen die Therapie fortgesetzt wurde, wurde von einer spontanen Normalisierung berichtet. Eine regelmäßige Laborkontrolle der Leberwerte wird hier aber empfohlen. Ansonsten wurde von unspezifischen Symptomen,

wie Kopfschmerzen, Infektionen, Schmerzen, Grippe-ähnlichen Symptomen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle, berichtet. Die Gallenblasenmotilität hingegen wird nicht beeinflusst [22].

Die Therapie mit Pegvisomant ist sehr teuer und kostet je nach Dosierung für 10 bis 40 mg täglich zwischen 2 800 bis 10 200 Euro pro Monat.

Kombinationstherapie: Somatostatin-Analoga und Wachstumshormon-Rezeptorantagonist

Obwohl die Einführung von Somatostatin-Analoga und dem Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten Pegvisomant zu einer deutlichen Verbesserung der medikamentösen Therapieoptionen für Patienten mit Akromegalie geführt hat, weisen beide Medikamentengruppen einige Nachteile auf. So kann es einerseits insbesondere unter Therapie mit Somatostatin-Analoga verstärkt zu Nebenwirkungen kommen, andererseits fallen bei Pegvisomant hohe Therapiekosten an. Dies hat zu Überlegungen geführt, die beiden Medikamente zu kombinieren. Hierzu liegen zwei kleinere Pilotstudien vor, die bei unterschiedlichen Dosiskombinationen einen deutlich *synergistischen Effekt* beider Medikamente zeigen. So konnten Feenstra et al. [24] bei 19 Patienten, deren biochemische Krankheitsaktivität durch Somatostatin-Analoga nicht normalisierbar war, zeigen, dass die zusätzliche Gabe von 40 bis 80 mg Pegvisomant s. c. einmal wöchentlich bei 18 Patienten zu einer Normalisierung der IGF-I-Werte führte. Jörgensen et al. [25] führten eine Kombinationsstudie mit 11 Patienten durch, bei der die Patienten in einem von 5 Behandlungszyklen 12 Wochen 15 mg Pegvisomant täglich in Kombination mit Octreotid 30 mg alle 2 bis 4 Wochen bekamen. Verglichen mit den anderen 4 Behandlungszyklen (alleinige Octreotid-Therapie 30 mg alle 2 bis 4 Wochen, keine Therapie, 10 mg/Tag Pegvisomant für 6 Wochen und 15 mg/Tag Pegvisomant für 6 Wochen) zeigte sich bei der kombinierten Therapie die stärkste Reduktion der IGF-I-Spiegel (Abb. 3). Eine Erklärungsmöglichkeit sahen die Autoren in dem um 20% höheren Pegvisomant-Serumspiegel bei der gleichzeitigen Somatostatin-Therapie, wobei unklar bleibt, ob eine veränderte Clearance oder eine andere Volumenverteilung von Pegvisomant ursächlich für den höheren Serumspiegel ist.

Außerdem konnte durch die Kombination von Pegvisomant und Octreotid die Glucosetoleranz deutlich verbessert werden. Dies kommt vermutlich zum einen dadurch zustande, dass Pegvisomant selbst keinen negativen Einfluss auf die Glucosetoleranz hat, sondern diese sogar zu verbessern scheint. Zum anderen wird durch die Kombinationstherapie eine geringere Menge Somatostatin-Analoga benötigt. Somit fällt die Hemmung der Insulinsekretion durch die Somatostatin-Analoga geringer aus [21].

Ein weiterer Vorteil der kombinierten Gabe ist eine Reduktion der Therapiekosten. Durch einen additiven Effekt der beiden Medikamente kann wahrscheinlich die absolute Menge der Einzelpräparate reduziert werden, wie Feenstra et al. wie oben beschrieben, zeigten [24].

Somit könnte die kombinierte Gabe von Somatostatin-Analoga und Wachstumshormon-Rezeptorantagonist eine

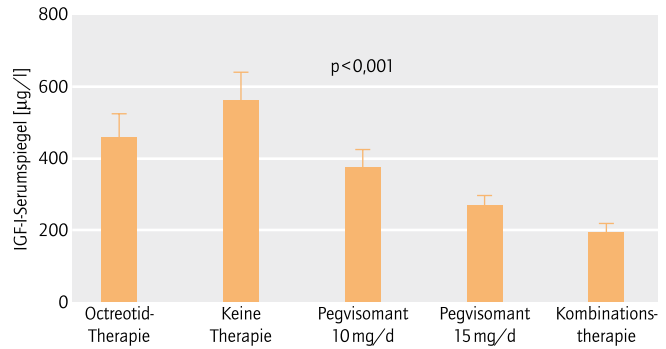


Abb. 3. Mittelwerte und Standardabweichungen für die IGF-I-Spiegel nach Gabe von Octreotid 30 mg/alle 2–4 Wochen, ohne Therapie, Pegvisomant 10 mg/d für 6 Wochen, Pegvisomant 15 mg/d für 6 Wochen und für 12 Wochen kombinierter Gabe von Octreotid 30 mg/alle 2–4 Wochen und Pegvisomant 15 mg/d ($p < 0,001$) [mod. nach 25].

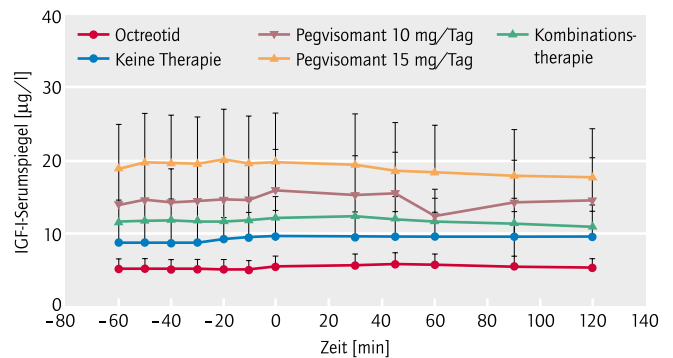


Abb. 4. Mittelwerte und Standardabweichung für endogenes GH (Mittelwert aus 12 Messungen während eines 3-Stunden-Profiles) nach Octreotid 30 mg/alle 2–4 Wochen, ohne Therapie, Pegvisomant 10 mg/d für 6 Wochen, Pegvisomant 15 mg/d für 6 Wochen und nach 12 Wochen kombinierter Gabe von Octreotid 30 mg/alle 2–4 Wochen und Pegvisomant 15 mg/d ($p < 0,01$) [mod. nach 25].

Therapieoptimierung darstellen. Es scheint, als würde diese Kombination zu normalisierten IGF-I-Spiegeln führen, bei nicht oder nur leicht ansteigendem endogenem GH (Abb. 4) und ohne das Risiko einer Adenomprogression. Weitere Studien müssen allerdings das optimale Dosisverhältnis beider Medikamente sowie die Indikation dieser Kombination klären.

Fazit

Zusammengefasst stellt die transspheoidale Resektion des Hypophysenadenoms weiterhin die Therapie der ersten Wahl dar. Ist der Patient postoperativ nicht in Remission, so kann, besonders bei zusätzlicher Prolactin-Sekretion des Adenoms, ein Therapieversuch mit Dopaminagonisten erfolgen. Bleibt auch hier der gewünschte Erfolg aus, so sollte geprüft werden, ob der Patient von einer zweiten Operation profitiert. Falls nicht, kann eine Behandlung mit Somatostatin-Analoga eingeleitet werden. Aufgrund der langen Wirkungsdauer sind bei einer Behandlung mit Somatostatin-Analoga Octreotid LAR und Lanreotid Autogel zu bevorzugen. Lässt sich die Akromegalie

darunter weiterhin nicht kontrollieren oder treten erhebliche Nebenwirkungen auf, kann entweder bei einem gut abgrenzbaren Resttumor bestrahlt, eine Kombination mit Dopaminagonisten eingeleitet oder auf Pegvisomant umgestellt werden. Das jeweilige Vorgehen sollte interdisziplinär von Endokrinologen, Neurochirurgen und gegebenenfalls von Strahlentherapeuten individuell für den Patienten festgelegt werden. Der Stellenwert der kombinierten Therapie von Somatostatin-Analoga und Pegvisomant ebenso wie neuerer Somatostatin-Analoga (z. B. Pasireotid) muss in weiteren Studien geprüft werden.

Die präoperative medikamentöse Behandlung kann in Einzelfällen angewandt werden, wenn aufgrund der Aktivität der Akromegalie die Operationsfähigkeit der Patienten eingeschränkt ist. Die alleinige medikamentöse Primärtherapie bleibt vorerst wohl auf inoperable Patienten und Patienten mit hohem Operationsrisiko beschränkt.

Somatostatin analogues and growth hormone receptor antagonist in therapy of acromegaly

The first line therapy in the treatment of acromegaly is transsphenoidal pituitary surgery. If disease activity is not controlled after surgery then medical treatment is recommended.

Somatostatin analogues are the first line medical treatment. At the moment there are mainly three types of somatostatin analogues in use: The short acting octreotide s. c. which has to be injected 2 to 3 times per day and the long acting octreotide LAR and lanreotide autogel i. m. depot preparations which have to be injected only every 28 days. Somatostatin analogues are able to normalize growth hormone and to reduce IGF-I (Insulin like growth factor I) to an age-matched normal value in 60% of the patients. The main advantage of somatostatin analogues is the control of tumor growth and they are well tolerated. The most common side effects are brief gastrointestinal symptoms and cholesterol gallstones.

In 2003 the first growth hormone receptor antagonist pegvisomant was made available. In more than 90% of patients under treatment, IGF-I could be reduced to an age-matched normal value. As pegvisomant does not have direct effects on the adenoma, GH rises. Pegvisomant is injected daily subcutaneously and is well tolerated. In a few cases an increase in liver transaminases is reported. Whether or not pegvisomant rarely leads to tumor progression is currently being investigated.

Keywords: Acromegaly, somatostatin analoga, octreotide, lanreotide, growth hormone receptor antagonist, pegvisomant

Literatur

- Stalla GK. Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen. Uni-Med Science 2006;2:47–54.
- Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:374–8.
- Racine MS, Barkan AL. Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. Pituitary 2002;5:67–76.
- Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatostatin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profil. Eur J Endocrinol 2002;146:707–16.
- Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3013–8.
- Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, et al. Octreotide treatment of acromegaly: A randomized, multicenter study. Ann Intern Med 1992;117:711–8.
- Stewart PM. Current therapy for acromegaly. Trends Endocrinol Metab 2000;11:128–32.
- Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I. Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3267–72.
- Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;53:719–24.
- Ipsen Ltd. Somatuline (Lanreotide): Summary of product characteristics. Berkshire: Ipsen Ltd., 2002.
- Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, Bachelot Y, et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. Clin Endocrinol 2000;53:577–86.
- Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, Dieterle C, et al. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:139–44.
- Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, et al. Efficacy and tolerability of lanreotide autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. Eur J Endocrinol 2004;151:317–24.
- Hatzack C, Reichardt B, Strasburger CJ, Schopohl J. Longterm follow up of patients with acromegaly. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105(Suppl 1):abstract 132.
- Van der Hoek J, van der Lelij A, Feelders RA, de Herder WW, et al. The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients. Clin Endocrinol 2005;63:176–84.
- Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1856–63.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. Clin Endocrinol 2004;61:209–15.
- Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, et al. Clinical review: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4405–10.
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. J Clin Endocrinol Metab 2006;prepublished online.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 2000;342:1171–7.
- Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet 2001;358:1754–9.
- Vance ML, Laws RE Jr. Role of medical therapy in the management of acromegaly. Neurosurgery 2004;56:877–85.
- Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5545–52.
- Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. Lancet 2005;365:1644–6.
- Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, et al. Co-treatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5627–31.
- Wass J, Lamberts S, Melmed S. Long-term treatment strategies for acromegaly. In: Wass J (ed.). Handbook of acromegaly. BioScientifica Ltd.: Bristol, 2001:79–83.
- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4 year follow up. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3105–12.
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4465–73.
- Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Giorgio P, et al. Four-year treatment with octreotide long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3090–8.
- Besser GM, Burman P, Daly AF. Review: Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. Eur J Endocrinol 2005;153:187–93.
- Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, et al. Effect of octreotide pre-treatment on surgical outcome in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3308–14.
- Caron Ph, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, et al. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel®. Clin Endocrinol 2004;60:734–40.

Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose

Dauerhafter Frakturschutz durch Adjustierung des gestörten Knochenstoffwechsels

Johann D. Ringe, Leverkusen

Ziel jeder Therapie der Osteoporose muss es sein, das erhöhte Frakturrisiko durch Verbesserung von Knochenmasse, -architektur und -qualität zu senken. Da der Knochen ein lebendes Gewebe ist und einem permanenten Umbauprozess unterliegt, kann dies nur durch direkte Beeinflussung der Knochenzellen, die am Umbau beteiligt sind, gelingen. Dabei ist es für die Auswahl eines Osteoporose-Medikaments wichtig, die pathophysiologischen Vorgänge des Knochenumbaus und die verschiedenen Wirkungsmechanismen der heute verfügbaren Substanzen zu verstehen. Im Sinne einer Materialerneuerung wird alte und schadhafte Knochensubstanz durch die Osteoklasten abgebaut und wie bei einer Wanderbaustelle nachfolgend durch neue Knochensubstanz der Osteoblasten ersetzt. Bei der postmenopausalen Osteoporose ist dieses physiologische „Bone Remodelling“ gestört – überwiegend im Sinne eines erheblich gesteigerten Umsatzes: Das vermehrt durch Osteoklasten abgeräumte alte Knochenmaterial wird nur ungenügend von den Osteoblasten durch neue Substanz ersetzt. Idealerweise müsste ein spezifisches Osteoporose-Therapeutikum dieses Ungleichgewicht adjustieren, das heißt die Knochenumbauvorgänge auf ein normales Maß zurückführen, um damit Reparatur und dauerhafte Stabilisierung der verbliebenen Strukturen zu ermöglichen.

Arzneimitteltherapie 2007;25:216–21.

Osteoporose – ein brisantes Problem

Nach der gültigen WHO-Definition ist die Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, die durch geringe Knochenmasse und eine verschlechterte Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist und entsprechend mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit oder Frakturanfälligkeit einhergeht [1]. Das amerikanische NIH (National Institutes of Health) definiert die Osteoporose ähnlich: Eine Störung, die durch beeinträchtigte Knochenfestigkeit eine Person anfällig für Frakturen macht. Die Knochenfestigkeit eines Individuums basiert zugleich auf Knochendichte und Knochenqualität [2]. Die ETCOG-Studie (Epidemiology, treatment and cost of osteoporosis in Germany [3]) hat gezeigt, dass aufgrund der Altersentwicklung in unserer Bevölkerung Osteoporose unter allen chronischen Krankheiten derzeit den schnellsten Prävalenzanstieg zu verzeichnen hat und zunehmend epidemische Ausmaße annimmt. Im Jahr 2003 litten 7,8 Mio. Deutsche (26 % der Bevölkerung über 50 Jahre) an Osteoporose. Die Prävalenzrate bei Frauen über 50 lag bei 39 % und 59 % bei den über 75-Jährigen. Hatte sich bereits eine Fraktur ereignet, wurde die Osteoporose am häufigsten von Orthopäden und Allgemeinmediziner diagnostiziert. Von allen Osteoporose-Patienten erhielten jedoch nur 21,6 % Osteoporose-spezifische Medikamente.

Die mit Abstand meisten Verordnungen stellen mit etwa 90 % Analgetika dar.

Da eine Osteoporose immer chronisch progredient verläuft, ist es entscheidend, dass die spezifische, den Knochenumbau beeinflussende Therapie frühzeitig gestartet wird, die eingesetzten Medikamente über einen langen Zeitraum wirksam sind und gut vertragen werden (Abb. 1).

Die aktuellen Leitlinien des Dachverbands Osteologie (DVO) zur Osteoporose [4] zeigen deutlich, dass beim praktischen Umgang mit Osteoporose-Patienten ein Umdenken stattgefunden hat. Die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie zielen erstmals auf das tatsächliche Frakturrisiko des individuellen Patienten. Eine Primärprophylaxe eines möglichen zukünftig erhöhten Frakturrisikos ist nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht belegt und wird daher nicht empfohlen. Neben der bisher vorrangig beachteten Knochendichte wird insbesondere das Alter der Patienten neben anderen klinischen Risikofaktoren (u. a. Geschlecht, Body-Mass-Index, Nicotin-Konsum, Immobilität, multiple Stürze, bekannte Oberschenkelhals-Frakturen

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Klinikum Leverkusen, Medizin. Klinik 4, (Schwerpunkt: Rheumatologie/Osteologie), Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

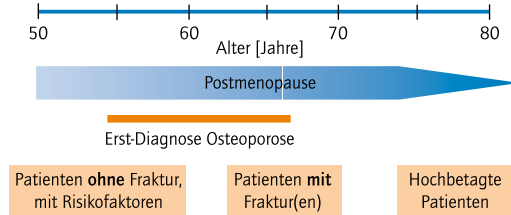


Abb. 1. Osteoporose-Therapie – Langzeitbehandlung mit unterschiedlichen Herausforderungen

eines Elternteils) in die Risikoabschätzung einbezogen. Alle Risikofaktoren zusammen betrachtet sind maßgeblich und zugleich notwendig für die Bestimmung des aktuellen Frakturrisikos eines Patienten.

Der Arzt muss nach Ausschluss einer sekundären Osteoporose die Maßnahmen zur Senkung des weiteren Frakturrisikos unter Einbeziehen einer medikamentösen, analgetischen und physikalischen Therapie sowie gegebenenfalls psychosozialer Betreuung individuell festlegen.

Medikamentöse Therapieoptionen bei Osteoporose

Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wird mit der *Basistherapie* begonnen. Diese beinhaltet eine individuelle Beratung zu Risikofaktoren sowie einer Supplementierung mit Calciumsalzen und Vitamin D [5] und eine adäquate *Schmerztherapie* einschließlich physikalischer Therapiemaßnahmen [6]. Parallel dazu muss eine *spezifische Osteoporose-Therapie* festgelegt werden. Durch Effekte auf die Osteoklasten und/oder Osteoblasten zielt diese den *Knochenumbau modifizierende Therapie* darauf ab, die verbliebenen Knochenstrukturen zu erhalten oder sogar wieder zu verstärken und zu stabilisieren. Eigentliches Ziel ist dabei, das Risiko erster oder weiterer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen signifikant zu reduzieren und die Knochenqualität zu verbessern.

Die in den aktuellen DVO-Leitlinien in der Kategorie A gelisteten Medikamente zur spezifischen, den Knochenumbau beeinflussenden Behandlung bei postmenopausaler Osteoporose lassen sich drei unterschiedlichen Wirkungsprinzipien zuordnen (Tab. 1).

Osteoporose-Behandlung ist Langzeittherapie. Aus diesem Grund haben Sicherheit, Verträglichkeit und Compliance einen hohen Stellenwert. Alle Therapeutika werden auf Grund der derzeit verfügbaren Datenlage zur Prävention

Tab. 1. Einteilung der A-klassifizierten Substanzen zur spezifischen Osteoporose-Behandlung nach dem Wirkungsprinzip [nach 4]

Wirkungsprinzip	INN (Handelsnamen®, Beispiele)
Antiresorptiva	Alendronsäure (Fosamax) Risedronsäure (Actonel) Ibandronsäure (Bonviva) Raloxifen (Evista, Optruma) Estrogene
Dual wirksam/teilanabol	Strontiumranelat (Protelos)
Osteanabolika	Teriparatid (Forsteo)

vertebraler Frakturen empfohlen. Für das humane Parathormonpräparat Teriparatid besteht jedoch die Einschränkung einer auf 18 Monate begrenzten Anwendung bei manifester Osteoporose.

Zur Reduktion nicht-vertebraler Frakturen liegen nur für die Bisphosphonate Alendronsäure und Risedronsäure sowie für Strontiumranelat Nachweise der Evidenzklasse „A“ vor. In einer aktuellen Metaanalyse ergab sich, dass nur für Strontiumranelat und Risedronsäure eine Risikoreduktion für nicht-vertebrale Frakturen in der ITT-Population randomisierter Studien über drei Jahre nachgewiesen wurde [7], es besteht also für diese beiden Substanzen eine robuste Evidenz für diesen Frakturtyp.

Knochenremodelling und Therapie

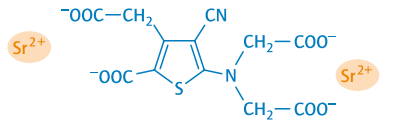
Um die den drei genannten Wirkungsprinzipien zugeordneten Substanzen der **Tabelle 1** richtig einzustufen und entsprechend anwenden zu können, muss beachtet werden, was bei der Entwicklung einer postmenopausalen Osteoporose pathophysiologisch geschieht und was mit der Therapie erreicht werden soll.

Die Qualität und Bruchfestigkeit des Knochens wird bestimmt durch *Struktur* (Mikroarchitektur, ggf. Mikrofrakturen) und *Materialeigenschaften* (Kristalleigenschaften, Mineralisationsgrad, Kollagen). Der Knochen einer postmenopausalen Frau befindet sich bedingt durch den Estrogenmangel überwiegend in einem hohen Umsatz (High-Turnover), also in einem beschleunigten Stoffwechsel mit starkem Knochenauf- und -abbau. Dieser gesteigerte Knochenumsatz führt dazu, dass sich das Gleichgewicht zwischen osteoklastärer Knochenresorption und osteoblastärer Knochenbildung zugunsten der Knochenresorption verschiebt und die Knochenfestigkeit durch Verlust an Masse und intakter Mikroarchitektur abnimmt.

Damit ist das Ziel einer Therapie definiert: *Reduktion des erhöhten Knochenstoffwechsels und Wiederherstellung des Gleichgewichts des physiologischen Knochenremodellings zu Gunsten des Knochenaufbaus.*

Knochenresorption (Osteoklasten) und Knochenbildung (Osteoblasten) sind über verschiedene Signalwege (z. B. RANK/RANKL) aneinander gekoppelt. *Antiresorptiva* hemmen die Knochenresorption über eine direkte Wirkung auf die Osteoklasten, in der Folge wird auch der Knochenaufbau durch die Osteoblasten gebremst. Die Zunahme der Knochendichte und Festigkeit erfolgt vorwiegend über eine vermehrte Mineralisierung bestehender Knochensubstanz. In der Konsequenz bedeutet das, dass der Knochenstoffwechsel insgesamt reduziert wird und je nach antiresorptiver Potenz der jeweiligen Substanz und Dauer der Anwendung ein mehr oder weniger ausgeprägter Low-Turnover resultiert [8].

Umgekehrt verhält es sich bei osteoanabolen Parathormon-Derivaten wie Teriparatid. Hier erfolgt primär eine Stimulation der osteoblastären Knochenbildung, belegt durch einen deutlichen Anstieg der Knochenbildungs-Marker und bedingt durch die Kopplung gleichzeitig eine Steigerung der Knochenresorption [9]. Es wird eine positive Bilanz bei einem auf ein höheres Niveau stimulierten Knochenstoffwechsel erreicht.



Ranelinsäure (organischer Anteil) + 2 Atome stabiles Strontium

Abb. 2. Strontiumranelat: 5-[Bis(carboxymethyl)amino]-2-carboxy-4-cyano-3-thiophenessigsäure, Distrontiumsalz

Strontiumranelat (Abb. 2), seit November 2004 in Deutschland zur Senkung des Frakturrisikos an Wirbelsäule und Oberschenkelhals bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zugelassen, hat einen dualen Wirkungsmechanismus: Der Knochenaufbau wird gefördert, der Knochenabbau gebremst. Strontiumranelat bildet so im ATC-Code [10] eine eigene therapeutische Klasse (M05BX03 – andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation) und wird in der Osteoporose-Leitlinie als teilanabol eingestuft. Die unterschiedlichen Wirkungen der drei Arzneimittel-Gruppen in Tabelle 1 auf die Knochenumbauvorgänge werden in Abbildung 3 durch ihre Effekte jeweils auf einen Knochenabbau- und Knochenaufbau-Marker verdeutlicht:

- Alendronsäure als Beispiel einer potenten rein anti-resorptiven Substanz senkt den Abbau, aber nachfolgend auch den Anbau, das heißt beide Marker-Kurven gehen nach unten.
- Teriparatid stimuliert die osteoblastäre Knochenneubildung, aber nachfolgend auch den Abbau, das heißt beide Marker steigen.
- Dual wirkendes Strontiumranelat hemmt die Knochenresorption und stimuliert die Knochenneubildung, das heißt es wirkt direkt auf die Signalwege und die jeweiligen Vorläuferzellen. Die Kurven der Umbaumarker bewegen sich in unterschiedliche Richtungen.

Abbildung 3 dient zur qualitativen Veranschaulichung der Wirkungsmechanismen. Ein quantitativer Vergleich zwischen den drei Studien ist aufgrund der Unterschiede in Patientengut, Studiendauer, der benutzten Marker und Messeinheiten nicht möglich.

Was ist Strontiumranelat?

Strontiumranelat besteht aus dem organischen Anteil Ranelinsäure und zwei stabilen (nicht-radioaktiven) Strontiumatomen (Abb. 2). Strontium ist ein knochenaffines Erdalkalimetall ähnlich Calcium. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens nimmt der Mensch Strontium auf natürlichem Weg in unterschiedlichen Mengen auf, was zu physiologischem Vorkommen geringer Mengen von Strontium in Weichgeweben, Blut und Knochen führt. Die ersten Untersuchungen von Strontium auf den Knochen wurden bereits 1910 durchgeführt [11], doch erst Untersuchungen aus den 80er Jahren ergaben Hinweise auf den therapeutischen Nutzen von Strontiumranelat bei Osteoporose [12]. Bei den Voruntersuchungen zu einer optimalen oralen Zufuhr des elementaren Strontiums erwies sich unter vielen organischen Säuren die Ranelinsäure als das ideale „Transportmolekül“. An der Dünndarmmukosa wird Ranelinsäu-

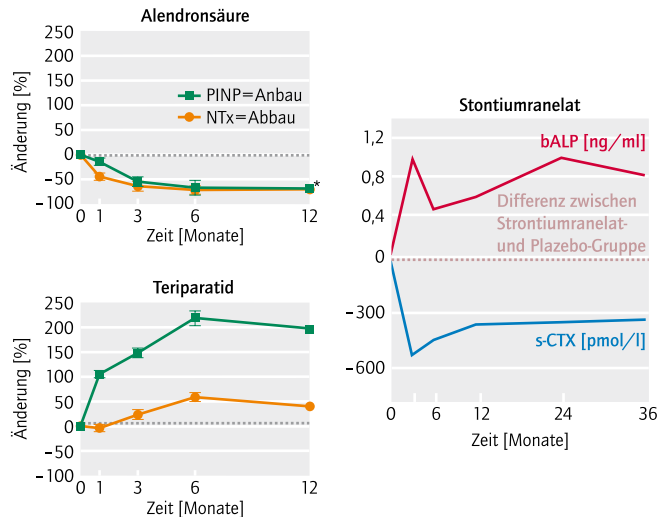


Abb. 3. Unterschiede im Verlauf der biochemischen Marker des Knochenanbaus und -abbaus für jeweils einen Vertreter der drei unterschiedlichen Therapieprinzipien [9, 25]

re abgespalten. Strontium wird über die Transportwege des Calciums resorbiert, Ranelinsäure zu 98 % unverändert fäkal eliminiert. In den Untersuchungen wurden auch Calciumranelat und Natriumranelat, aber auch andere Strontiumsalze getestet, die keine signifikanten Effekte auf den Knochenstoffwechsel ausübten.

Duale Wirkung zugunsten des Knochenaufbaus

Die duale Wirkung von Strontiumranelat, das heißt Stimulation der Knochenneubildung und gleichzeitig Reduktion des Knochenabbaus, ist in umfangreichen präklinischen und klinischen Studien belegt [13, 14]. Die interessanten gegensinnigen Effekte von Strontiumranelat auf Knochenneubildung und -abbau veranlassten verschiedene Arbeitsgruppen, die Wirkung dieser Substanz in vitro und in Tiermodellen mit osteoporotischen Knochenmasseverlusten zu untersuchen [15–19]. So regt Strontiumranelat in vitro die Proliferation von Präosteoblasten und die ossäre Kollagensynthese an [20]. Eine gesteigerte Anzahl von Osteoblasten nach Behandlung mit Strontiumranelat konnte auch im Tiermodell beobachtet werden [21]. Die Fusion von Makrophagen zu Präosteoklasten und deren weitere Differenzierung wird dagegen signifikant gehemmt [22]. Insgesamt bestätigten alle In-vitro-Studiendaten und Tierversuche am gesunden und osteopenischen Knochen den dualen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat [14].

Eine Langzeituntersuchung über fünf Jahre zur Arzneimittelsicherheit bei Menschen mit Entnahme von Knochenbiopsien zu verschiedenen Zeitpunkten bestätigt einerseits die duale, gleichzeitig osteoanabole und anti-resorptive Wirkung, andererseits den Erhalt eines physiologischen Remodellings zugunsten einer Knochenneubildung mit vollständig intakter Mineralisation [23]. Histomorphometrisch konnte gezeigt werden, dass Strontiumranelat die Kortikalisdicke erhöht, die Anzahl der Trabekel steigert und dass gesunder, lamellärer, neuer Knochen aufgebaut wird, der physiologisch mineralisiert ist [24]. Damit ist es ein Osteoporosemedikament, das nachweislich in vivo die Knochenneubildung stimuliert und gleichzeitig die Knochenresorption bremst.

Klinische Wirksamkeit bei langfristiger Therapie

Mit SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention, n = 1649) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis, n = 5091) sind zwei große Phase-III-Studien mit Strontiumranelat durchgeführt worden, die über fünf Jahre geplant und über die gesamte ITT-Population (ITT = Intention to treat) ausgewertet wurden [25, 26]. In diesen beiden Studien sind zum ersten Mal Frakturdaten als primäre Endpunkte über fünf Jahre festgelegt und ausgewertet worden. Die Patientinnen erhielten über fünf Jahre 2 g Strontiumranelat täglich (SOTI n = 719, TROPOS n = 2479) oder Plazebo (SOTI n = 723, TROPOS n = 2453) und zusätzlich über den gesamten Studienzeitraum Calciumsalze in der Kombination mit Vitamin D. Insgesamt war die Verträglichkeit sehr gut und mit Plazebo vergleichbar, das heißt, die beiden Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant in Anzahl und Schwere unerwünschter Wirkungen.

Strontiumranelat erhöht signifikant die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals. Die Therapie mit Strontiumranelat wirkt rasch und effektiv. Bereits im ersten Jahr betrug in der SOTI-Studie die Reduktion des relativen Risikos für eine vertebrale Fraktur 49 %. Wurden neun Patientinnen über drei Jahre täglich mit 2 g Strontiumranelat behandelt, konnte eine Fraktur verhindert werden (NNT = 9), nach drei Jahren hatten die behandelten Frauen insgesamt 41 % weniger vertebrale Frakturen. Frauen ohne prävalente Fraktur mit erniedrigter Knochendichte (T-Score > -2,5) profitieren ebenso. Die TROPOS-Studie zeigt darüber hinaus, dass sich der Frakturschutz nicht auf die Wirbelsäule beschränkt, sondern Strontiumranelat das relative Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen um 36 % (RR 0,64; p = 0,046) und andere Osteoporose-typische Frakturen (z. B. Humerus, Pelvis, Sacrum, Clavicula, Handgelenk) signifikant senkt (RR 0,84; p = 0,04) [25, 26].

Von großem praktischen Interesse ist eine kürzlich publizierte Datenanalyse, die belegt, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Knochendichte an der Hüfte und dem zu erwartenden Effekt auf das vertebrale klinische Frakturrisiko besteht [28]. Während der dreijährigen Behandlungsdauer ergibt sich ein signifikanter mathematischer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Knochendichte, gemessen an Schenkelhals oder Hüfte und einer Senkung des klinisch vertebralen Frakturrisikos.

4- und 5-Jahresdaten zur Frakturreduktion

Entgegen der Progredienz, die bei einer Osteoporose üblicherweise zu beobachten ist und zu neuen Frakturen führt, bleibt bei Therapie mit Strontiumranelat der Frakturschutz auch im vierten und fünften Behandlungsjahr erhalten. In der 4-Jahresauswertung der SOTI-Studie betrug die Reduktion des relativen Risikos für vertebrale Frakturen 33 % (RR 0,67; p < 0,001) unter Strontiumranelat im Vergleich zu Plazebo [27]. Im fünften Jahr erfolgte ein Cross-over zwischen Verum- und Plazeboarm.

Die TROPOS-Studie belegte unabhängig davon über fünf Jahre an 4935 Patientinnen signifikant die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen einschließlich proximaler Femurfrakturen. Die relative Rate der peripheren Frakturen in der Verum-Gruppe lag um 15 % unter der in der Plazebo-Gruppe (RR 0,85;

p = 0,03). Als sekundärer Endpunkt wurde bei 3646 Patientinnen das Risiko für eine neue Wirbelkörperfraktur ausgewertet. Das vertebrale Frakturrisiko sank um 24 % im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (RR = 0,76; p < 0,001) [26].

Frakturreduktion unabhängig vom Ausgangsrisiko

Vor dem Hintergrund der Progredienz einer Osteoporose wurde der Einfluss des diagnostizierten Ausgangsrisikos (Frakturen, Alter, BMD) auf die Senkung des Frakturrisikos bei Therapie mit Strontiumranelat untersucht [29]. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Senkung des vertebralen und nicht-vertebralen Frakturrisikos unabhängig vom Risikoprofil der Patientinnen.

Darüber hinaus konnten signifikante vertebrale und periphere Frakturreduktionen bei älteren Patientinnen über 80 Jahre belegt werden [30]. Die Datenanalyse einer australischen Arbeitsgruppe [31] belegt, dass es auch bei älteren und sehr alten Patientinnen nie zu spät ist für eine Osteoporose-Therapie! Das relative vertebrale Frakturrisiko wurde bereits ab dem ersten Jahr um 59 % (RR 0,41; p = 0,002) und über drei Jahre um 32 % (RR 0,68; p = 0,013) gesenkt. Das nicht-vertebrale relative Frakturrisiko war nach einem Jahr Therapie mit 41 % signifikant erniedrigt (RR 0,59; p = 0,027). Die Risikosenkung blieb über drei Jahre mit 31 % erhalten (RR 0,69; p = 0,011). Bei den schmerzhaften klinischen Frakturen ergab sich eine Senkung um 22 % (RR 0,78; p = 0,04). Die Medikation wurde gut vertragen und es gab keine Unterschiede im Vergleich zu jüngeren Patientinnen. Absolut gesehen, hat auch in dieser Population eine steigende Zahl von Patientinnen von der Therapie profitiert [31].

Strontiumranelat im Gesamtkonzept leitliniengerechter Osteoporose-Therapien

Voraussetzung für die Auswahl und den richtigen Einsatz eines Osteoporose-Therapeutikums ist es, die wichtigsten Pathomechanismen der postmenopausalen Osteoporose und die Wirkungsmechanismen der wichtigsten Osteoporose-Medikamente auf die Knochenumbauvorgänge zu kennen. **Abbildung 4** verdeutlicht nochmals schematisch die Hauptwirkungen der drei Therapiegruppen (vgl. **Tab. 1, Abb. 3**):

- Eine antiresorptive Substanz hemmt den Knochenabbau. Der horizontale Pfeil nach rechts veranschaulicht, dass durch die normale Kopplung der Knochenanbau ebenfalls heruntergefahren wird.
- Ein dual wirkendes Präparat wirkt hemmend auf den Abbau und gleichzeitig stimulierend auf den Anbau durch direkte Wirkung auf die jeweiligen Knochenzellen.
- Eine anabole Substanz stimuliert primär den Anbau; Durch die Kopplung (horizontaler Pfeil nach links) folgt unweigerlich auch Abbau, das heißt, hoher Knochenumsatz bleibt erhalten oder wird noch gesteigert.

Allein aufgrund des speziellen, sich von den anderen Medikamenten deutlich abhebenden Wirkungsmechanismus, ist Strontiumranelat ein interessantes Osteoporose-Therapeutikum. Erreicht wird eine Neueinstellung oder Adjustierung des gestörten Knochenbaus in Richtung eines physiologischen Umbaus mit positiver Knochenbilanz.

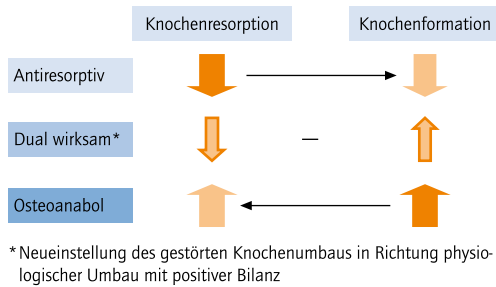


Abb. 4. Schematische Darstellung der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der drei Substanzklassen

Obwohl Strontiumranelat seit inzwischen zwei Jahren zugelassen ist, wurde diese Besonderheit von den meisten Osteoporose-Patienten betreuenden Ärzten nicht in dieser Deutlichkeit wahrgenommen. So herrschte immer Unsicherheit, wann die Substanz einzusetzen sei und inwiefern sie Vorteile gegenüber den etablierten Medikamenten (Bisphosphonaten, SERMs, PTH-Analoga) haben könnte. Deshalb wurde das Medikament im ersten Jahr nach der Zulassung überwiegend als „Lückenbüsser“ eingesetzt, das heißt bei Patienten, bei denen schon verschiedene Therapeutika „gelaufen waren“ und etwas Neues probiert werden sollte. Da Strontiumranelat mit seinem dualen Mechanismus jedoch sehr gute Wirkungen auf die Knochendichte und Frakturrisikoreduktion hat und gut verträglich ist, sollte es auch bei Therapie-Ersteinstellungen berücksichtigt werden. In den neuen DVO-Leitlinien ist Strontiumranelat gleichberechtigt in die A-Klassifikation der Medikamente erster Wahl aufgenommen worden.

Nachfolgend sind die wichtigsten Argumente für die Anwendung von Strontiumranelat bei allen Schweregraden und Altersgruppen der postmenopausalen Osteoporose zusammengefasst:

- Nachgewiesene Risikominderung vertebraler Frakturen bereits nach einem Jahr mit anhaltendem Frakturschutz über fünf Jahre [25, 27].
- Signifikante Senkung der Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen und speziell proximaler Femurfrakturen [26].
- Wirkung auf das Frakturrisiko ist unabhängig von den Ausgangsrisikofaktoren (Alter, Knochendichte, Frakturen) [29].
- Anstieg der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Femur korreliert mit Frakturrisikominderung [25, 26, 28].
- Gute Datenlage für eine große Patientengruppe von > 80-Jährigen [30, 31].
- Histologische Befunde belegen, dass die neu gebildete Knochensubstanz physiologisch strukturiert und normal mineralisiert ist.
- Gute Verträglichkeit in allen untersuchten Patientengruppen [32].

Weitere Langzeitdaten zur Therapie mit Strontiumranelat sind von großem Interesse. Die duale Wirkung auf den Knochenumbau mit Korrektur und Normalisierung des gestörten Knochenstoffwechsels könnte langfristig vorteilhaft sein gegenüber einer Therapie, die den Knochenumbau insgesamt stark „herunterfährt“.

Der Vorteil liegt beispielsweise im Erhalt der Reparatur von Mikrofrakturen der Spongiosa und bei der Umstellung auf eine intermittierende osteoanabole Therapie. Durch den dualen Wirkungsmechanismus wird der Knochenstoffwechsel zugunsten des Knochenaufbaus beeinflusst.

Strontiumranelate in postmenopausal osteoporosis. Ongoing fracture protection due to adjustment of disturbed bone metabolism

It must be the goal of any osteoporosis treatment to reduce the increased fracture risk by increasing bone mass and improving bone microarchitecture and bone quality. Since bone is a living tissue which underlies a permanent process of remodelling this goal can only be achieved by modifying the activity of the remodelling bone cells. For selecting a medication for an individual patient it is crucial to understand both, the pathophysiological mechanisms leading to osteoporosis and the mechanisms of action of the available drugs.

Bone remodelling allows an osteoclastic removal of aged and mechanical insufficient bone tissue and subsequent osteoblastic deposition of new bone. In postmenopausal osteoporosis there is always an imbalance in this bone remodelling – in general with a pathologically increased turnover. The increasing amounts of removed bone by the osteoclasts are not sufficiently substituted by osteoblastic new bone formation.

An optimal osteoporosis therapy should be able to adjust the imbalance by reducing bone turnover to a physiological level to allow repair and stabilisation of existing structures and thereby provide a long-term fracture protection.

Keywords: Strontiumranelate, mode of action, pathogenesis of osteoporosis, fracture protection

Literatur

1. Kanis JA, Melton LJ 3rd, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–41.
2. Melton LJ III, Chrischilles EA, et al. NHI consensus development panel: Osteoporosis, prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
3. Gothe H, Göl D, et al. Osteoporose in Deutschland: Prävalenz, Diagnose und Behandlung – Ergebnisse der ETCOG-Studie. *Osteologie* 2006;15(Suppl 1):S57–8, P 3.01.
4. Dachverband Osteologie e.V. DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. *Arthritis Rheum* 2006;4:248–62.
5. Ringe JD (Hrsg.). Calcium plus Vitamin D – Schlüsselrolle in der Osteoporose-Behandlung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003.
6. Farahmand P, Ringe JD. Nicht medikamentöse Therapie und Schmerztherapie der Osteoporose. *Arthritis Rheum* 2004;24:15–21.
7. Boonen S, Laan RF, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005;16:1291–8.
8. Odvina CV, Zerwekh JE, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–1301.
9. Body JJ, Gaich GA, et al. A randomized double blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528–35.
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, 2006. Waisenhausgasse 36-38a, 50676 Köln, www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm.
11. Lehnerdt F. Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium. *Beitr Path Anat* 1910;47:215–45.
12. Marie PJ, Garba MT, et al. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:5–13.
13. Marie PJ, Amman P, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121–9.
14. Ringe JD. Strontiumranelat: Innovatives Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkprinzip. *Arzneimitteltherapie* 2005;23:147–52.
15. Delannoy P, Bazot D, et al. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–11.
16. Buehler J, Chappuis P, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001;29:176–9.

17. Marie PJ, Hott M, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;18:607–15.
18. Wronski TJ, Yen CF, et al. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1993;132:823–31.
19. Arlot ME, Braillon P, et al. A new agent containing strontium (S 12911) has a protective effect on bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 1992;13(Suppl).
20. Canalis E, Hott M, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517–23.
21. Marie PJ, Hott M, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *Bone Miner Res* 1993;8:607–15.
22. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–7.
23. Arlot ME, Delmas P, et al. The effects of strontium ranelate on bone remodeling and bone safety assessed by histomorphometry in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1):S22.
24. Boivin G, Farlay D, et al. Bone strontium distribution and degree of mineralization of bone in postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate for 2 and 3 years. ECCEO 2006, Poster 261, Abstract.
25. Meunier PJ, Roux C, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350:459–68.
26. Reginster JY, Seeman E, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis (TROPOS) study. *JCEM* 2005;90:2816–22.
27. Reginster JY, Meunier PJ, et al. Strontium ranelate: An anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral antifracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 1):S11.
28. Bruyere O, Roux C, et al. Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during a treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 1):S8.
29. Roux C, Reginster JY, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *JBM* 2006;21:S536–42.
30. Seeman E, Vellas B, et al. First demonstration of the efficacy of an anti-osteoporotic treatment in very elderly osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl 1):S57.
31. Seeman E, Vellas B, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women aged eighty years and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113–20.
32. Fachinformation Protelos®, Stand: September 2004.

— Bücherforum —

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Herausgegeben von Helmut Gadner, Gerhard Gaedicke, Charlotte Niemeyer und Jörg Ritter. Springer Verlag, Berlin 2006. 1 228 Seiten, 392 zum Teil farbige Abbildungen, 281 Tabellen. Geb. 199,95 Euro.

Ein kompaktes, deutschsprachiges Fachbuch zum Thema pädiatrische Hämatologie und Onkologie einschließlich der Hämostaseologie und der Immunologie fehlte bisher auf dem deutschsprachigen Markt. Diese Lücke ist mit dem 2006 erschienenen umfassenden Werk geschlossen. Die vier namhaften Herausgeber konnten 150 Autoren (bekannte Hochschullehrer und Praktiker) aus dem deutschen Sprachraum (Österreich und Schweiz) gewinnen, den aktuellen Wissensstand in den beiden großen Spezialgebieten der Pädiatrie in 93 Kapiteln umfassend und übersichtlich strukturiert darzustellen. Das Buch gliedert sich in 6 Abschnitte:

- Pädiatrische Hämatologie
- Pädiatrische Hämostaseologie
- Allgemeine pädiatrische Onkologie
- Spezielle pädiatrische Onkologie
- Supportivtherapie
- Spezielle Aspekte (Palliation; Nachsorge)

Die beiden ersten Abschnitte widmen sich ausführlich der pädiatrischen Hämatologie und Hämostaseologie.

Erklärungen zahlreicher pathophysiologischer Mechanismen und einer Vielzahl seltener Erkrankungen sowie deren Behandlungsmöglichkeiten runden das Bild ab.

Die Spezialkapitel zu den Themen Leukämien, Lymphome und maligne solide Tumoren sind einheitlich strukturiert. Am Anfang eines Kapitels leitet eine informative Kasuistik in das Krankheitsbild ein. Definitionen der Erkrankungsgruppe, geschichtlicher Hintergrund, Diagnosefindung, klinisches Erscheinungsbild, Morphologie, pathologische Ausführungen zu moderner Molekulargenetik, Therapie und Prognose der Erkrankung folgen in didaktisch gut aufbereiteter Weise. Abgerundet wird jedes Kapitel durch Übersichtstabellen und gutes Bildmaterial. Der Schwerpunkt liegt auf der Darstellung der Therapieoptimierungsprotokolle und ihrer aktuellen Ergebnisse.

Im sehr knapp gehaltenen Kapitel zur medikamentösen Tumortherapie erhält der Leser einen schnellen, leider zu kurzen Überblick zu allen wichtigen Zytostatika in der pädiatrischen Onkologie. Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen werden nur kurz angerissen. In einem eigenen Kapitel widmet sich das Buch der Gentherapie.

Die Bedeutung der supportiven Therapie in der Onkologie wird durch



den umfangreichen fünften Abschnitt des Werks deutlich. Über die Behandlung von onkologischen Notfällen, Blutungen, Thrombosen, über Antiemese, Schmerz- und Ernährungstherapie bis hin zur psychosozialen Unterstützung und zu komplementären alternativen Therapieverfahren erhält der Leser umfassende Informationen. Häufig benötigte Zahlen und Informationen werden in einem Glossar und in altersbezogenen Normwerttabellen komprimiert erläutert und dargestellt. Sie sind ein nützliche Elemente für den Praxisalltag.

Dieses Buch ist ein unverzichtbares Werk für jeden, der tiefer in das Spezialgebiet der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie einsteigen und sich Zusammenhänge erschließen will.

Dr. Elvira Ahlke,
Münster

Das anonyme Incident Reporting System „PaSIS“ und PaSOS

Melde- und Informationsplattform auch für sicherheitsrelevante Ereignisse im Zusammenhang mit der Verabreichung von Medikamenten

Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patricia Hirsch und Peter Dieckmann, Tübingen

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

In der Medizin werden Incident Reporting Systeme zunehmend als unverzichtbares Element zur dringend erforderlichen Erhöhung der Patientensicherheit bewertet. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat in ihrer „World Alliance for Patient Safety“ im Jahr 2005 die Dringlichkeit der Einführung von Incident Reporting Systemen betont und einen Entwurf zu Leitlinien für Incident Reporting Systeme veröffentlicht: „WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting an Learning Systems – from information to action“ [2]. Die Einführung von Incident Reporting Systemen hat sich in anderen Hochsicherheits-Hochrisiko-Industrien (z. B. Luftfahrt, Kernkraft, Ölbohrindustrie) als Meilenstein auf dem Weg zur systematischen Erhöhung der Sicherheit erwiesen. Nun gilt es, diese Erkenntnisse auf die Me-

dizin zu übertragen und für die Erhöhung der Patientensicherheit nutzbar zu machen. Verglichen mit den oben erwähnten Hochsicherheitsindustrien ist die Medizin sehr unsicher und risikobereit.

Im Vergleich zu anderen Diagnosen in der Medizin mit großem Gefährdungspotenzial ist das Wissen um die Entstehung und Ursachen von Fehlern in der Medizin ebenso rudimentär wie die Kenntnis ihrer systematischen Vermeidung. Fehler werden in der Medizin oftmals mit „schuldhaftem Handeln“ gleichgesetzt und lieber verschwiegen und aus Angst vor Konsequenzen nicht offen zur Diskussion gebracht. Fehler werden leider oft nicht als Lernchance begriffen, deren Analyse mit der Ergründung der situativen Umstände wertvolle Erkenntnisse bringen können, die Fehler zukünftig vermeiden helfen.

Viele Laien, aber auch Mediziner unterschätzen die Zahl an Todesfällen und dauerhaften Schädigungen, die von Fehlern in der Medizin ausgehen – nach einer Schätzung des Sachverständigenrates für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2003) kommen in Deutschland jährlich zwischen 30 000 und 80 000 Patienten durch oder im Zusammenhang mit Fehlern in der Medizin zu Tode [3]. Damit zählen „Fehler in der Medizin“ zur zehnthäufigsten Todesursache in Deutschland! Todesfälle bilden aber nur die Spitze des Eisbergs der Fehlerfolgen in der Medizin; schwere und bleibende Schäden sind um ein Vielfaches häufiger. Dazu kommt eine grosse Anzahl

von kritischen Ereignissen oder Zwischenfällen, welche durch glückliche Umstände und durch rechtzeitiges Eingreifen in ihren Folgen abgeschwächt werden können. Wichtig ist, zu erkennen, dass Fehler meist Ursache von systematischen und organisatorischen Defiziten sind. Das Problem liegt also im System, nicht in der Person.

Das „Patientensicherheits-Informationssystem“ („PaSIS“) (www.pasis.de) ist ein internetbasiertes Incident Reporting System zur anonymen Erfassung sicherheitsrelevanter Ereignisse in der Patientenversorgung [4, 5, 6]. Es wurde vom Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum TUPASS der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (www.tupass.de) in Tübingen unter der Leitung von Dr. Marcus Rall im Jahr 2003 unter Berücksichtigung zahlreicher bekannter Incident Reporting Systeme entwickelt und läuft seit Anfang 2005. PaSIS ist grundsätzlich interdisziplinär angelegt und steht auch Teilnehmern anderer Fachgebiete offen. Das System arbeitet nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse über moderne Incident Reporting Systeme und steht ange-

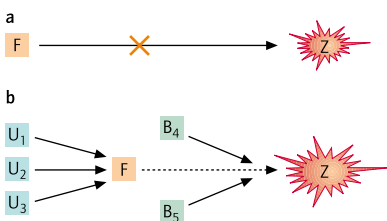


Abb. 1. a) Der Fehler F ist nicht die Ursache von Zwischenfällen
b) Mehrere (latente) Ursachen und Gründe (U1 bis U3) führen meist in Kombination dazu, dass ein Mitarbeiter einen Fehler macht. Meist erfordert es weitere Begleitumstände (B4 bis B5), damit aus dem Fehler ein Zwischenfall Z entsteht. Gute Incident Reporting Systeme suchen nicht (zu spät) nach Z, sondern schon im Vorfeld nach möglichst vielen Us und Bs [aus 4, 5, 42, nach 16].

Dr. med. Marcus Rall, Dr. med. Jörg Zieger, Dipl.-Ing. (FH) Eric Stricker MSc, Dr. med. Silke Reddersen, Patricia Hirsch (Fachpflegekraft), Dr. phil. Dipl.-Psych. Peter Dieckmann, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TUPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, www.tupass.de, Patienten-Sicherheits-Informationssystem, www.pasis.de, Hoppe-Seyler-Str.3, 72076 Tübingen
E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebingen.de

schlossenen Institutionen innerhalb und außerhalb des Fachgebietes der Anästhesiologie für anonyme Berichte von sicherheitsrelevanten Ereignissen zur Verfügung. So nimmt die Deutsche Rettungsflugwacht (DRF) seit Beginn an PaSIS teil und ist im Begriff, sämtliche Luftrettungszentren in Deutschland an PaSIS anzuschließen.

Das Patienten-Sicherheits-Optimierungssystem PaSOS (www.pasos-ains.de), das bundesweite Incident Reporting System der Fachgesellschaften für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, DGAI und Berufsverband Deutscher Anästhesisten, BDA), ist ähnlich wie PaSIS aufgebaut und steht jeder Anästhesieabteilung in Deutschland offen [4, 7, 8].

Die Incident Reporting Systeme PaSIS und PaSOS bieten den Teilnehmern die Möglichkeit zur anonymen detaillierten Schilderung eines kritischen Ereignisses, die normalerweise bei einer namentlichen Identifikation der Beteiligten aus (berechtigter) Furcht vor Sanktionen nicht zustande kommen würde. Jedes Ereignis, das der Meldende für sicherheitsrelevant hält (allgemein als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet), kann auf einem Meldeformular im Internet, bei PaSIS auch in Papierform, berichtet werden. Das Formular enthält dafür im wesentlichen Freitextfelder, damit der Informationsgehalt einer Meldung möglichst vollständig erhalten bleibt. Papierbasierte Meldungen werden auf dem Postweg zu PaSIS geschickt. Alle eingegangenen Fälle werden in PaSIS und PaSOS durch geschulte Experten anonymisiert und aktiv de-identifiziert. Die *Anonymität* der Fälle hat in diesen Meldesystemen *oberste Priorität*, damit nicht aus der ungewollten Identifikation des Melders Sanktionen entstehen können, welche die Fallmeldungen zukünftig versiegen lassen.

Alle Ereignisberichte in PaSIS werden für alle Nutzer des Systems lesbar geschaltet – alle können alle Meldungen lesen – und durch ein interdisziplinäres Analyseteam ausgewertet. Aus den Ergebnissen der Fallanalyse werden daraufhin, wenn möglich, Handlungsempfehlungen gegeben. Für die Wirkung und den Erhalt der Incident Reporting Systeme ist es von essen-

zieller Bedeutung, dass dem gemeldeten Fallbericht auch Maßnahmen folgen, damit der Melder sieht, dass sich wirklich „etwas tut“ und die Meldung nicht nur unberücksichtigt in einer Datensammlung versickert.

Auf diese Weise bekommt jede Meldung ein *fallbezogenes Feedback*. Mit abteilungsspezifischen Logins lassen sich PaSIS und PaSOS als lokales Incident Reporting System für teilnehmende Institutionen nutzen. Über dieses „System im System“ hinaus werden die Fälle und getroffenen Maßnahmen andererseits in der gesamten Fachöffentlichkeit lesbar und können von jedem in der eigenen Institution umgesetzt werden – so können alle aus den Erfahrungen der anderen lernen und müssen nicht erst selbst eine kritische Situation erfahren, um Probleme und Schwachstellen innerhalb der medizinischen Versorgung zu erkennen und deren Ursachen positiv zu beeinflussen.

Nicht nur kritische Situationen – von Beinahe-Komplikationen ohne Schaden bis hin zu ernsthaften kritischen Ereignissen – sollen in den Incident Reporting Systemen zur Sprache kommen, sondern auch positive Lösungen, Tipps und Tricks zur Behandlung eines gefährlichen Ereignisses. Auf diese Weise komplettiert sich die Bedeutung für die Verbreitung von Wissen um das Management von medizinischen Akutsituationen: Ein einziger gemeldeter Fall kann so ein gesamtes System positiv beeinflussen und die Patientensicherheit bundesweit erhöhen.

Durch diesen konstruktiven und nicht sanktionsbehafteten Umgang mit Zwischenfällen und der Suche nach Fehlerursachen und Lösungsansätzen lässt sich nachhaltig eine positive und proaktive *Sicherheitskultur* aufbauen, in der nicht mehr nach „Schuldigen für den Einzelfall“ gesucht wird, sondern in der *systematische Verbesserungen und Lösungen* zur Vermeidung von kritischen Ereignissen in der Medizin im Vordergrund stehen und verbreitet werden. Auf diese Weise wird das Incident Reporting System auch zu einem wichtigen Lernsystem. Das Wissen über „Fehler“ und ihre Ursachen könnte weiter verbessert werden. Und bei einem Zwischenfall stünde nicht mehr die Frage im Vordergrund „Wer war das?“, sondern „Warum ist das

passiert?“ und „Wie können wir einen solchen Fall in Zukunft systematisch verhindern?“.

Die Erkenntnisse über systematische Verbesserungen aus der Auswertung einzelner realer Fälle können die Konzepte der praktischen Aus- und Weiterbildung positiv beeinflussen und stimulieren: So können relevante Fälle zum Beispiel im Simulatortraining anhand realitätsnaher Szenarien erlebt und ihr Management systematisch eingeübt werden.

Gerade auch in der Verbreitung von Zwischenfällen bei der Verabreichung von Arzneimitteln liegt eine besondere Bedeutung von Incident Reporting Systemen. Über internetbasierte Systeme lassen sich beispielsweise Komplikationen in speziellen Rubriken zusammenfassen und gliedern, so dass ein zügiger und umfassender Einblick in Ereignisse im Zusammenhang mit Medikamenten möglich wird. Zusätzlich könnten bestehende Meldesysteme über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln durch konkrete Fallschilderungen sinnvoll ergänzt werden.

Künftig werden wir in der „Arzneimitteltherapie“ regelmäßig eine Auswahl der in PaSIS und PaSOS eingegangenen Fallberichte veröffentlichen, die insbesondere für diesen interdisziplinären Leserkreis von Interesse sind. Das Ziel dieser Zusammenarbeit mit dem Tübinger Patientensicherheits- und Simulationszentrum TÛPASS ist es, einen weiteren Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit zu leisten, indem Fachpersonen im Gesundheitswesen anhand konkreter Fallschilderungen kontinuierlich für unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln sensibilisiert und zur konstruktiven Ursachenforschung und dem Erarbeiten systematischer Verbesserungsmöglichkeiten ermuntert und herausgefordert werden.

Literatur

Im Internet unter www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > 2007 > Heft 6

Neuer Therapieansatz zur VEGF-Inhibition

Feuchte altersabhängige Makuladegeneration

Das Fortschreiten der Neovaskularisierung bei der altersabhängigen Makuladegeneration kann durch monatliche Injektionen des VEGF-Antikörperfragments Ranibizumab (Lucentis®) in den Glaskörper des betroffenen Auges effektiver verzögert werden als durch die photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®). In zwei Phase-III-Studien wurde durch intravitreale Injektion von Ranibizumab nicht nur eine Stabilisierung der Sehschärfe erreicht, sondern sogar eine Sehverbesserung.

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist bei über 50-jährigen die Hauptursache für eine Erblindung. Bei der neovaskulären Form dieser Erkrankung kommt es, vermittelt durch VEGF (Vascular endothelial growth factor), zum krankhaften Wachstum choroïdaler Blutgefäße unter der Makula, wodurch die Netzhaut im Bereich der größten Sehschärfe geschädigt wird. Ranibizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das alle aktiven Formen von VEGF-A neutralisiert. Ranibizumab wird in den Glaskörper des Auges injiziert und hemmt das Wachstum neuer Blutgefäße und deren Hyperpermeabilität.

MARINA-Studie

In der MARINA-Studie (MARINA=Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD), an der 716 Patienten mit minimal klassischen oder okkulten choroïdalen Neovaskularisierungen teilnahmen (siehe Kasten), wurde die Wirkung von Ranibizumab im Vergleich zu Scheininjektionen untersucht. Die Patienten wurden randomisiert in drei Gruppen eingeteilt und erhielten zwei Jahre lang monatlich eine der folgenden intravitrealen Injektionen:

- 0,3 mg Ranibizumab
- 0,5 mg Ranibizumab
- Scheininjektion, bei der das Auge vorbereitet und anästhetisiert wurde, ohne dass eine Injektion erfolgte

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten einen Sehverlust von weniger als 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel hatten (ETDRS=Early treatment diabetic retinopathy study). Bei rund 95% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt worden waren, betrug der Sehverlust nach 12 Monaten weniger als drei Zeilen, unabhängig davon, ob sie 0,3 mg oder 0,5 mg erhalten hatten, während in der Kontrollgruppe mit Scheininjektion nur 62,2% der Patienten einen Sehverlust von weniger als drei Zeilen hatten ($p < 0,001$). Dieser Effekt blieb auch nach zwei Jahren erhalten. Die Sehschärfe verbesserte sich um mehr als drei Zeilen bei 24,8% der Patienten, die mit 0,3 mg Ranibizumab behandelt worden waren, und bei 33,8% der Patienten, die 0,5 mg Ranibizumab injiziert bekommen hatten, im Vergleich zu 5,0% bei den Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

ANCHOR-Studie

In der ANCHOR-Studie (ANCHOR=Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroïdal neovascularization in AMD), an der 423 Patienten mit vorwiegend klassischen choroïdalen Neovaskularisierungen teilnahmen, wurde Ranibizumab mit der in dreimonatigen Abständen durchgeführten photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin verglichen. Die Patienten erhielten randomisiert zwei Jahre lang monatlich entweder

Subtypen der feuchten Form der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

Die feuchte Form wird in Abhängigkeit von Ausprägungsmerkmalen der choroïdalen Neovaskularisation in der Angiographie in drei Subtypen eingeteilt. Bei der klassischen Form wachsen Blutgefäße zwischen die neurosensorische Netzhaut und das retinale Pigmentepithel, bei der okkulten wachsen diese unter das retinale Pigmentepithel. Die dritte Form ist eine Mischform.

intravitreale Ranibizumab-Injektionen (0,3 mg oder 0,5 mg) oder PDT. Um den Doppelblindcharakter zu gewährleisten, erhielten die Patienten zusätzlich eine Scheinbehandlung der jeweils anderen Therapie.

Der primäre Endpunkt war wie in MARINA der Anteil der Patienten mit einem Sehverlust von weniger als 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten.

Auch bei dieser Studie erreichten rund 95% der Patienten beider Ranibizumab-Gruppen den primären Endpunkt, gegenüber 64,3% in der Verteporfin-Gruppe ($p < 0,001$). Die Sehschärfe verbesserte sich um mehr als drei Zeilen während der Behandlung mit Ranibizumab bei 35,7% (0,3 mg Dosierung) bzw. 40,3% (0,5 mg Dosierung) der Patienten, gegenüber 5,6% in der Verteporfin-Gruppe ($p < 0,001$).

Verträglichkeit der Therapie

Als Folge der intravitrealen Injektion kam es bei 5 Patienten bzw. 2 Patienten (1,0 bzw. 1,4%) in der MARINA- bzw. der ANCHOR-Studie zu einer Endophthalmitis und bei 6 Patienten bzw. einem Patient (1,3 bzw. 0,7%) zu einer schweren Uveitis. Diese geringe Rate schwerer okulärer Nebenwirkungen könnte eventuell durch eine Verlängerung der Injektionsintervalle noch weiter gesenkt werden.

Zusammenfassung und Bewertung

Bereits vor der Zulassung von Ranibizumab (Lucentis®) durch die FDA im Juni 2006 und die EMEA im Januar 2007 wurde Bevacizumab (Avastin®) als Off-Label-Therapie bei feuchter AMD verwendet. Zugelassen ist Bevacizumab für die Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms, erhältlich in 4-ml Durchstechflaschen (25 mg/ml) zur intravenösen Infusion. Im weltweit praktizierten Off-Label-Gebrauch wird diese Lösung auch zur intravitrealen Applikation verwendet, in einer Dosierung von 1,25 mg (0,05 ml). Die Kosten einer selbst hergestellten Einzeldosis Bevacizumab betragen nur ein Bruchteil des Preises einer Einzeldosis Ranibizumab. Angesichts des immensen Preisunterschieds und der positiven Erfahrungen im Off-Label-Gebrauch stellt Bevacizumab derzeit eine kostengün-

tige Alternative zu Ranibizumab dar. Allerdings gibt es bisher keine größere, kontrollierte prospektive Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab zur intravitrealen Injektion bei feuchter AMD.

Bevacizumab und Ranibizumab wurden aus demselben murinen Antikörper entwickelt und unterscheiden sich im Wesentlichen nur durch ihre Molekülgröße: Während Ranibizumab ein humanisiertes Antikörperfragment mit einer relativen Molekülmasse von 48 kD ist, handelt es sich bei Bevacizumab um einen humanisierten kompletten Antikörper mit einer relativen Molekülmasse von 149 kD. Die geringere Größe von Ranibizumab soll für eine bessere Verträglichkeit sorgen. Dagegen könnte Bevacizumab aufgrund seiner Größe eine längere Verweildauer im Auge haben und da-

durch die Intervalle zwischen den Wiederbehandlungen verlängern. Besonders wünschenswert wäre daher eine vergleichende Studie der beiden Wirkstoffe.

Quellen

Brown DM, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
 Rosenfeld PJ, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
 Steinbrook R. The price of sight – ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1409-12.
 Stone EM. A very effective treatment for neovascular macular degeneration. N Engl J Med 2006;355: 1493-95.

*Dr. Birgit Schindler,
Freiburg*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

— **Neue Arzneistoffe im Handel** —

INN	Handelsname	Indikation	Hersteller/ Vertreiber	Einführung
Rufinamid	Inovelon®	Carboxamid-Derivat, Antiepileptikum, das die Aktivität von Natriumkanälen moduliert und deren inaktivierten Zustand verlängert. Zugelassen als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab dem vierten Lebensjahr.	Eisai	15.5.2007

Siehe auch www.arzneimitteltherapie.de > Neue Arzneistoffe

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Aus Forschung & Entwicklung

Arzneimittel in klinischer Entwicklung

Malignes Melanom

Nachfolgend werden Ansätze zur Behandlung von Patienten mit malignem Melanom vorgestellt, die sich durch einen neuen Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich in Phase I/II bzw. III der klinischen Prüfung befinden.

Allovectin-7®

Stoffgruppe

Allovectin-7® (Vical, Angen MG) ist ein immunologischer Ansatz zur Therapie des metastasierten Melanoms [1]. Allovectin-7® ist ein Plasmid-Lipid-Komplex: Die DNS-Sequenz kodiert für HLA-B7 (HLA=Human leukocyte antigen) und β 2-Mikroglobulin, die zusammen ein MHC-1-Protein bilden (MHC=Major histocompatibility complex).

Wirkungsmechanismus

Allovectin-7® verstärkt die Immunantwort; es kommt zu verstärkter Antigen-Präsentation gegenüber tumorspezifischen T-Zellen: MHC-1-Moleküle, die endogene Antigene präsentieren, auch Tumorproteine, werden vermehrt gebildet, zytotoxische T-Zellen erkennen den Peptid-MHC-I-Komplex auf der Oberfläche der entarteten Zellen, werden aktiviert und zerstören diese.

Pharmakokinetik

Intratumorale/intraläsionale Injektion

Studien

Phase II abgeschlossen [z. B. 2, 3]; Phase III: Rekrutierung läuft (Patienten mit malignem Melanom, Stadium III oder IV) [4], Vergleich mit zwei Standard-First-Line-Behandlungen in dieser Situation: Dacarbazin oder Temozolomid; primärer Endpunkt: anhaltendes klinisches Ansprechen (modifizierte RECIST-Kriterien), mindestens 24 Wochen nach Randomisierung.

Nebenwirkungen

Bislang gut verträglich, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität festgestellt wurde. Beobachtet wurden beispielsweise Reaktionen an der Injektions-

stelle (meist leicht bis mäßig schwer ausgeprägt).

Besonderheiten, Kurzbewertung

Beim malignen Melanom wird unter anderem ein „Immunescape“-Mechanismus vermutet, d.h. die verminderte/fehlende Expression von MHC-1-Proteinen führt zu verminderter Immunantwort gegenüber Tumorzellen. Allovectin-7® scheint die lokale und die systemische Immunantwort verstärken zu können. Positiv ist der Nachweis von Proteinexpression, Immunantwort gegen tumorspezifische Antigene und objektivem klinischen Ansprechen (z. B. Abnahme der Tumormasse), insbesondere deshalb, weil wirksame Therapieoptionen fehlen oder auch die Toxizität limitierend ist. Möglicherweise profitieren Patienten mit kleinen Tumoren und einer auf die Haut und Lymphknoten beschränkten Erkrankung am meisten. Allovectin-7® hat in den USA Orphan-Drug-Status für diese Indikation.

PV-10

Stoffgruppe

PV-10 (Provectus Pharmaceuticals; Provecta™) wird in Australien zur Behandlung des metastasierten Melanoms entwickelt. Es handelt sich um eine injizierbare Formulierung des Farbstoffes Bengalrot (Abb. 1), der in der Ophthalmologie beispielsweise häufig eingesetzt wird.

Wirkungsmechanismus

PV-10 scheint sich im Tumorgewebe in den Lysosomen anzureichern und zur Nekrotisierung zu führen [6]; aber auch Apoptose wurde nachgewiesen. Weiterhin wird eine Stimulation der Immunantwort vermutet: Durch die

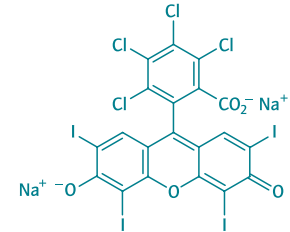


Abb. 1. Bengalrot, Rose Bengal

Zelllyse kommt es zur Freisetzung von Tumorantigenen, die durch PV-10 nicht zerstört werden, und so zur Stimulation einer tumorspezifischen Immunantwort.

PV-10 wird von gesundem Gewebe nicht aufgenommen.

Pharmakokinetik

Intratumorale (intraläsionale Injektion)

Studien

Phase I nahezu abgeschlossen [5]; Phase II/III soll unmittelbar anschließen.

Besonderheiten, Kurzbewertung

Der (selektive) Wirkungsmechanismus ist interessant und die bisherigen Ergebnisse (Reduktion der Tumormasse, Wirkung auch auf entferntere Läsionen, als die, in die die Injektion erfolgte) wecken Hoffnungen auf eine neue Therapiemöglichkeit. In den USA hat PV-10 im Januar 2007 Orphan-Drug-Status für diese Indikation erhalten. PV-10 wird auch bei anderen Tumor-entitäten untersucht.

Literatur

1. <http://www.vical.com/products/allovectin7.htm>
2. Stopeck A, et al. Phase II study of direct intraläsionale gene transfer of allovectin-7, an HLA-B7/beta2-microglobulin DNA-liposome complex, in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2001;7:2285-91.
3. Gonzalez R, et al. Phase 2 trial of Allovectin-7 in advanced metastatic melanoma. Melanoma Res 2006;16:521-6.
4. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00395070?order=1>
5. http://www.pvct.com/melanoma_update.html
6. Mousavi SH, et al. Rose Bengal induces dual modes of cell death in melanoma cells and has clinical activity against melanoma. Melanoma Research 2006;16:S8.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Patienten profitieren von der Gabe des Komplement-Inhibitors Eculizumab

Eculizumab, ein monoklonaler, gegen das Komplementprotein C5 gerichteter Antikörper, schützt die roten Blutkörperchen von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) vor der Zerstörung durch das körpereigene Komplementsystem. Durch die Behandlung mit Eculizumab konnte der Bedarf an Bluttransfusionen drastisch reduziert und die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert werden. Dies ergab die jetzt veröffentlichte Studie TRIUMPH (Transfusion reduction investigation using eculizumab in PNH).

Hintergrund

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ist eine seltene, lebensbedrohliche Form einer hämolytischen Anämie, bei der rote Blutkörperchen durch das körpereigene Komplementsystem zerstört werden. Den Patienten fehlt infolge einer Genmutation Glycosylphosphatidylinositol, das für die Verankerung des regulatorischen Proteins CD59 auf der Zelloberfläche von Erythrozyten benötigt wird. CD59 schützt die roten Blutkörperchen vor einem Angriff durch das körpereigene Komplementsystem. Ohne CD59 werden die roten Blutkörperchen durch Komplementaktivierung zerstört. Das durch permanente Hämolyse freigesetzte Hämoglobin, sichtbar an einer Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie), kann Komplikationen wie Thrombosen, abdominale Schmerzen und pulmonalen Bluthochdruck verursachen. Zusätzlich leiden die Patienten häufig an schwerer Anämie mit chronischer Müdigkeit. Gegenwärtig gibt es zur Behandlung der PNH keine spezifische Therapie.

Die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf Bluttransfusionen, blutverdünnende und immunsuppressive Medikamente oder die Durchführung einer Knochenmarktransplantation. Mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab wurde nun erstmals ein Wirkstoff getestet, der die intravaskuläre Hämolyse minimieren kann. Eculizumab bindet an das terminale Protein C5 der Komplementaktivierungskaskade und verhindert dadurch die Bildung des membranangreifenden Komplexes, durch den die Erythrozyten zerstört werden.

Design

An der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten TRIUMPH-Studie nahmen 87 Patienten teil, die während der letzten zwölf Monate vor Studienbeginn mindestens vier Bluttransfusionen benötigt hatten. Die Studie wurde an 34 Zentren in den USA, Kanada, Europa und Australien durchgeführt.

Während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums erhielten die Patienten zunächst einmal wöchentlich intravenös entweder 600 mg Eculizumab oder Placebo. In der fünften Woche erhielten sie 900 mg Eculizumab oder Placebo und danach bis zur 26. Woche alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 900 mg Eculizumab oder Placebo. Die beiden primären Endpunkte waren:

- Stabilisierung der Hämoglobin-Werte (definiert als ein Hämoglobin-Wert über dem, der während der vorangegangenen 13-wöchigen Beobachtungsphase eine Transfusion erforderlich machte; dieser Wert musste ohne zusätzliche Transfusion über den Behandlungszeitraum von 26 Wochen aufrecht erhalten bleiben)
- Bedarf an Erythrozytenkonzentrat

Zusätzlich wurde die Lebensqualität der Patienten mit zwei Hilfsmitteln beurteilt: dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire) und der FACIT-Fatigue-Skala (Functional assessment of chronic illness therapy). Als biochemischer Hämolyse-Marker wurde die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase bestimmt.

Ergebnisse

In der Eculizumab-Gruppe erreichten 49% der Patienten eine Stabilisierung der Hämoglobin-Werte, in der Placebo-Gruppe dagegen kein Patient (Tab. 1). Die mediane Anzahl benötigter Erythrozytenkonzentrate war nach sechs Monaten in der Eculizumab-Gruppe 0 gegenüber 10 in der Placebo-Gruppe. Eculizumab reduzierte gegenüber Placebo die Gesamtzahl benötigter Erythrozytenkonzentrate um 73%. Die intravaskuläre Hämolyse, gemessen als Lactat-Dehydrogenase-Serumaktivität, wurde durch Eculizumab signifikant bis knapp über den Normalbereich (103–223 U/l) gesenkt, während die Lactat-Dehydrogenase-Serumaktivität bei Patienten der Placebo-Gruppe 10fach erhöht blieb. Patienten der Eculizumab-Gruppe zeigten nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert eine mittlere Zunahme von $6,4 \pm 1,2$ Punkten auf der FACIT-Fatigue-Skala und damit eine

Tab. 1. Primäre Endpunkte der TRIUMPH-Studie: Eculizumab-Behandlung von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) [nach Hillmen P, et al. 2006]

	Vor Behandlung		Während Behandlung		p-Wert
	Placebo (n=44)	Eculizumab (n=43)	Placebo (n=44)	Eculizumab (n=43)	
Patienten mit stabilisierten Hämoglobin-Werten [n]	n.a.	n.a.	0	21 (49%)	<0,001
Benötigte Erythrozytenkonzentrate pro Patient [n]					
Median	8,5	9,0	10	0	<0,001
Mittelwert ± SD	9,7 ± 0,7	9,6 ± 0,6	11,0 ± 0,8	3,0 ± 0,7	
Gesamt	417	413	482	131	

n. a. = nicht anwendbar; SD = Standardabweichung; p-Wert = Vergleich zwischen den Gruppen während der Behandlung

Tab. 2. Veränderungen der Lebensqualität während der Behandlung mit Eculizumab ermittelt mit dem Hilfsmittel EORTC QLQ-C30 [nach Hillmen P, et al. 2006]

	Plazebo (n=44)	Eculizumab (n=43)	Absolute Differenz	p-Wert ‡
Allgemeiner Gesundheitszustand (positive Werte geben Verbesserung an)	-8,5	10,9	19,4	<0,001
Arbeitsfähigkeit (positive Werte geben Verbesserung an)	-6,9	17,9	24,8	<0,001
Müdigkeit (negative Werte geben Verbesserung an)	10,0	-16,9	26,9	<0,001
Schmerz (negative Werte geben Verbesserung an)	5,3	-12,3	17,6	0,002
Kurzatmigkeit (negative Werte geben Verbesserung an)	8,9	-7,9	16,8	<0,001
Appetitlosigkeit (negative Werte geben Verbesserung an)	3,3	-10,3	13,6	<0,001

‡ p-Werte wurden mit einem gemischten Modell ermittelt, mit den Ausgangswerten als Kovariate, der Behandlung und der Zeit als feststehende Effekte und der Patientennummer als Zufallseffekt

deutliche Besserung des Symptoms Müdigkeit. Bei Patienten der Plazebo-Gruppe nahm das Ausmaß der Müdigkeit dagegen zu, sichtbar durch eine

mittlere Abnahme von $4,0 \pm 1,7$ Punkten auf der FACIT-Fatigue-Skala. Auch die mit dem EORTC QLQ-C30 ermittelten Werte ergaben für die Patienten

der Eculizumab-Gruppe eine deutlich bessere Lebensqualität als für die Patienten der Plazebo-Gruppe (Tab. 2).

Eculizumab scheint gut verträglich zu sein. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen und Übelkeit, wobei Kopf- und Rückenschmerzen in der Eculizumab-Gruppe etwas häufiger vorkamen als in der Plazebo-Gruppe.

Die Zulassung für Eculizumab (Soliris™) wurde bei der EMEA beantragt. Eculizumab besitzt Orphan-Drug-Status und soll im beschleunigten Zulassungsverfahren bearbeitet werden.

In den USA erfolgte die Zulassung Ende März 2007.

Quellen

Hillmen P, et al. The complement inhibitor Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.

<http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=179933>

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Therapiehinweise

COX-2-Hemmer

Risiko und Nutzen für Patienten mit kolorektalen Adenomen

Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer senken die Gefahr des Wiederauftretens kolorektaler Adenome, die eine Vorstufe von Dickdarmkarzinomen darstellen. Allerdings steigt gleichzeitig das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses um ein Vielfaches. COX-2-Hemmer sind daher auch für Patienten, die ein besonders hohes Risiko für das Auftreten präkanzerogener Adenome haben, keine geeignete Chemoprävention.

Adenome im kolorektalen Bereich sind häufig die Vorstufe von Dickdarmkarzinomen. Über 90% der Kolonkarzinome gehen aus adenomatösen Kolonpolypen hervor. Da nach Entfernung eines Adenoms mit einem Rezidiv gerechnet werden muss, wäre eine Chemoprävention wünschenswert, um frühe Stadien der Tumorentstehung zu unterdrücken. Selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer scheinen dafür geeignet zu sein, da in adenomatösem Darmgewebe COX-2 überexprimiert

ist. Die daraus resultierenden hohen Prostaglandin-E₂-Spiegel führen zu einer Aktivierung von Signaltransduktionswegen, die die Zellproliferation fördern und den Zelltod hemmen.

Um die Wirkung selektiver COX-2-Hemmer auf das Wiederauftreten kolorektaler Adenome zu untersuchen, waren drei internationale, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Multi-centerstudien begonnen worden. Im Herbst 2004 wurde die APPROVe-Studie (Adenomatous polyp prevention

on VIOXX®) abgebrochen, da sich die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse bei Gabe des COX-2-Hemmers Rofecoxib verdoppelt hatte. Als Reaktion darauf gab der Hersteller von Vioxx® die freiwillige weltweite Marktrücknahme seines Präparats bekannt. Noch im selben Jahr wurde auch in zwei Adenom-Präventions-Studien mit Celecoxib (Celebrex®), in der APC-Studie (Adenoma prevention with celecoxib) und der PreSAP-Studie (Prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps), ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (insbesondere von Herzinfarkten) festgestellt. Eine Metaanalyse der Daten beider Studien ergab, dass bei Gabe von Celecoxib das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo um etwa den Faktor zwei steigt. Diese kardiovaskulären Effekte könnten dadurch bedingt sein, dass die Prostacyclin-Bildung gehemmt wird, wodurch Plättchenaggregation, Vasokonstriktion und Atherosklerose gefördert werden. Die jetzt erfolgte Veröffentlichung der Ergebnisse über

Tab. 1. Hypothetische Risiko-Nutzen-Analyse für Celecoxib und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure bei der Behandlung von 1 000 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren. Verwendet wurden Daten aus der APC- und PreSAP-Studie und aus drei Studien mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (angegeben ist die Inzidenz der Ereignisse) [nach Psaty BM, Potter JD 2006]

Schwerwiegendes klinisches Ereignis	Keine Behandlung	Celecoxib	Unterschied zu keiner Behandlung	Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure	Unterschied zu keiner Behandlung
Dickdarmkarzinom	3,1	1,5	-1,6	1,9	-1,2
Kardiovaskuläres Ereignis	14,6	27,3	+12,7	10,2	-4,4
Gesamt	17,7	28,8	+11,1	12,1	-5,6

den primären Endpunkt dieser beiden Studien ermöglicht nun die Abschätzung von Nutzen und Risiko einer Celecoxib-Therapie für Patienten mit kolorektalen Adenomen.

Beide Studien waren ähnlich aufgebaut. Einziges Einschlusskriterium war die Entfernung eines Adenoms in der jüngsten Vergangenheit. Der Behandlungszeitraum umfasste drei Jahre; nach einem und nach drei Jahren wurde eine Koloskopie durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Adenoms. Der Hauptunterschied zwischen den Studien bestand im Dosierungsregime:

- In der APC-Studie wurden 2 035 Patienten zu etwa gleichen Teilen randomisiert einer der folgenden Behandlungen zugeteilt: Zweimal täglich 200 mg oder 400 mg Celecoxib oder Placebo.
- Die 1 561 Patienten der PreSAP-Studie erhielten randomisiert im Verhältnis 3:2 einmal täglich entweder 400 mg Celecoxib oder Placebo.

In beiden Studien reduzierte Celecoxib das Wiederauftreten von Adenomen deutlich. In der APC-Studie betrug das relative Risiko für das Auftreten eines fortgeschrittenen Adenoms im Vergleich zu Placebo nach drei Jahren in der 200-mg-Gruppe 0,43 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,31–0,61) und in der 400-mg-Gruppe 0,34 (95%-KI 0,24–0,50). Die Ergebnisse der PreSAP-Studie waren ähnlich: Die einmal tägliche Gabe von 400 mg Celecoxib ergab nahezu die gleiche relative Risikoreduktion (0,49; 95%-KI 0,33–0,73) wie die zweimal tägliche Gabe von 200 mg in der ACP-Studie.

Zur Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses einer Celecoxib-Therapie für Patienten mit Adenomen wurde eine hypothetische 3-Jahres-Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt. Beim Vergleich mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und Placebo wird deutlich, dass Celecoxib *mehr schadet als nutzt*, während Acetylsalicylsäure protektiv wirkt (Tab. 1). Der minimale Vorteil von Ce-

lecoxib gegenüber Acetylsalicylsäure bei der Prophylaxe von Adenomen und die etwas geringere Gefahr gastrointestinaler Blutungen wiegen den Nachteil eines mehr als doppelt so hohen kardiovaskulären Risikos nicht auf.

Nach derzeitiger Datenlage ist Celecoxib daher auch für Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis, die ein besonders hohes Risiko für wiederkehrende Adenome haben, kein geeignetes chemopräventives Mittel.

Quellen

- Arber N, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
- Bertagnolli MM, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873–84.
- Psaty BM, Potter JD. Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:950–2.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Pädiatrische Gastroenteritiden

Nitazoxanid verkürzt schwere Rotavirus-Infektionen

Bisher gibt es kein Medikament zur Behandlung Rotavirus-bedingter Diarrhöen. Eine in Kairo durchgeführte Studie mit einer oralen Nitazoxanid-Suspension (Alinia®) verkürzte bei Kindern mit schwerer Rotavirus-Infektion die Genesungszeit.

Hintergrund

Eine Infektion mit Rotaviren ist weltweit bei Säuglingen und Kleinkindern eine der häufigsten Ursachen für eine Gastroenteritis. Schwere Verlaufsformen können durch den großen Flüssigkeitsverlust lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Eine andere Behandlung als den Ausgleich von Was-

ser- und Elektrolytverlusten gibt es derzeit nicht.

Studiendesign

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit des Breitbandantibiotikums Nitazoxanid gegen Rotaviren getestet. Nitazoxanid

(Alinia®) ist in den USA zur Behandlung von Durchfällen, die durch das Protozoon *Cryptosporidium parvum* oder den Parasiten *Giardia lamblia* verursacht sind, zugelassen. Sponsor der durchgeführten Studie war der Hersteller von Alinia®, Romark Laboratories.

Zunächst wurde untersucht, ob Tizoxanid, ein aktiver Metabolit von Nitazoxanid, in mit Rotaviren infizierten Zellkulturen eine antivirale Wirkung hat. Tizoxanid zeigte in Rotavirus-infizierten Zellen einen gut sichtbaren zytoprotektiven Effekt (Abb. 1).

Auf der Basis dieser In-vitro-Untersuchung wurden 50 Kinder (die meisten jünger als zwei Jahre), die mit schwerer wässriger Diarrhö ins Krankenhaus eingewiesen worden waren und deren Stuhlprobe einen positiven Test auf Rotaviren ergeben hatte, ausgewählt.

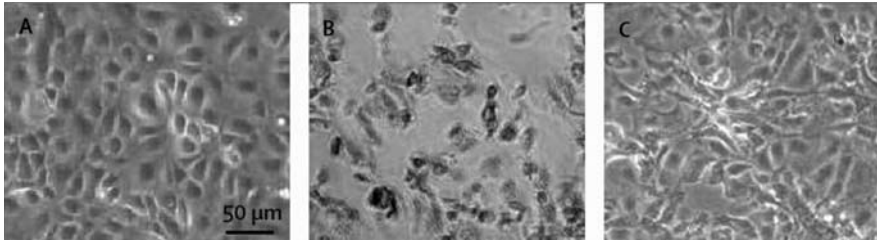


Abb. 1. Effekt des aktiven Nitazoxanid-Metaboliten Tizoxanid in Zellkulturen [Rossignol JF, et al. 2006]
 A: Phasenkontrastmikroskopisches Bild von MA104 Zellen
 B: Zytopathischer Effekt in Rotavirus-infizierten Zellen
 C: Zytoprotektiver Effekt von Tizoxanid in Rotavirus-infizierten Zellen

25 dieser Patienten wurden mit einer oralen Suspension von Nitazoxanid behandelt, die anderen 25 erhielten Plazebo. Drei Tage lang wurde zweimal täglich folgende Dosierung gegeben:

- 10 ml Suspension (200 mg Nitazoxanid) für Patienten zwischen vier und 12 Jahren,
- 5 ml Suspension (100 mg Nitazoxanid) für Patienten zwischen einem und vier Jahren,
- 0,375 ml Suspension pro Kilogramm Körpergewicht (7,5 mg/kg Nitazoxanid) für Patienten zwischen 5 und 12 Monaten.

Alle Kinder erhielten zusätzlich eine Elektrolytersatztherapie. Primärer Endpunkt war die Zeit von der ersten

Dosis bis zum Verschwinden aller gastrointestinalen Symptome. Die Patienten wurden nach Beginn der Behandlung sieben Tage im Krankenhaus beobachtet. Stuhlproben der Kinder wurden auf andere Viren, Parasiten und Bakterien untersucht. 38 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von elf Monaten, bei denen Rotaviren die einzige identifizierte Ursache der Gastroenteritis waren, wurden schließlich in die Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse

In der Nitazoxanid-Gruppe war die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Symptomfreiheit signifikant kürzer als in der Plazebo-Gruppe (durchschnittlich

31 Stunden vs. 75 Stunden, $p = 0,0137$). Nebenwirkungen wurden keine beobachtet.

Kommentar

Dieses Ergebnis ist ermutigend, für eine allgemeingültige Aussage ist allerdings die Anzahl der Kinder, die an dieser Studie teilgenommen haben, zu gering. Zudem waren 82 % dieser Kinder unterernährt und versteckte intestinale Infektionen oder Komorbiditäten konnten nicht ausgeschlossen werden. Wenn die Wirksamkeit in einer großen, unabhängigen Studie bestätigt würde, wäre Nitazoxanid ein willkommenes Mittel für die Behandlung von Rotavirus-Infektionen. Besser als jede Behandlung ist allerdings die Prävention. Ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung (RotaTeq®) ist seit 2006 verfügbar.

Quelle

Rossignol JF, et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoe: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;368:124-9.

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Mittelohrentzündung

Erst abwarten, dann Antibiotika-Therapie

Bei Kindern mit akuter Mittelohrentzündung wurden in einer Studie zwei Vorgehensweisen verglichen: Alle Eltern erhielten ein Rezept über ein Antibiotikum. In der einen Gruppe sollte die Therapie unverzüglich begonnen werden, in der anderen Gruppe nur, wenn nach 48 Stunden keine Besserung oder sogar eine Verschlechterung eingetreten ist. Durch die abwartende Haltung wurde der Antibiotika-Verbrauch stark reduziert, ohne dass die Erkrankung länger dauerte.

Eine akute Mittelohrentzündung heilt in den meisten Fällen auch spontan ab – ohne Antibiotika-Therapie. Trotzdem wird meist ein Antibiotikum verordnet, um die Erkrankungsdauer zu reduzieren und mögliche Komplikationen zu verhindern.

Nun wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie eine abwartende Strategie untersucht, bei der die Eltern

zwar beim ersten Arztbesuch ein Rezept für ein Antibiotikum erhielten, die Therapie aber nur verabreichen sollten, wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung der Erkrankung eintrat oder es zu einer Verschlechterung kam. Diese abwartende Strategie wurde mit einer sofort beginnenden Antibiotika-Therapie verglichen.

Studiendesign

Randomisiert wurden 284 Kinder im Alter von 6 Monaten und 12 Jahren, die die Notfallambulanz eines Krankenhauses (Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut, USA) wegen einer Mittelohrentzündung aufgesucht haben. Alle Patienten oder deren Eltern erhielten ein Rezept über ein Antibiotikum (meist Amoxicillin für eine 10-tägige Therapie). Bei 138 Kindern wurden die Eltern instruiert, nur bei einer Verschlechterung oder nach 48 Stunden, wenn bis dahin keine Besserung eingetreten ist, die Antibiotika-Therapie zu beginnen. Die anderen 145 Patienten sollten unverzüglich mit der Antibiotika-Therapie beginnen. Zusätzlich bekamen alle Patienten Ibuprofen-Saft und schmerzlindernde Ohrentropfen sowie schriftliche Informationen zur richtigen Dosierung und Anwendung.

Primärer Endpunkt der Studie war der Antibiotika-Verbrauch. Daneben wurden auch Erkrankungsdauer und mögliche unerwünschte Wirkungen der Antibiotika-Therapie erfasst. Dazu wurden die Eltern im weiteren Verlauf dreimal angerufen, 4 bis 6 Tage nach Vorstellung in der Ambulanz, 11 bis 14 und 30 bis 40 Tage danach.

Ergebnisse

Durch die Verordnung mit dem Hinweis, zunächst abzuwarten, konnte der Antibiotika-Verbrauch signifikant reduziert werden. In der Gruppe mit abwartender Strategie lösten 62% das Rezept über das Antibiotikum nicht ein. In der anderen Gruppe verzichteten 13% auf das Antibiotikum ($p < 0,001$). Häufigkeit und Dauer von Fieber und Ohrenschmerzen unterschieden sich kaum, auch zusätzliche Arztbesuche waren in beiden Gruppen gleich häufig. Die Dauer der Ohrenschmerzen war in der Gruppe mit abwartender Haltung um lediglich 0,4 Tage länger ($p = 0,02$). In der Gruppe mit „normaler“ Antibiotika-Verordnung trat dage-

gen signifikant häufiger Durchfall auf (23% versus 8%, $p < 0,001$).

Die häufigsten Symptome, die bei zunächst abwartender Haltung schließlich zum Einsatz des Antibiotikums führten, waren Fieber und Ohrenschmerzen.

Diskussion

Es gilt zwar als belegt, dass eine Antibiotika-Therapie die Erkrankungsdauer bei akuter Mittelohrentzündung reduziert, aber man weiß auch, dass dieser Effekt nicht groß ist. In einer Metaanalyse wurde eine Number-needed-to-treat von 15 bis 17 ermittelt, damit ein Kind wirklich von der Therapie profitiert.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Verordnung, die erst nach einer gewissen Zeit des Abwartens eingelöst werden soll, den Antibiotika-Verbrauch reduzieren kann. Allerdings war die Studie zu klein, um eine möglicherweise erhöhte Rate seltener Komplikationen einer Otitis media wie Mastoiditis aufzudecken.

Die Studienkriterien schlossen Kinder aus, die als schwer erkrankt eingestuft wurden. Zusätzlich wurden wegen Bedenken der betreuenden Ärzte etwa 133 Kinder nicht in die Studie aufgenommen, obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllt hätten.

Dies sind Hinweise darauf, dass man wohl nicht generell bei einer Mittelohrentzündung auf eine Antibiotika-Verordnung mit Empfehlung zum Abwarten umschwenken sollte, sondern eine individuelle Therapieabwägung nötig ist, um einerseits Antibiotika zu sparen und damit Nebenwirkungen, Kosten und Resistenzen zu reduzieren, und andererseits kein unnötiges Risiko für die Patienten einzugehen.

Quellen

Spiro DM, et al. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media – a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:1235–41.

Little P. Delayed prescribing – a sensible approach to the management of acute otitis media. *JAMA* 2006;296:1290–1.

Bettina Martini, Memmingen

Vancomycin-resistente Enterokokken

Welche Hygienemaßnahmen sind sinnvoll?

Die Häufigkeit Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) unter den nosokomialen Erregern nimmt zu. Allerdings liegen nur bei einem Teil der VRE-Träger entsprechende Krankheitssymptome vor. Eine englische Leitlinie gibt Empfehlungen, welche Hygienemaßnahmen notwendig, sinnvoll oder auch überflüssig sind, um eine Ausbreitung von VRE im Krankenhaus zu vermeiden.

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gehören ebenso wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) zu den problematischen grampositiven Infektionserregern im Krankenhaus. Im ambulanten Bereich verursachen VRE kaum Probleme, da sie gesunde Menschen in der Regel nur kolonisieren, aber keine Infektionen bei ihnen hervorrufen. Man schätzt, dass in Deutschland etwa 3% aller Menschen im Darm mit VRE kolonisiert sind. Die Erreger erreichen den Endverbraucher über die Nahrungskette und stammen besonders aus Geflügel- und Rindfleisch. Werden

die Fleischprodukte nicht genügend durchgegart, kann es zur oralen Aufnahme der Erreger und zur persistierenden Darmbesiedlung kommen. Im Krankenhaus kann sich die VRE-Besiedlung verstärken, wenn die konkurrierende Darmflora durch eine Vancomycin-Therapie in Kombination mit Breitbandantibiotika eliminiert wird. Bei vorerkrankten Patienten kann es zu schwerwiegenden VRE-Infektionen kommen, wenn die Erreger beispielsweise durch intravasale Katheter in die Blutbahn verschleppt werden. Die Therapie ist schwierig, da nur wenige und entsprechend teure Reserveantibiotika

gegen VRE zur Verfügung stehen. Wirksam sind beispielsweise Linezolid (Zyvoxid[®], Tagestherapiekosten um 110 Euro) und Daptomycin (Cubicin[®], Tagestherapiekosten um 95 Euro). Aber auch bei Einsatz wirksamer Antibiotika haben VRE-Infektionen eine schlechte Prognose. Todesfälle kommen zum Beispiel bei Endokarditis und Bauchrauminfektionen vor.

Hygienemaßnahmen

Die Frage, welche Hygienemaßnahmen im Krankenhaus zu ergreifen sind, wenn ein VRE-Stamm isoliert wird, beschäftigt seit einigen Jahren Leitlinien-Institutionen in den USA, England, Deutschland und anderen Ländern. Einerseits kann kein Zweifel daran bestehen, dass eine VRE-Infektion im Krankenhaus gefährlich ist und dass horizontale Erregerübertragungen vermieden werden müssen. Andererseits konnte durch Abstrichuntersuchungen nachgewiesen werden, dass 5 bis 10% der Patienten auf Normalstationen

Tab. 1. Empfohlene Maßnahmen zur Vermeidung der Ausbreitung von VRE

Empfohlene Maßnahme	Begründung/Anmerkung
Screeningkulturen zur Identifikation betroffener Patienten werden in Ausbruchssituationen empfohlen (Kategorie 3). Empfohlen wird eine Stuhlkultur, ggfs. ergänzt durch Abstriche von weiteren Körperstellen (z. B. Wunde, Katheterinsertionsstelle).	Da der Gastrointestinaltrakt bei VRE-positiven Patienten immer der erste Besiedlungsort ist, ist eine Stuhlkultur unumgänglich. Ob Screeninguntersuchungen von Nachbarpatienten bei einer Häufung von VRE-Fällen dazu beitragen, den Ausbruch einzudämmen, ist wissenschaftlich nicht belegt. Die Arbeitsgruppe votiert aufgrund eines Expertenkonsens dafür.
Zur Anzucht sollte ein Selektivmedium eingesetzt werden (Kategorie 1). Für die Bevorzugung eines bestimmten Mediums existieren keine Daten.	Kommerziell sind zahlreiche Selektivmedien erhältlich, meist auf der Basis von Agar mit erhöhtem Salzgehalt sowie Zusatz von Antibiotika (Vancomycin 6 mg/l, ergänzt durch Breitbandantibiotika mit Wirkung im gramnegativen Bereich zur Unterdrückung der Stuhlflora, z. B. Polymyxin und/oder Gentamicin). Zusätzlich wird eine Indikatortsubstanz zur leichteren Erkennung von Enterokokken (z. B. Aesculin) hinzugegeben.
Anreicherungskulturen erhöhen die Nachweisrate (Kategorie 1), haben aber bei Ausbrüchen vermutlich keine Bedeutung für das Ausbruchsmanagement (Kategorie 3).	Die Anreicherungskultur in Flüssigmedium ist sensitiver, jedoch langwieriger und zeitaufwändiger. Die Arbeitsgruppe ist der Auffassung, dass im Rahmen eines Ausbruchs hierauf verzichtet werden kann.
Zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge sollten Isolate von kolonisierten und infizierten Patienten mit einer Genotypisierungsmethode typisiert werden (Kategorie 3).	Antibiogramme sind als alleiniges Unterscheidungsmerkmal bei Enterokokken nicht geeignet.
Keine Genotypisierungsmethode ist für VRE ideal, die beste Diskriminationskraft besitzt jedoch die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)(Kategorie 1).	Enterokokken können auch innerhalb eines Klons genetische Variabilität aufweisen. Bei unklaren Typisierungsergebnissen sollte ein erfahrenes Referenzlabor konsultiert werden.
Positive Stuhlbefunde können über Monate und Jahre persistieren. Versuche, durch orale Agenzien eine Stuhlsanierung zu erreichen, waren nicht erfolgreich und sollten daher unterlassen werden (Kategorie 1).	Empfohlen wird allenfalls der Einsatz von Probiotika zur Wiederherstellung einer ausgewogenen Stuhlflora.
Personaluntersuchungen auf VRE sind nicht sinnvoll (Kategorie 3)	Zur Rolle einer eventuell vorliegenden Personalbesiedlung gibt es keine wissenschaftlichen Daten. Ein Stuhlscreeing von Personal scheint nicht praktikabel, zumal eine Konsequenz hieraus nicht ableitbar ist.
Wichtigste Maßnahme der Vermeidung einer Übertragung zwischen Patienten ist die adäquate Händehygiene. Hierfür wird ein alkoholisches Händedesinfektionsmittel empfohlen, sofern die Hände nicht sichtbar verschmutzt sind (Kategorie 1).	Bei sichtbar verschmutzten Händen zunächst mit einfacher Waschseife waschen.
Die Entscheidung zur räumlichen Isolierung eines Patienten mit VRE-Nachweis sollte aufgrund einer individuellen Einschätzung des von ihm ausgehenden Risikos getroffen werden (Kategorie 3).	Die Risikoeinschätzung kann auch quantitativ mit einem Punktescore erfolgen (s. Text).
Idealerweise sollte der Patient in einem Einzelzimmer isoliert werden, alternativ kann bei mehreren betroffenen Patienten eine Kohortenisolierung, auch in einer Bettenbucht (bei einer offenen Station) erfolgen (Kategorie 3).	Es existieren keine wissenschaftlichen Daten, die den Effekt einer Einzelzimmer- oder Kohortenisolierung belegen.
Patienten mit Diarrhö oder Stuhlinkontinenz stellen für andere ein Risiko dar und müssen isoliert werden (Kategorie 2).	-
Nach Verlegung/Entlassung eines VRE-Patienten sollte das Zimmer bzw. die Bettenbucht gründlich gereinigt werden (Kategorie 3). Es sollte das hausübliche Reinigungsmittel verwendet werden (Kategorie 3).	Daten, die ein bestimmtes Reinigungsmittel favorisieren, existieren nicht. Die Autoren empfehlen dennoch die bevorzugte Verwendung von Chlorabspaltern (z. B. Na-Hypochlorit) oder 1-2 % Phenol für die Schlusdesinfektion der Nasszellen/Toiletten
Vorhänge und Bettwäsche sollten in die Wäscherei gegeben werden (keine Kategorie).	-
Bei Verlegung eines VRE-positiven Patienten sollte der aufnehmende Bereich informiert werden (Kategorie 3).	-
Alle Krankenhäuser sollten eine Antibiotikapolitik haben, die einen adäquaten Antibiotikaeinsatz sicherstellt (Kategorie 3).	Das Ausreten von VRE korreliert vor allem mit dem Verbrauch von Cephalosporinen und Glykopeptiden, aber auch mit dem Gesamt-Antibiotikaverbrauch.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

und bis zu 15% aller Intensivpatienten einen positiven Rektalabstrich für VRE aufweisen, ohne dass Krankheitssymptome im Zusammenhang mit dem

Erreger vorliegen. Es dürfte aus logistischen Gründen kaum möglich sein, alle Krankenhauspatienten auf VRE-Kolonisation zu prüfen und jeden VRE-

positiven Patienten in einem Einzelzimmer mit einer eigenen Pflegekraft zu versorgen.

Mit einer aktuellen Leitlinie aus England wird versucht, ein gesundes Mittelmaß zwischen den Anforderungen der Infektionsprävention und der Krankenhausrealität zu finden. Verfasst wurde die Leitlinie von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der englischen Gesellschaft für Krankenhaushygiene und der Vereinigung der englischen Hygienefachkräfte. In die Formulierung wurden auch klinische Fachgesellschaften wie die englische Hämatologen-, Nephrologen- und Intensivmedizinische Gesellschaft einbezogen.

Der Leitlinie ging eine umfangreiche Literaturrecherche voran. Entsprechend dem Grad der wissenschaftlichen Evidenz wurden die Aussagen wie folgt eingeteilt:

- **Kategorie 1:** Empfehlung aufgrund übereinstimmender Ergebnisse aus mehreren klinisch-experimentellen Studien von hoher wissenschaftlicher Qualität.
- **Kategorie 2:** Empfehlung aufgrund einer einzigen Studie von akzeptabler Qualität oder aufgrund von schwächeren Hinweisen aus mehreren Studien von akzeptabler Qualität.
- **Kategorie 3:** Begrenzte Aussagemöglichkeit aufgrund fehlender Studien bzw. Vorliegen von Studien, die nicht durchgehend methodisch akzeptabel sind. Die Kategorie schließt Aussagen aufgrund von Expertenempfehlungen ein.

Epidemiologie. Enterokokken gehören zur normalen Darmflora des Menschen und kommen in Konzentrationen von rund 10^7 Erregern pro Gramm Stuhlmasse vor. Von den 21 bekannten Enterokokkenspezies besitzt *Enterococcus faecalis* mit rund 90% aller menschlichen Isolate die weitest ausgeprägte klinische Bedeutung. In den letzten Jahren nimmt jedoch *Enterococcus faecium* in der Häufigkeit deutlich zu, vermutlich bedingt durch seine ausgeprägtere Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika. In England stellen Enterokokken inzwischen die dritthäufigste bei Krankenhausinfektionen nachweisbare Erregerspezies dar; sie verursachen 10 bis 12% aller nosokomialen Infektionen. Die Pathogenität der Enterokokken ist allerdings generell gering, so dass Infektionen in der Regel nur abwehrgeschwächte Patien-

ten (nephrologische, hämatologisch-onkologische oder Intensivpatienten) betreffen.

Die Resistenz der Enterokokken gegen die klassischerweise als Therapeutika eingesetzten Glykopeptide beruht darauf, dass die Erreger die Angriffsstelle der Antibiotika im Peptidoglykanmolekül der bakteriellen Zellwand verändern: Statt des Aminosäurerestes *D*-Alanin-*D*-Alanin (an den Vancomycin und Teicoplanin binden) wird ein anderer Aminosäurerest, zum Beispiel *D*-Alanin-*D*-Serin oder *D*-Alanin-*D*-Lactat ausgebildet, den die Antibiotika schlechter „erkennen“. Für die Strukturveränderung können mehrere Gene verantwortlich sein. Das *VanA*-Gen vermittelt Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin und wird leicht durch Plasmide übertragen („infektiöse“ Resistenz). Im Gegensatz dazu sind Stämme, die das *VanB*-Gen aufweisen, gegen Vancomycin resistent, aber gegen Teicoplanin noch empfindlich. Dieses Gen liegt auf einem Chromosom und ist damit schwerer übertragbar, allerdings kann das chromosomale Element auch in ein Plasmid gelangen und mit diesem übertragen werden. Ein weiteres Gen, das *VanC*-Gen, vermittelt eine mäßige Resistenz gegen Vancomycin und kommt bei *Enterococcus gallinarum* vor. Ähnliche Gene wurde bei weiteren Enterokokkenspezies wie *E. casseliflavus* und *E. flavescens* nachgewiesen. In einer Reihe von epidemiologischen Studien wurden die Bedingungen für das Auftreten von VRE bei Krankenhauspatienten untersucht. Typisch ist, dass eine längere Antibiotikatherapie vorausgeht, die nicht unbedingt Vancomycin beinhalten muss. Auch ein Zusammenhang mit dem Cephalosporin-Verbrauch oder dem Gesamtantibiotikaverbrauch eines Krankenhauses wurde nachgewiesen. Eine Studie zur Korrelation zwischen Krankenhausgröße und VRE-Rate ergab, dass die VRE-Prävalenz in Kliniken mit mehr als 500 Betten bei 3,6% lag, bei Krankenhäusern zwischen 200 und 500 Betten bei 1,8% und bei Krankenhäusern mit weniger als 200 Betten bei 0%.

Hygieneempfehlungen. Zur Verhinderung der Weiterverbreitung von VRE werden in der Leitlinie die in **Tabelle 1** zusammengefassten Hygienemaßnahmen empfohlen. Die Autoren vertreten die Auffassung, dass nicht

jeder VRE-Patient zwingend in einem Einzelzimmer isoliert werden muss. Vielmehr sollte eine individuelle Risikoabschätzung vorgenommen werden. Hierbei sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Hat sich der VRE-Stamm bereits horizontal ausgebreitet? Bestehen also Hinweise, dass Nachbarpatienten den Erreger vom Indexpatienten erworben haben?
- Liegt ein endemisches oder sporadisches Auftreten von VRE vor oder handelt es sich um einen Ausbruch oder eine Epidemie?
- Wäre(n) der/die Nachbarpatient(en) durch eine VRE-Infektion ernsthaft gefährdet? (z. B. immunsupprimierte Nachbarpatienten, Transplantatempfänger o. Ä.)
- Streut der Indexpatient die Erreger massiv (Stuhlinkontinenz, Durchfall)?

Die Autoren stellen außerdem das Leisham Isolation Priority System (LIPS) vor, eine Punkteskala zur Beurteilung der Gefährdung durch resistente Erreger, die in England aufgrund der Knappheit an Isolierbetten verwendet wird. VRE erreichen auf jeden Fall einen Basis-Punktwert von 20, nämlich 5 Punkte allein für die Tatsache, dass es sich um einen Klasse-2-Erreger nach der Biostoffverordnung handelt, 5 weitere Punkte für die Glykopeptidresistenz und 10 Punkte für die wissenschaftlich belegte Tatsache, dass im Prinzip horizontale Übertragungen von VRE möglich sind. Insgesamt können VRE-Patienten auf dieser Skala bis zu 45 Punkte bekommen. Ab 25 Punkten besteht eine mäßige Priorität für die Einzelzimmerisolierung, ab 40 eine hohe Priorität. Die Bewertungsskala ist allerdings nicht Teil der Evidenz-basierten Hygiene-Empfehlungen.

Kommentar des Referenten

Auffällig ist, dass in dieser Leitlinie jegliche Hinweise auf den Einsatz von Schutzkleidung oder Einmalhandschuhen fehlen. Gerade beim Umgang mit VRE-kontaminierten Materialien wie Stuhl, Urin oder Wundsekret des Patienten sollten diese Barriere-Maßnahmen unbedingt eingehalten werden. Möglicherweise halten die Autoren dies für selbstverständlich. Die sehr differenzierten Hinweise zur Risiko-

abschätzung, ob ein Patient VRE wirklich streut und ob Nachbarpatienten gefährdet sind, könnten bei zunehmender Häufigkeit antibiotikaresistenter Erreger auch für deutsche und österreichische Krankenhäuser wichtig werden. Nicht jeder Patient kann immer isoliert werden, wenn zum Beispiel die vorhandenen Isolierzimmer bereits durch Patienten mit Nachweis von MRSA oder multiresistenten gramnegativen Erregern belegt sind. Eine Art „Triage“ zwischen den verschiedenen Patienten wird dann unum-

gänglich – hierfür gibt die Arbeit gute Hinweise. In einem Punkt bleibt die Leitlinie allerdings hinter den Anforderungen aus dem deutschsprachigen Raum weit zurück: Die im Dokument empfohlene „Reinigung“ von Patientenzimmern würde man hierzulande stets durch eine wirksame Desinfektion mit einem Mittel des Wirkungsbereichs A ersetzen. Chlorabspalter oder Natriumhypochlorit sind hierfür weder besonders geeignet noch haben sie einen nennenswerten Reinigungseffekt. Es empfehlen sich vielmehr

eher oberflächenaktive Verbindungen oder aldehydbasierte Substanzen, am besten aus der Liste des Verbundes für angewandte Hygiene (VAH).

Quelle

Cookson BD et al. Guideline for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006;62:6–21.

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Magenkarzinom

Optimierung der neuen Therapieoption mit Docetaxel

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom profitieren von der Therapie mit Docetaxel (Taxotere®). Neue Daten zur optimierten Therapie mit dem Taxan und multimodalen Therapieansätzen wurden auf einem von Sanofi-Aventis veranstalteten Satelliten-Symposium im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Leipzig am 6. November 2006 präsentiert.

Das Magenkarzinom ist weltweit die vierthäufigste Krebsart. In Deutschland werden jährlich etwa 20 000 Magenkarzinome, eingeschlossen solcher des gastroösophagealen Übergangs, neu diagnostiziert; schätzungsweise 15 000 Patienten sterben jährlich an diesen Karzinomen. Meist liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium vor. Die Früherkennung der Tumoren ist schwierig, geeignete Tumormarker gibt es nicht. Einen wichtigen Risikofaktor stellt die Infektion mit *Helicobacter pylori* dar. Durch die Eradikationstherapie konnte in Europa die Inzidenz von Magenkarzinomen reduziert werden. Ein geeignetes Verfahren zur Frühdiagnostik

ist die Gastroskopie, allerdings kann aus den bislang vorliegenden Daten keine Empfehlung für die generelle Überwachung von asymptomatischen Patienten (<45 Jahre) nach erstmaliger Dyspepsie abgeleitet werden. Eine Überwachung empfiehlt sich aber bei Patienten mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel dem so genannten Riesenfaltentmagen, Magenpolypen und Magenresection.

Eine Heilungschance besteht nur bei vollständiger chirurgischer Tumorentfernung einschließlich der abführenden Lymphdrainagesysteme, der R0-Resektion. Die 5-Jahresüberlebensrate der R0-resezierten Patienten beträgt 70 bis 95%. Meist dehnt sich der Tumor aber zum Zeitpunkt der Diagnose be-

reits über die Mukosa und Submukosa hinweg in tiefere Gewebeschichten aus, ist lokal fortgeschritten. Die 5-Jahresüberlebensrate dieser Patienten beträgt 20 bis 30%.

In einer kürzlich publizierten Studie (MAGIC=Medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy) konnte gezeigt werden, dass das Behandlungsergebnis und damit die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren durch eine perioperative Chemotherapie verbessert werden kann. In dieser randomisierten Studie erhielten 503 Patienten entweder drei prä- und postoperative Chemotherapiezyklen (50 mg/m² Epirubicin an Tag 1 und 60 mg/m² Cisplatin sowie 200 mg/m² Fluorouracil als Dauerinfusion über 21 Tage) oder eine alleinige Resektion. Im primären Studienendpunkt, dem Gesamtüberleben der Patienten, konnte eine signifikante Steigerung durch die perioperative Chemotherapie gezeigt werden: Nach 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben 36% gegenüber 23% bei Patienten, die die alleinige Resektion erhielten (p=0,009). Auch die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben war bei Patienten, die die perioperative Chemotherapie erhielten, signifikant höher (Hazard Ratio [HR]

für das Fortschreiten der Erkrankung 0,66; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,53–0,81; $p < 0,001$). Die Rate kurativer Resektionen stieg signifikant und betrug 79% gegenüber 70% ($p = 0,029$). Es muss beachtet werden, dass nur 41,6% der Patienten die perioperative Chemotherapie gemäß Studienprotokoll abschlossen. 215 von 250 Patienten (86%), die nach der Randomisierung eine perioperative Chemotherapie erhalten sollten (90,7% derer, die tatsächlich die Therapie erhielten), schlossen alle drei Zyklen der präoperativen Chemotherapie ab. 209 Patienten wurden anschließend operiert. 137 Patienten (65,6%) begannen die postoperative Chemotherapie, 104 von ihnen (75,9%) schlossen alle drei postoperativen Behandlungszyklen ab. Der häufigste Grund für das Auslassen der postoperativen Chemotherapie war ein frühes Fortschreiten der Erkrankung bei den Patienten ($n = 37$). Insgesamt scheint demnach die präoperative Chemotherapie gut durchführbar zu sein. Schwierig ist die Beurteilung der postoperativen Therapie dadurch, dass verhältnismäßig wenige Patienten diese begannen und abschlossen. Ein wichtiges Ergebnis ist aber auch, dass durch die präoperative Chemotherapie das Risiko für Komplikationen bei der Operation nicht gesteigert wurde.

Die vorläufigen Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit 224 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, einschließlich solcher im gastroösophagealen Übergangsbereich, bestätigen die positiven Effekte einer präoperativen Chemotherapie auf die Rate kurativer Resektionen und das gesteigerte progressionsfreie Überleben der Patienten durch eine Chemotherapie. Die Patienten der Chemotherapie-Gruppe in dieser Studie erhielten eine präoperative Chemotherapie mit Cisplatin und Fluorouracil (2–3 Zyklen; alle 28 Tage: 100 mg/m² Cisplatin an Tag 1, gefolgt von 800 mg/m² Fluorouracil als Dauerinfusion an den Tagen 1–5).

Der Nutzen der präoperativen Chemotherapie ist damit insbesondere in den Punkten *gesteigerte Rate kurativer Resektionen* und *Verbesserung des Gesamtüberlebens* gezeigt.

Welchen Patienten sollte nun aber diese Therapie angeboten werden? *Unbedingt empfehlenswert* scheint nach den

TAX-325-Studie und Optimierungsversuche

In der Phase-III-Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom randomisiert entweder mit einer Dreierkombination behandelt (Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² Tag 1 und Fluorouracil 750 mg/m² über 5 Tage, alle 3 Wochen, $n = 227$) oder erhielten eine Standardtherapie mit Cisplatin (100 mg/m² Tag 1) und Fluorouracil (1 000 mg/m² über 5 Tage, alle 4 Wochen, $n = 230$). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression, zu den sekundären Endpunkten zählte unter anderem das Gesamtüberleben (statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens).

Im primären Endpunkt konnte mit der Kombination von Docetaxel, Cisplatin und Fluorouracil eine gegenüber der Standardtherapie signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung erreicht werden (median 5,6 vs. 3,7 Monate; $p = 0,0004$). Mehr Patienten sprachen auf die Taxan-haltige Therapie an als auf die Standardtherapie (36,7 vs. 25,4%; $p = 0,0106$). Überraschenderweise zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Standardtherapie: Es betrug im Median 9,2 Monate bei Patienten, die die Dreierkombination erhielten, gegenüber 8,6 Monaten bei Patienten der Standardtherapie-Gruppe ($p = 0,0201$). Hervorzuheben ist unbedingt die 2-Jahresüberlebensrate: Diese beträgt in der Docetaxel-Gruppe 18,4% im Vergleich zu 8,8% bei Gabe der Standardtherapie. Neutropenien waren die häufigste unerwünschte Wirkung in der Docetaxel-Gruppe, gefolgt von Diarrhö und Übelkeit. Bei der Standardtherapie waren es Anämie, Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen.

Primär war die Wachstumsfaktor-Gabe (G-CSF) in dieser Studie nicht vorgesehen.

Die Zulassung für Docetaxel in dieser Kombination für die Indikation fortgeschrittenes Magenkarzinom, eingeschlossen Karzinome des gastroösophagealen Übergangs, besteht seit April 2006.

Eine weitere Therapieoptimierung wird derzeit in Studien untersucht.

In einem Ansatz wird der Austausch von Cisplatin gegen Oxaliplatin getestet. Hier konnte beispielsweise in einer Phase-II-Studie für die Gabe von Docetaxel und Oxaliplatin eine gute Wirksamkeit gezeigt werden: Die Ansprechrate (35,6%) war mit der bei Gabe der Taxan-haltigen Dreierkombination vergleichbar, gleiches gilt für das mediane Gesamtüberleben der Patienten (9,2 Monate). Die Verträglichkeit wurde als akzeptabel bewertet.

Eine bessere Verträglichkeit kann beispielsweise – allerdings unter Effektivitätsverlust im Vergleich zur Dreierkombination nach dem Schema in der TAX-325-Studie – durch die Gabe von Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erreicht werden. Dies stellt so eine Therapieoption für ältere Patienten dar. In anderer Dosierung von Docetaxel (75, später reduziert auf 60 mg/m² an Tag 1, statt 30 mg/m² an Tag 1 und 8) und Capecitabin (2 000, später reduziert auf 1 600 mg/m², an den Tagen 1 bis 14, statt 1 600 mg/m² an den Tagen 1 bis 14) wurde eine viel versprechende Wirksamkeit dieser Kombination gezeigt.

bislang vorliegenden Daten die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium (T3, T4 und/oder nodalpositiv), möglicherweise sollten aber beispielsweise auch Patienten im Stadium T2 eine solche Behandlung erhalten.

Unklar ist bislang die Rolle der postoperativen Chemotherapie. Sie scheint entsprechend der aktuellen Datenlage aber nicht als Alternative zur präoperativen Chemotherapie gehandelt werden zu dürfen. Weiterhin ist zu hinterfragen, ob die Gabe von Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil die Therapie der Wahl ist. Untersucht wird beispielsweise der Austausch von Cisplatin gegen Oxaliplatin oder die Gabe von Docetaxel statt Epirubicin in

Kombination mit Cisplatin, Folsäure und Fluorouracil.

In einer Phase-II-Studie (Gastro-Tax-1) wurde in Anlehnung an die viel versprechenden Ergebnisse der TAX-325-Studie (siehe Kasten) Epirubicin gegen Docetaxel ausgetauscht und die Dosis der einzelnen Zytostatika modifiziert, in der Absicht, die Effektivität der medikamentösen Platinderivat-basierten Standardtherapie zu steigern und gleichzeitig die Verträglichkeit dieser neuen Kombinationstherapie zu verbessern. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem ($n = 24$) oder metastasiertem ($n = 36$) Magenkarzinom. Alle Patienten erhielten folgende First-Line-Therapie:

- Docetaxel und Cisplatin jeweils in einer Dosierung von 50 mg/m² an Tag 1 (zweiwöchentlich) sowie
- Fluorouracil (24-Stunden-Infusion) in einer Dosierung von 2000 mg/m² und 500 mg/m² Folsäure wöchentlich

Bei 65% der Patienten musste die Dosis reduziert werden (meist wurden Docetaxel und Cisplatin dann in einer Dosierung von 40 mg/m² und Folsäure in einer Dosierung von 200 mg/m² gegeben).

Das Gesamtansprechen auf die Therapie lag nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten bei 46,6%. Eine sekundäre Tumorresektion war bei 23 von 24 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom möglich (96%), die Rate der R0-Resektionen lag bei 87%. Die Zeit bis zur Tumorprogression lag bei median 9,4 Monaten (8,3–10,5), das Gesamtüberleben betrug median 17,9 Monate (11,5–24,3).

21,6% der Patienten zeigten eine Neutropenie Grad 3/4 bei der Therapie, 5,0% eine febrile Neutropenie.

Durch die zweiwöchentliche Gabe einer niedrigeren Dosis konnte im Ver-

gleich zur Gabe einer höheren Dosis im Abstand von 4 Wochen die Zahl der Patienten, die an einer (febrilen) Neutropenie litten, reduziert werden; Übelkeit und Diarrhö traten nach wie vor bei den Patienten auf. Insgesamt scheint die Verträglichkeit bei hoher Aktivität der Therapie als akzeptabel bewertet werden zu können. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die insgesamt jungen Patienten (medianes Alter: 53 Jahre) zu Therapiebeginn einen guten Allgemeinzustand aufwiesen; dennoch musste bei den meisten eine Dosisreduktion vorgenommen werden!

Quellen

- Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll, Halle, Dr. med. Florian Lordick, München, Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt, Berlin, Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Ulm. Satelliten-Symposium „Aktuelle Entwicklungen beim Magenkarzinom“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Leipzig, 6. November 2006.
- Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.

Ychou M, et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC 94012-FFCD 9703 trial. *ASCO* 2006;Abstract 4026.

Lorenzen S, et al. Docetaxel plus cisplatin and leucovorin/5FU in first-line advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of the multicenter phase II GASTRO-TAX-1 trial. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* 2006;V155.

Moiseyenko VM, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). *ASCO* 2005;Abstract4002.

Richards DA, et al. Phase II multicenter trial of docetaxel+oxaliplatin in stage IV gastroesophageal and/or stomach cancer. *ASCO* 2006;Abstract 4071.

Tebbutt N, et al. Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel in combination with cisplatin and 5FU or capecitabine in metastatic oesophago-gastric cancer. *ASCO* 2006;Abstract 4067.

Thuss-Patience PC, et al. Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer. *ASCO* 2006;Abstract 4068.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Multiples Myelom

Bortezomib – neue Indikationen in Sicht?

Bortezomib scheint die Empfindlichkeit von Myelomzellen gegenüber anderen Therapieprinzipien zu steigern. Daher wird untersucht, ob Bortezomib – zusätzlich zur Standardtherapie gegeben – das Behandlungsergebnis verbessern kann. Aktuelle Daten zur First-Line-Therapie und zur Behandlung von Rezidiven bei jüngeren und älteren Patienten wurden auf einer von Ortho Biotech veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Leipzig im November 2006 vorgestellt.

Das multiple Myelom gehört zu den 20 häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Jährlich erkranken etwa 3000 bis 3500 (vorwiegend ältere) Menschen neu an der lymphoproliferativen Erkrankung des B-Zellsystems, die vor allem das Knochenmark betrifft. Charakteristisch ist die monoklonale, gesteigerte Proliferation entarteter Plasmazellen im Knochenmark, der Myelomzellen. Diese produzieren

monoklonale Immunglobuline ohne Antikörperfunktion, die so genannten *Para- oder M-Proteine*.

Die Erkrankungsursache ist unklar. Durch die gesteigerte Proliferation der Myelomzellen kommt es zur Verdrängung blutbildenden Gewebes aus dem Knochenmark, als Folge können bei den Patienten Anämie, Infektanfälligkeit und verstärkte Blutungsneigung auftreten. Weiterhin kann es zur Zer-

störung des umliegenden Knochens durch die Aktivierung von Osteoklasten und zu Durchblutungsstörungen und/oder Nierenschäden unter anderem durch die Freisetzung von Paraproteinen kommen. Symptome können zum Beispiel auch Knochenschmerzen sein. Die Prognose der Erkrankung ist schlecht, unbehandelt liegt das mediane Überleben unter einem Jahr. Prognostisch ungünstig sind neben Begleiterkrankungen der Patienten als wichtigstem prognostischen Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten beispielsweise genetische Veränderungen (z. B. Chromosom-13-Deletion) und ein erhöhter Creatininwert trotz Therapie. Eine dauerhafte Heilung der Patienten ist nach derzeitigem Wissensstand vermutlich nicht möglich. Als Standardtherapie wird in der Leitlinie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren wann immer möglich eine autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie

Proteasom-Inhibition - Wirkungsmechanismus von Bortezomib

Das Proteasom ist ein im Zytoplasma und Kern aller eukaryoter Zellen zu findender Multiproteasekomplex. Hier erfolgt der Abbau von Proteinen, die Zellteilung und Apoptose regulieren. Die Funktion des Proteasoms ist damit für die Regulation des Stoffwechsels dieser Proteine und somit für die Regulation von Zellteilung und Zelltod wichtig. Hieraus wird auch der therapeutische Ansatz zur Hemmung von Proteasomen in der Krebstherapie deutlich: Eine Deregulation der Prozesse kann Krebs auslösen. Eine Hemmung des Proteasoms führt in Myelomzellen über verschiedene intrazelluläre Mechanismen (z. B. Inhibition des nukleären Transkriptionsfaktors NFκB) zur Arretierung des Zellzyklus, damit der Zellteilung und Apoptose (Abb. 1).

mit Melphalan empfohlen. Es werden höhere Ansprechraten und ein längeres Überleben gegenüber der Standardchemotherapie mit Melphalan und Prednison erreicht, die mediane Überlebenszeit beträgt vier bis fünf Jahre. Für Patienten über 65 Jahre wird die Gabe von Melphalan und Prednison (MP, „Alexanian-Schema“; oder Bendamustin/Prednison [BP]) empfohlen, alternativ kann eine Kombination von Vincristin, Adriamycin (=Doxorubicin [INN]) und Dexamethason gegeben werden (=VAD-Schema). Die mediane Überlebenszeit beträgt hier zwei bis drei Jahre.

Derzeitige Forschungsansätze gehen entsprechend dieser Zweiteilung der Therapie – also der unterschiedlichen Behandlung von jüngeren und älteren Patienten mit multiplen Myelom – der Fragestellung nach, ob das Therapieergebnis bei jüngeren Patienten durch eine Vor- oder Nachbehandlung verbessert werden kann, und, inwiefern bei älteren Patienten die Kombination mit neuen Wirkstoffen (z. B. Bortezomib) zu einer Optimierung der Behandlungsergebnisse führt.

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®, siehe Kasten) ist seit Anfang 2004 zur Third-Line-Therapie und seit dem Frühjahr 2005 auch zur Second-Line-Therapie des multiplen Myeloms zugelassen. In der APEX-Studie (Assessment of proteasome-inhibition for extending remissions), einer randomisierten Phase-III-Studie, konnte

beispielsweise bei Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom, die bereits ein bis drei Vortherapien erhalten hatten und nun Bortezomib erhielten, eine im Vergleich zur Dexamethason-Therapie signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden (im Median 6,2 vs. 3,5 Monate; $p < 0,0001$). (Anmerkung: Dexamethason wurde international häufig zur Therapie der rezidierten Erkrankung eingesetzt.) In einer aktualisierten Analyse zeigte sich nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 22 Monaten ein signifikanter Überlebensvorteil für die mit Bortezomib behandelten Patienten (im Median 29,8 Monate vs. 23,7 Monate; $p = 0,0272$).

Jüngere Patienten (<65 Jahre)

Zur Therapieoptimierung, d. h. einer Steigerung der Remissionsaussicht und -qualität und des progressionsfreien Überlebens sowie einer Reduktion des Rezidivrisikos, bei jüngeren Patienten wird die zusätzlich zur Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation durchgeführte Vor- oder Nachbehandlung untersucht. Beispielsweise konnte bei der Gabe von Bortezomib und Dexamethason vor der Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation bei zuvor unbehandelten Patienten (n=48) eine Gesamtansprechrates von 90% erreicht werden, wobei die Stammzellmobilisation nicht beeinträchtigt wurde. Ein

ähnliches Ergebnis wurde auch für die initiale Therapie mit Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason erzielt. In einer der beiden Studien, einer offenen Phase-I/II-Studie mit 20 zuvor unbehandelten Patienten zeigte sich zudem, dass die Toxizität (z. B. Neuropathie) der Therapie durch eine Dosisreduktion von Bortezomib (1,3 mg/m² auf 1,0 mg/m²) gesenkt werden kann. In einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie der GMMG (=German-speaking myeloma multicenter group; GMMG-HD4/HOVON-65 Studie) wird derzeit die initiale Behandlung mit dieser Dreierkombination im Vergleich zur VAD-Gabe bei Patienten, die sich einer Tandem-Stammzelltransplantation unterziehen, untersucht. Die Patienten erhalten anschließend Bortezomib oder Thalidomid (VAD-Gruppe) als Erhaltungstherapie. Es wird unter anderem untersucht, ob durch die initiale Therapie und die Erhaltungstherapie mit Bortezomib das ereignisfreie Überleben gegenüber der Therapie ohne Bortezomib verlängert werden kann.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Kombination von Bortezomib mit Cyclophosphamid (DSMM XIa-c-Studie).

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Die Therapie von älteren Patienten könnte durch die Kombination verschiedener Wirkstoffe optimiert werden. Es bietet sich auch hier die

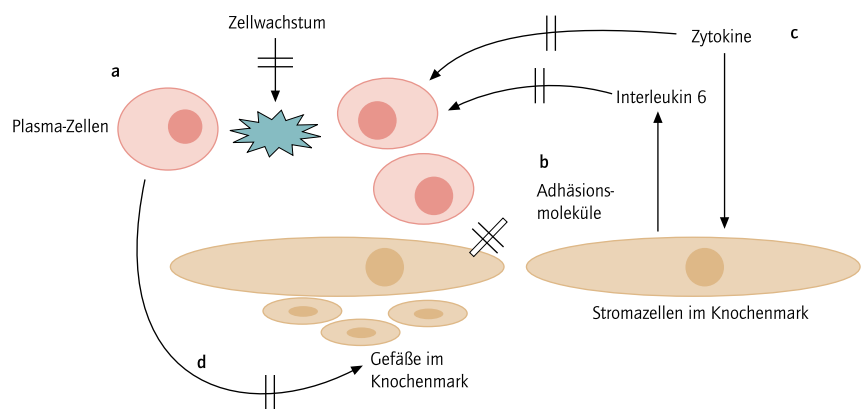


Abb. 1. Verschiedene Wirkungen von Bortezomib beim multiplen Myelom [nach Richardson PG, et al. 2003]: a) Hemmung des Zellwachstums von Tumorzellen, b + c) Hemmung der Interaktion von Tumorzellen mit Stromazellen im Knochenmark (Interaktion über Adhäsionsmoleküle und Zytokine, insbesondere Interleukin-6, und als Folge Aktivierung dieser Zellen, die dann wiederum das Wachstum der Tumorzellen fördern und die Apoptose der Tumorzellen hemmen, und Aktivierung von Osteoklasten), d) Einschränkung der Tumor-bedingten Angiogenese im Knochenmark

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kombination mit Bortezomib an – sowohl zur First-Line-Therapie als auch zur Behandlung von Rezidiven –, vor dem Hintergrund, dass die Empfindlichkeit von Myelomzellen gegenüber etablierten Therapieprinzipien möglicherweise gesteigert werden kann. Viel versprechend ist die Kombination von Bortezomib mit Melphalan und Prednison – sowohl in der First-Line-Therapie als auch bei Patienten, die bereits eine oder mehrere Therapien erhalten haben. In einer Phase-I/II-Studie beispielsweise wurde die Dreierkombination bei 60 nicht vorbehandelten Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden konnte, eingesetzt. Im Vergleich zu historischen Kontrollen konnte hierbei eine höhere Ansprechrate (89 vs. 42%) sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben der Patienten (nach 16 Monaten 83 vs. 51% bzw. 90 vs. 62%) gezeigt werden. Derzeit wird

diese Kombination, also Bortezomib plus Melphalan und Prednison, in einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie (VISTA: Velcade bortezomib for injection as initial standard therapy in multiple myeloma: assessment with melphalan and prednisone) im Vergleich zur Gabe von Melphalan und Prednison bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht.

Quellen

- Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, Dr. med. Ralf Angermund, Neuss, Prof. Dr. med. Mohammed Reza Nowroussian, Essen, Dr. med. Martin Kropff, Münster, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg. Pressekonferenz „Velcade® auf dem Weg zur Leitsubstanz beim multiplen Myelom?“ veranstaltet von Ortho Biotech im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2006, Leipzig, 5. November 2006.
- Richardson PG, et al. Bortezomib (PS-341): A novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control* 2003;10:361–9.

- Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- Jagannath S, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for patients with previously untreated multiple myeloma. *ASH, 47th annual meeting and exposition; Georgia; Abstract 783.*
- Oakervee HE, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755–62.
- Popat R, et al. Reduced dose PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *ASH 2005, 47th annual meeting and exposition; Georgia; Abstract 2554.*
<http://www.lymphome.de/Gruppen/MMSG/Protokolle/GMMGHD4/>
- Mateos MV, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165–72.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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

IA-MED geprüft 2006

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