

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 8
August 2008

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
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, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Kurt Kochsiek, Würzburg

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder eine Kombination? 273

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Thomas Otto, Holger Gerullis, Christoph Eimer, Neuss, und Annemarie Musch, Stuttgart

Temsirolimus 275

mTOR als neue Zielstruktur in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Zertifizierte Fortbildung



Johanna Sasse, Maximilian Pilhatsch, Beate Weikert und Michael Bauer, Dresden
Das noradrenerg-dopaminerge Antidepressivum Bupropion 285
Wirkungsmechanismus und klinisches Profil

Übersicht

Tommaso Gori, Siena, Toronto, Thomas Münzel und Andreas Daiber, Mainz
Nicht-hämodynamische Wirkungen organischer Nitrate und unterscheidende Charakteristika von Pentaerithryltetranitrat 290

Evidenzbasierte Medizin

Antje Timmer und Gerta Rücker, Freiburg

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention 299

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 3 - Wie werden die Ergebnisse zusammengefasst und dargestellt?

Klinische Studien

Koronarinterventionen: Stent, beschichteter Stent oder Bypass? 304

Fortgeschrittenes Lungenkarzinom: Cetuximab plus Platin-basierte Chemotherapie verbessert Überleben 306

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 307

Therapiehinweise 308

Kongresse, Symposien, Konferenzen 309

Impressum

312

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder eine Kombination?

Nachdem die Bedeutung der Peripherie und besonders der neurohumoralen Mechanismen für die Entwicklung und den Verlauf der Herzinsuffizienz erkannt worden war, stellte die Einführung der ACE-Hemmer einen Meilenstein für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen dar.

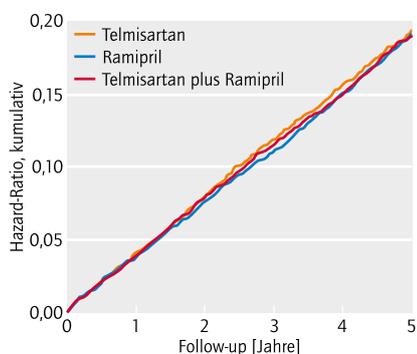
Das Proteohormon Angiotensin II ist eine der stärksten blutdrucksteigernden Substanzen, die aber nicht nur direkt vasokonstringierend wirkt, sondern auch durch Freisetzung von Catecholaminen aus dem Nebennierenmark, durch Erleichterung der Noradrenalin-Freisetzung aus sympathischen Nervenendigungen und durch Erhöhung des Sympathikotonus vasokonstringierende Effekte besitzt. Darüber hinaus kommt es durch eine therapeutische Reduktion der Angiotensin-II-Bildung zu einer durchaus erwünschten schwachen diuretischen Wirkung infolge einer verringerten Aldosteron-Freisetzung. Weiterhin verzögern ACE-Hemmer bekanntlich den Abbau von vasodilatierend wirkenden Kininen, deren Anstieg zur antihypertensiven Wirkung beiträgt. Gleichzeitig lösen diese Peptide, Bradikinin und Kallidin, aber den Reizhusten als häufigste Nebenwirkung der ACE-Hemmer bei 5 bis 10% der Patienten aus.

Wegen dieser Beschränkung der therapeutischen Anwendung und da außerdem andere, zum Teil lokale Enzymsysteme sich der Konversionshemmung zu entziehen vermögen (Angiotensin-Escape-Phänomen), und damit trotz der Hemmung geringe Mengen von Angiotensin II noch wirksam bleiben, wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Angiotensin-II-Wirkung auf Rezeptorebene auszuschalten. Diese vollständige Ausschaltung der Angiotensin-II-Wirkung ist durch Blockade des AT₁-Rezeptors mit der Substanzgruppe der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, der „Sartane“, gelungen. Gleichzeitig wird damit die Hemmung des Bradykinin-Abbaus und damit die häufigste Nebenwirkung der ACE-Hemmer-Therapie, der Reizhusten, vermieden.

In mehreren großen klinischen Studien wurden zum Teil vergleichend die Vor- und Nachteile der ACE-Hemmer- und der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Therapie untersucht, zuletzt in der kürzlich publizierte ONTARGET-Studie [N Engl J Med 2008;358:1547–59]. In dieser bisher größten dreiarmligen Multicenterstudie an 733 Zentren in 40 Ländern mit einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 56 Monaten, also knapp 5 Jahren, wurden prospektiv doppelblind und randomisiert nach einschleichender Dosierung *Telmisartan* (80 mg/d) versus *Ramipril* (10 mg/d) versus eine Kombination von *Telmisartan* (80 mg/d) und *Ramipril* (10 mg/d) untersucht. Eingeschlossen waren Hochrisikopatienten mit kardialen, zerebro-vaskulären oder peripher-vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus mit Endorganschäden.

Die Ergebnisse im primären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und die Ergebnisse im sekundären Endpunkt (neu aufgetretene Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Demenz, Nephropathie, Revaskularisierung) waren in allen drei Armen identisch (Abb. 1). Allerdings kam es unter *Ramipril* im Vergleich zu *Telmisartan* häufiger zu Husten und Angioödem, unter *Telmisartan* dagegen häufiger zu Hypotonien. Im Vergleich zu *Ramipril* kam es unter der Kombinationstherapie häufiger zu Hypotonien, Synkopen und Nierenfunktionsstörungen. Insgesamt hielten sich die verschiedenen Nebenwirkungen in allen drei Armen in etwa die Waage.

Mit dieser bisher größten vergleichenden Studie von ACE-Hemmung und AT₁-Blockade mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und der Kombination von beiden



Patienten mit Risiko [n]						
Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703
Telmisartan plus Ramipril	8502	8133	7738	7375	7022	1718

Abb. 1. Vergleich der Wirksamkeit von Telmisartan vs. Ramipril vs. Telmisartan plus Ramipril bei Hochrisikopatienten mit kardialen, zerebro-vaskulären oder peripher-vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus mit Endorganschäden: Im primären Endpunkt – kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz – wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Telmisartan vs. Ramipril $p = 0,83$; Kombination vs. Ramipril $p = 0,38$) [nach Yusuf S, et al. *Telmisartan, ramipril, or both in patients with high risk for vascular events*. N Engl J Med 2008;358:1547–59]

Ansätzen konnten die Ergebnisse früherer Studien (ELITE, OPTIMAAL, VALIANT und HOPE) auf einer breiten Basis bestätigt werden. Vereinzelt Abweichungen waren auf unterschiedliche Dosierungen und variierende Patientengruppen zurückzuführen.

Wie ist der derzeitige Wissensstand zum Therapieregime mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zu beurteilen? Alle vorliegenden Studien sprechen für eine „Nichtunterlegenheit“ (noninferiority) der einen gegenüber der anderen Substanzklasse. Keine der beiden Substanzklassen kann für sich beanspruchen, der „Goldstandard“ zu sein. Für die Indikation kardiovaskulärer Erkrankungen können beide Substanzklassen mit gleicher therapeutischer Wirksamkeit eingesetzt werden. Dabei zeichnen sich Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten durch geringere subjektive Nebenwirkungen aus – vor allem weniger Reizhusten. Allerdings treten häufiger Hypotonien auf. ACE-Hemmer haben den großen Vorteil, kostengünstiger zu sein. Sie sollten deshalb am Beginn der Therapie stehen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen kann auf Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten umgesetzt werden. Die Vermutung einer Wirkungssteigerung durch eine Kombinationstherapie mit beiden Substanzen konnte auch für Hochrisikopatienten bisher nicht bestätigt werden. Dass bei der Indikation Herzinsuffizienz für beide Substanzgruppen eine „einschleichende Dosierung“ einzuhalten ist, muss streng beachtet werden. Leider existieren noch keine vergleichenden Untersuchungen für die Indikation Hypertonie.

*Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek,
Würzburg*

Temsirolimus

mTOR als neue Zielstruktur in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Thomas Otto, Holger Gerullis, Christoph Eimer, Neuss, und Annemarie Musch, Stuttgart

Mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) ist in Deutschland seit Ende 2007 eine neue Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Handel. Temsirolimus kann nach der Zulassung durch die EMA bei Patienten mit hohem Risiko (≥ 3 von 6 Risikofaktoren) eingesetzt werden. In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass das Gesamtüberleben dieser Patienten durch die Therapie mit Temsirolimus gegenüber der Standardtherapie mit Interferon alfa signifikant verlängert werden kann: Das durchschnittliche Überleben lag in der Temsirolimus-Gruppe bei 10,9 Monaten, in der Interferon-Gruppe bei 7,3 Monaten ($p = 0,0069$). Dies bedeutet, dass durch Temsirolimus das Überleben um relativ 49 % verlängert wurde – bei um relativ 39 % verbesserter Lebensqualität. Zudem war die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (Grad 3/4) unter Temsirolimus um relativ 14 % geringer. Die Therapie mit Temsirolimus wird in der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und hohem Risiko empfohlen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:275–82.

In Deutschland gehört Nierenkrebs zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich gibt es etwa 15 000 Neuerkrankungen mit Nierenkrebs in Deutschland, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen.

In den meisten Fällen liegt ein Nierenzellkarzinom vor, das heißt eine maligne Entartung renaler Tubulusepithelzellen. Nephroblastome, Sarkome und Lymphome der Nieren werden vergleichsweise seltener diagnostiziert.

Nierenzellkarzinome treten überwiegend sporadisch auf. Wichtige exogene Risikofaktoren für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen sind Tabakrauch und (berufliche) Exposition gegenüber Halogenkohlenwasserstoffen, Cadmium und Asbest. Zu den wichtigsten endogenen Risikofaktoren zählen chronische Niereninsuffizienz und Übergewicht (bei Frauen).

Nierenzellkarzinom – histologische Subtypen

Klarzelliges Nierenzellkarzinom: Mit etwa 75 % der häufigste Subtyp; maligne Entartung proximaler Tubulusepithelzellen; charakteristisch sind große Zellen mit aufgrund des hohen Gehalts an Neutralfetten klartransparent erscheinendem Zytoplasma

Papilläres Nierenzellkarzinom: Mit etwa 10 bis 20 % der zweithäufigste Typ; maligne Entartung proximaler Tubulusepithelzellen (siehe auch klarzelliges Nierenzellkarzinom); weitere Differenzierung aufgrund der Prognose in Typ 1 (kubische Epithelzellen, günstige Prognose) und Typ 2 (zylindrische Epithelzellen, ungünstige Prognose)

Chromophobes Nierenzellkarzinom: Etwa 5 % der Nierenzellkarzinome; maligne Entartung distaler Tubulusepithelzellen

Ductus-Bellini-Karzinom: Etwa 1 % der Nierenzellkarzinome; maligne Entartung von Zellen des Sammelrohrsystems (Bellini-Gänge)

Eingeringer Anteil der Nierenzellkarzinome scheint auf eine genetische Prädisposition zurückgeführt werden zu können. Insbesondere Menschen mit von Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, an verschiedenen Tumorerkrankungen, so auch dem Nierenzellkarzinom, zu erkranken.

Bei den Nierenzellkarzinomen werden vier verschiedene histologische Subtypen unterschieden: klarzelliges, papilläres (Typ 1 und Typ 2) und chromophobes Nierenzellkarzinom sowie Ductus-Bellini-Karzinom (siehe Kasten).

Auf molekularer Ebene wurde für das klarzellige Nierenzellkarzinom (sporadisch, familiär) ein Defekt des VHL-Tumorsuppressorgens identifiziert. Das Genprodukt pVHL ist für den Abbau des Transkriptionsfaktors HIF-1 α (hypoxia inducible factor) in Proteasomen wichtig. Der Defekt im VHL-Tumorsuppressorgen führt über die Anreicherung von HIF-1 α zu einer vermehrten Expression von Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor).

Für lokal begrenzte Tumorerkrankungen ist die Operation die einzige kurative Therapie. Die radikale Tumornephrektomie ist als Behandlungsverfahren akzeptiert. Die Therapieergebnisse sind von der Ausdehnung des Primärtumors

Prof. Dr. med. Thomas Otto, Dr. med. Holger Gerullis, Dr. med. Christoph Eimer, Urologische Klinik, Städtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Preußenstr. 84, 41464 Neuss,

E-Mail: thomas_otto@lukasneuss.de

Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

abhängig. Auch Patienten mit fortgeschrittenen Nierentumoren und Cavathrombus profitieren von einer Tumoresektion [8].

Die günstigen Ergebnisse einer nierenerhaltenden Resektion von kleinen Nierenzellkarzinomen haben in Verbindung mit einer verbesserten operativen Technik zu einer breiten Anwendung des Operationsverfahrens geführt. Die Rate der Lokalrezidive liegt bei sorgfältiger Patientenselektion unter 6% und ist damit der Nephrektomie vergleichbar. Die organerhaltende Nierentumoresektion ist bei T1a-b-Tumoren, das heißt Tumoren mit 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung (T1a) und Tumoren mit mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung (T1b), ein etabliertes Verfahren. Das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben ist mit 82% vergleichbar zu den Ergebnissen der Nephrektomie [9, 10].

Die Entfernung der regionären Lymphknoten ist obligat. Im randomisierten Vergleich bei 772 Patienten hat sich im Vergleich zur alleinigen Nephrektomie durch die zusätzliche Lymphadenektomie die Morbidität nicht erhöht, sodass dieses Verfahren standardmäßig durchgeführt werden sollte [11]. Im Gegensatz dazu besteht kein Nutzen durch radikale Lymphadenektomie ausgedehnt lymphogener metastasierter Nierenzellkarzinome [12].

Experimentelle Verfahren in der Nierentumorchirurgie sind:

- Radiofrequenzablation
 - Kryoablation
 - Laparoskopische Nierentumorchirurgie
 - Primärtumorentfernung bei metastasierter Erkrankung
- Bei etwa 30% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine metastasierte Erkrankung vor. Die Prognose dieser Patienten ist verglichen mit der von Patienten mit lokal begrenzter Tumorerkrankung schlecht: Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium IV (Lymphknotenbeteiligung und/oder Fernmetastasierung) liegt bei weniger als 20% gegenüber bis zu 95% bei Patienten im Stadium I und II.

Die Prognose von Patienten mit metastasierter Erkrankung kann mit den so genannten Motzer-Kriterien abgeschätzt werden [1]. Diese wurden in einer retrospektiven Analyse ermittelt und als die folgenden Risikofaktoren definiert:

- Laktatdehydrogenase (LDH) > 1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt

- Erhöhte korrigierte Serumcalciumkonzentration (> 10 mg/dl)

- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon alfa \leq 1 Jahr

- Schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Status < 80%)

Eine günstige Prognose bzw. ein niedriges Risiko haben nach dieser Auswertung Patienten, die keinen der genannten Risikofaktoren aufweisen. Bei ein oder zwei Risikofaktoren besteht ein intermediäres Risiko, bei drei oder mehr Risikofaktoren ist das Risiko hoch bzw. die Prognose ungünstig. Die in dieser Studie entsprechend ermittelten medianen Überlebenszeiten betragen 29,6 und 13,8 Monate für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko und 4,9 Monate für Patienten mit hohem Risiko.

Aufgrund der weitgehenden Resistenz von Nierenzellkarzinomen gegenüber zytostatischen Chemotherapeutika war die Immuntherapie mit Zytokinen, in Deutschland insbesondere mit Interferon alfa (Roferon-A[®]), über einen langen Zeitraum die systemische Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Im Jahr 2006 wurden die Tyrosin-Kinase-Hemmer Sunitinib (Sutent[®]) und Sorafenib (Nexavar[®]) für die Behandlung dieser Patienten zugelassen. Der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin[®]) hat in Kombination mit Interferon ebenfalls eine Zulassung für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erhalten.

Seit dem 26. November 2007 steht mit Temsirolimus eine neue Option für die intravenöse Behandlung für eine spezielle Subgruppe dieser Patienten – Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit hohem Risiko – zur Verfügung. Das Rapamycinderivat Temsirolimus ist ein Inhibitor der zytosolischen Serin/Threonin-Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin).

Ein weiteres Rapamycinderivat, Everolimus, befindet sich derzeit noch in klinischer Entwicklung [14–16]. Everolimus ist ein selektiver oral verfügbarer mTOR-Inhibitor. In einer Interimsanalyse einer Phase-III-Studie, in der Everolimus bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in der Second-Line-Therapie eingesetzt wird, konnte ein gegenüber der Gabe von Placebo deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben gezeigt werden (Median: 4,0 vs. 1,9 Monate; $p < 0,0001$) [16].

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Temsirolimus ist ein synthetischer Rapamycinester (Abb. 1). Wie das aus *Streptomyces hygroscopicus* isolierte Makrolid Rapamycin hemmt Temsirolimus dementsprechend die zytosolische Serin/Threonin-Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin).

Die Signaltransduktion über mTOR spielt für viele zelluläre Prozesse, darunter auch Wachstum und Überleben, eine entscheidende Rolle und wurde als ein in der Entstehung von Tumorerkrankungen wichtiger Signalweg identifiziert. mTOR wird über die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signaltransduktion aktiviert und induziert über eine nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade die Transkription und die Translation (Abb. 2). Nachfolgend werden bei-

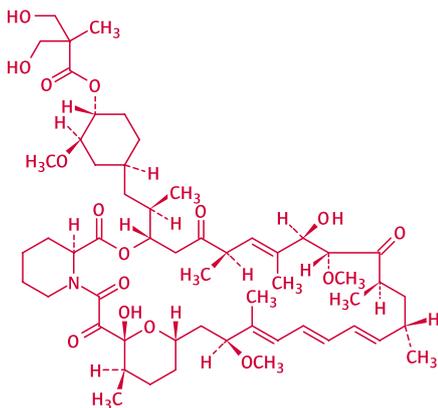


Abb. 1. Temsirolimus

spielsweise Zellwachstum und Zellproliferation begünstigt und Apoptose wird gehemmt.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Temsirolimus ist – ebenso wie der von Rapamycin – noch nicht aufgeklärt. Temsirolimus bildet mit dem zytosolischen Protein FKBP-12 (FK-Bindungs-Protein-12), einem Immunophilin, einen Komplex. Dieser Komplex bindet an mTOR und verhindert die durch mTOR vermittelte Signaltransduktion. Die durch mTOR induzierte Transkription und Translation wichtiger Proteine, die beispielsweise den Zellzyklus regulieren (z. B. Cycline des D-Typs), werden gehemmt, es kommt unter anderem zur Unterbrechung des Zellzyklus und zu einem Zellzyklusarrest in der G₁-Phase, Apoptose wird induziert. Weiterhin wird die Angiogenese gehemmt, da mTOR auch eine wichtige Rolle in der Regulation der Transkription und Translation von HIF-Proteinen spielt, die wiederum die Bildung proangiogener Faktoren wie VEGF stimulieren.

Die Antitumorwirkung von Temsirolimus ist somit auf die Hemmung verschiedener das Tumorwachstum begünstigender zellulärer Prozesse zurückzuführen. Dies führt aktuell zur Prüfung von Temsirolimus auch bei anderen Tumorentitäten wie dem Urothelkarzinom der Harnblase oder dem Mantelzell-Lymphom.

Pharmakokinetik

Temsirolimus wird intravenös verabreicht. Wichtige pharmakokinetische Daten von Temsirolimus sind in **Tabelle 1** zusammengestellt [3].

Der Hauptmetabolit nach intravenöser Gabe von Temsirolimus ist Sirolimus. Sirolimus ist ein aktiver Metabolit, der durch Esterspaltung aus Temsirolimus entsteht. Die Metabolisierung von Temsirolimus und Sirolimus erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4. Temsirolimus hemmt die CYP-Isoenzyme CYP2C, CYP2D6 und CYP3A4/5.

Weitere Metaboliten sind Seco-Temsirolimus, Desmethyl-Temsirolimus und Hydroxy-Temsirolimus [4].

In In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass Temsirolimus und Sirolimus Substrate von P-Glykoprotein sind.

Temsirolimus wird überwiegend über die Fäzes ausgeschieden.

Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Rasse scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Temsirolimus zu haben.

Die Pharmakokinetik von Temsirolimus wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz untersucht.

Wirksamkeit

In einer randomisierten Phase-II-Studie, in der 111 Patienten mit therapierefraktärem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Temsirolimus in drei unterschiedlichen Dosierungen (25, 75 und 250 mg i. v. 1-mal wöchentlich) behandelt wurden, konnte eine günstige Wirkung auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dieser Patienten gezeigt werden [3, 5]. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten betrug in dieser Studie 5,8 Monate, das mediane Gesamtüberleben 15,0 Monate. Zwischen den drei unterschiedlichen Dosierungen

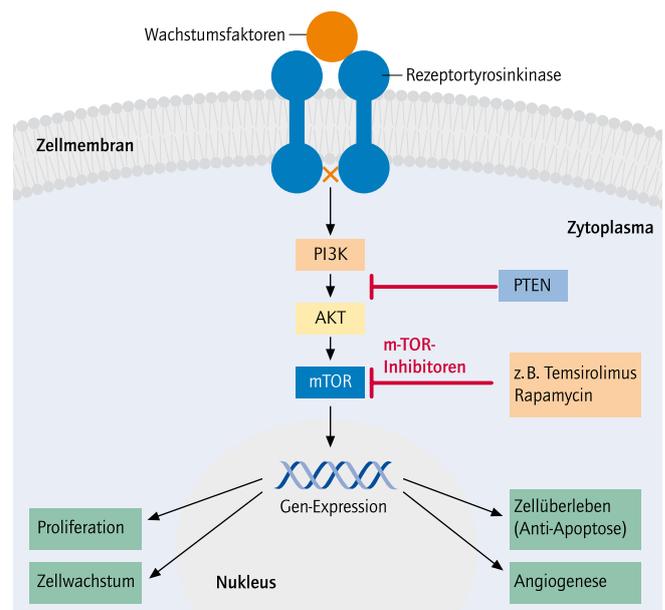


Abb. 2. Signaltransduktion über den PI3K/Akt/mTOR-Signalweg – ein die Tumorentstehung und das Tumorwachstum begünstigender Signalweg

Die Signaltransduktion über mTOR unterliegt einem Gleichgewicht aus aktivierenden und inhibierenden Einflüssen: Die Aktivierung erfolgt über Wachstumsfaktoren, aber auch über Nährstoffe, die Inhibition erfolgt beispielsweise durch PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10). mTOR aktiviert zwei nachgeschaltete Signalwege, den 4E-BP1-Weg und den p70S6K1-Weg:

4E-BP1 (eukaryotisches Initiationsfaktor-4E-Bindeprotein-1) wird durch mTOR phosphoryliert, die Bindung an den Initiationsfaktor eIF-4E wird gelöst und über diesen wird die Translation vieler Schlüsselproteine initiiert, die den Zellzyklus beschleunigen (Cyclin D1), Angiogenese initiieren (HIF) und an der Regulation von Zelldifferenzierung, Wachstum und Apoptose beteiligt sind (c-myc). Durch die Aktivierung des p70S6K1-Wegs wird die Synthese von ribosomalen Proteinen und Elongationsfaktoren gesteigert, die für die Translation und die Proteinsynthese wichtig sind [nach 2]

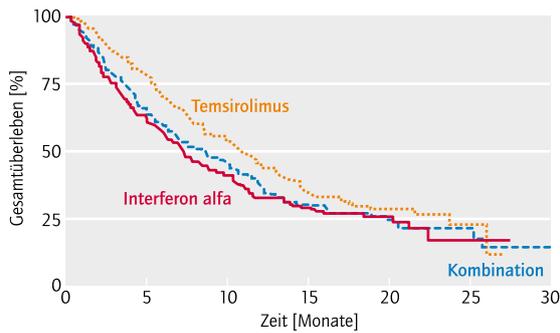
von Temsirolimus wurde kein Unterschied beim medianen progressionsfreien Überleben und beim medianen Gesamtüberleben festgestellt.

Die Daten einer offenen Phase-I/II-Studie mit vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die entsprechend den Einschlusskriterien zuvor weder Temsirolimus noch Interferon alfa erhalten hatten, zeigten eine antitumorale Wirkung der Kombination von Temsirolimus und Interferon alfa, das mediane progressionsfreie

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Temsirolimus (Auswahl) [nach 3, 4]

Maximale Plasmakonzentration	585 ng/ml
C _{max} *	(Variationskoeffizient: 14 %)
Gesamtplasmakonzentration (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)*	1627 ng • h/ml (Variationskoeffizient: 26 %)
Verteilungsvolumen im Steady State*	172 l
Clearance*	16 l/h
Halbwertszeit (Mittelwert)	17,7 h (Sirolimus: 73,3 h)

* Mittelwert nach i.v. Einmaldosis von 25 mg bei Krebspatienten



Patienten mit Risiko [n]						
Interferon alfa	207	126	80	42	15	0
Temezirolimus	209	159	110	56	19	0
Kombination	210	135	93	50	17	2

Abb. 3. Gesamtüberleben – Ergebnis der Phase-III-Studie ARCC (Global trial for advanced renal cell carcinoma), in der bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko die folgenden First-Line-Behandlungen miteinander verglichen wurden: Temezirolimus vs. Temezirolimus + Interferon alfa (Kombination) vs. Interferon alfa [nach 7]

Überleben der Patienten in dieser Studie betrug 9,1 Monate [6]. Als maximale tolerierbare Dosis wurden 15 mg Temezirolimus i. v. 1-mal wöchentlich plus 6 Mio. I. E. Interferon alfa ermittelt.

In einer daraufhin durchgeführten offenen Phase-III-Studie (ARCC, Global trial for advanced renal cell carcinoma) wurde die Wirksamkeit von Temezirolimus in der First-Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht [3, 7]. In diese Phase-III-Studie wurden Patienten mit hohem Risiko eingeschlossen, d. h. Patienten, die mindestens 3 der 6 folgenden Risikofaktoren aufwiesen:

- Laktatdehydrogenase (LDH) > 1,5fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt
- Erhöhte korrigierte Serumcalciumkonzentration (> 10 mg/dl)
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon alfa < 1 Jahr
- Schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Status ≥ 60%)
- Multiple Metastasierungsherde

Die Patienten erhielten randomisiert

- Temezirolimus (25 mg i. v. 1-mal wöchentlich; n = 209),
- Interferon alfa (IFN-α, Dosis eskalation bis 18 Mio. I. E. 3-mal pro Woche; n = 207) oder

- Temezirolimus plus IFN-α (15 mg Temezirolimus i. v. 1-mal wöchentlich, 6 Mio. I. E. IFN-α 3-mal wöchentlich; n = 210).

Die Therapie wurde fortgesetzt, bis bei den Patienten die Erkrankung erneut fortschritt, eine symptomatische Verschlechterung oder nicht zu tolerierende Toxizität auftrat. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben der Patienten.

Im primären Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Temezirolimus. Die Patienten, die mit Temezirolimus behandelt wurden, überlebten im Median 10,9 Monate, demgegenüber betrug das mediane Gesamtüberleben in der Interferon-alfa-Gruppe 7,3 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,73; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,58–0,92; p = 0,008) (Abb. 3). Das mediane Überleben der Patienten, die mit Temezirolimus und Interferon alfa behandelt wurden, betrug 8,4 Monate. Im Vergleich zur Interferon-alfa-Therapie wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (HR 0,96; 95%-KI 0,76–1,20; p = 0,70).

Die Ergebnisse im Hinblick auf das verbesserte mediane Überleben durch Temezirolimus werden ergänzt durch eine signifikant verlängerte Zeit ohne Symptome und Toxizität und einen signifikanten Vorteil in der auf die Lebensqualität adjustierten Überlebenszeit (durchschnittlich 6,5 Monate unter Temezirolimus vs. 4,7 Monate unter Interferon alfa, p = 0,00048 bzw. 7,0 vs. 5,7 Monate, p = 0,0015) [13]. Den Ergebnissen liegt das validierte Messinstrument TWIST (Time without symptoms and toxicity bzw. Quality-adjusted time without symptoms and toxicity) zugrunde.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Verträglichkeit

Studienergebnisse

In der ARCC-Studie traten Grad-3/4-Nebenwirkungen in der Temezirolimus-Gruppe signifikant seltener auf als in der Interferon-alfa-Gruppe oder der Patientengruppe, die die Kombination erhielt (67% vs. 78% bzw. 87%; jeweils p = 0,02) [7].

Bei den mit Temezirolimus behandelten Patienten traten verglichen mit der Interferon-alfa-Behandlung häufiger Hautausschlag, periphere Ödeme, Hyperglykämie und Hyperlipidämie auf (Tab. 3).

Die schwersten unerwünschten Wirkungen bei der Therapie mit Temezirolimus waren Überempfindlichkeitsreaktionen, Hyperglykämie/Glucoseintoleranz, Infektionen, intersti-

Tab. 2. Sekundäre Endpunkte (Auswahl) – Ergebnisse der Phase-III-Studie ARCC (Global trial for advanced renal cell carcinoma), in der bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko die folgenden First-Line-Behandlungen miteinander verglichen wurden: Temezirolimus vs. Temezirolimus + Interferon alfa (Kombination) vs. Interferon alfa [nach 7]

Endpunkt	Interferon alfa (n = 207)	Temezirolimus (n = 209)	Interferon alfa + Temezirolimus (n = 210)
Progressionsfreies Überleben [Monate], Median (95%-KI)	3,1 (2,2–3,8)	5,5 (3,9–7,0)*	4,7 (3,9–5,8)
Objektives Ansprechen [%] (95%-KI)	4,8 (1,9–7,8)	8,6 (4,8–12,4)	8,1 (4,4–11,8)
Klinischer Nutzen (Objektives Ansprechen oder stabile Erkrankung über ≥ 24 Wochen) [%] (95%-KI)	15,5 (10,5–20,4)	32,1 (25,7–38,4) ⁺	28,1 (22,0–34,2) [#]

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

*Temezirolimus vs. Interferon alfa p < 0,001; ⁺Temezirolimus vs. Interferon alfa p < 0,001; [#]Interferon alfa + Temezirolimus vs. Interferon alfa p = 0,002

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen [%] in der ARCC-Studie (Auswahl) [nach 7]

	Interferon (n = 200)		Temsirolimus (n = 208)		Interferon alfa + Temsirolimus (n = 208)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Asthenie	64	26	51	11	62	28
Hautausschlag	6	0	47	4	21	1
Anämie	42	22	45	20	61	38
Übelkeit	41	4	37	2	40	3
Anorexie	44	4	32	3	38	8
Hyperlipidämie	14	1	27	3	38	8
Infektionen	14	4	27	5	34	11
Periphere Ödeme	8	0	27	2	16	0
Hyperglykämie	11	2	26	11	17	6
Fieber	50	4	24	1	60	3
Stomatitis	4	0	20	1	21	5
Erbrechen	28	2	19	2	30	2
Gewichtsverlust	25	2	19	1	32	6
Kopfschmerzen	15	0	15	1	22	0
Thrombozytopenie	8	0	14	1	38	9
Neutropenie	12	7	7	3	27	15
Leukopenie	17	5	6	1	31	9

elle Lungenerkrankungen, Hyperlipidämie, intrazerebrale Blutungen, Nierenversagen, Darmperforation und Wundheilungsstörungen [3]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die bei mindestens 30% der behandelten Patienten auftraten (alle Schweregrade), umfassten Anämie, Übelkeit, Ausschlag, Anorexie, Ödeme und Asthenie.

Compassionate-Use-Programm

Ergänzt werden die Ergebnisse durch die Therapie mit Temsirolimus außerhalb von Studien im Rahmen des Compassionate-Use-Programms (CUP). Temsirolimus ist innerhalb Europas analog der EU-Richtlinie für CUP bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom angewandt worden. Voraussetzungen waren:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Aufklärung über alternative Therapieansätze
- Information über mögliche Nebenwirkungen
- Information über den regulatorischen Status des Medikaments
- Notwendigkeit einer Arzneimittelüberwachung

Das Compassionate-Use-Programm wurde im Dezember 2006 in Deutschland initiiert und endete im November 2007 mit der Zulassung von Temsirolimus. 200 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurden im Rahmen des Compassionate-Use-Programms in 81 Zentren in Deutschland mit Temsirolimus behandelt. 21 dieser Patienten (10%) wurden in der Urologischen Klinik der Städtischen Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, behandelt.

Die Therapie wurde auch in dieser nicht vorselektierten Patientengruppe gut vertragen, es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf: 2 Patienten entwickelten eine Mucositis Grad II, 3 Patienten periphere Ödeme (Grad I), 2 Patienten eine Hypertonie (Grad I) und 2 Patienten eine Diarrhö (Grad I).

Bei 7 Patienten ist ein Fatigue/Asthenie-Symptomkomplex aufgetreten; Ursache war bei 4 Patienten ein neu aufgetretener insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Grad III). 3 Patienten zeigten erniedrigte Serumkonzentrationen für Phosphat und Magnesium und bei 2 Patienten trat eine Hypothyreose (Grad III) auf. Klinisch bedeutsam ist, dass nach metabolischer Kompensation sämtliche Symptome reversibel sind. Die regelmäßige Bestimmung der Serumwerte für Glucose, Triiodthyronin (T3), L-Thyroxin (T4), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Magnesium und Phosphat ist bei Auftreten von Fatigue und Asthenie obligat. Darüber hinaus ist ein Einfluss auf den Schilddrüsenstoffwechsel möglich. Hier muss vergleichbar zum Glucose/Insulinstoffwechsel eine mTOR-Abhängigkeit vermutet werden.

Nach Absetzen von Temsirolimus sind die geschilderten Nebenwirkungen reversibel, das heißt, dass beispielsweise eine eingeleitete Insulin-Therapie nach Absetzen von Temsirolimus der dringenden Überwachung bedarf.

Wechselwirkungen

Temsirolimus ist ein Substrat von CYP3A4, die Metabolisierung von Temsirolimus kann durch andere Arzneistoffe, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, beeinflusst werden [3, 4].

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, die CYP3A4/5 induzieren, sollte bei der Therapie mit Temsirolimus vermieden werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin wurde beispielsweise gezeigt, dass die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) sowie die Gesamtplasmakonzentration (AUC) des aktiven Metaboliten von Temsirolimus, Sirolimus, um 65% bzw. 56% erniedrigt war gegenüber den Werten bei alleiniger i. v. Gabe von Temsirolimus.

Tab. 4. Kosten der Therapie mit Temsirolimus im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (Angaben bezogen auf einen Zeitraum von 4 Wochen)

Handelsname	Wirkstoff	Dosierung	Therapiekosten/ Monat (Verkaufspreis Lauer-Taxe; Stand 18. Juni 2008)
Sutent®	Sunitinib	1 x 50 mg/Tag (Für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause, 6-wöchiger Behandlungs- zyklus)	Auf 4 Wochen umge- rechnet: 4 379,72 €
Nexavar®	Sorafenib	2 x 400 mg/Tag	4 483,44 €
Avastin® +	Bevacizumab +	1 x 10 mg/kg alle zwei Wochen	5 844, 10 € (70 kg schwerer Patient)
Roferon A®	Interferon alfa 2a	3 x 9 Mio. I. E./ Woche	1 328,94 €
			Gesamt: 7 173,04 €
Torisel®	Temsirolimus	1 x 25 mg/ Woche	4 436,36 €

Temsirolimus sollte auch nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen, angewendet werden, da es insbesondere zu einem Anstieg der Sirolimus-Plasmakonzentration kommen kann.

Es liegen keine In-vivo-Daten zur Elimination von Temsirolimus (Sirolimus) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die P-Glykoprotein hemmen, vor. In vitro ist Temsirolimus ein P-Glykoprotein-Inhibitor.

Kosten der Therapie

Der Vergleich der Therapiekosten bezogen auf einen Zeitraum von 4 Wochen zeigt vergleichbare Preise für Temsirolimus (Faktor: 1,01), Sorafenib (Faktor: 1,02) und Sunitinib (Faktor: 1,0) (Tab. 4). Deutlich teurer ist die Kombination aus Bevacizumab und Interferon alfa (Faktor: 1,64).

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Laut EMEA-Zulassungstext vom 26. November 2007 kann Temsirolimus als Monotherapie zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen, eingesetzt werden [3].

Aus der Ära der Immuntherapie hat sich die Tumornephrektomie in Kombination mit der Immuntherapie als sinnvoll erwiesen, was eine zusätzliche operative Belastung für den Patienten darstellt. Im Zusammenhang mit der Therapie mit Temsirolimus ist die Nephrektomie nicht erforderlich, das heißt nephrektomierte und nicht nephrektomierte Patienten haben eine vergleichbare Prognose [17].

Die Arbeitsgruppe um Bellmunt hat die unerwünschten Wirkungen bei der Therapie mit Temsirolimus untersucht und keine Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt, was die Erkennung metabolischer Störungen des Glucosestoffwechsels voraussetzt [18]. Resultierend aus

dem Compassionate-Use-Programm hat die Arbeitsgruppe um Gerullis einen praxisbezogenen Leitfaden zum Umgang mit Temsirolimus erarbeitet; die gute Verträglichkeit von Temsirolimus kann in Übereinstimmung mit Bellmunt hier aber auch außerhalb von Studien in der klinischen Routine bestätigt werden [19]. Das Auftreten von unerwünschten Wirkungen unter einer Therapie mit Temsirolimus hat keinen Bezug zur Wirksamkeit oder Effektivität [20].

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Temsirolimus 1-mal wöchentlich i. v. als Infusion über 30 bis 60 Minuten verabreicht (besondere Hinweise für die Handhabung: siehe **Kasten**). Es wird eine Prämedikation mit Diphenhydramin (25–50 mg i. v., 30 Minuten vor der Temsirolimus-Applikation) oder einem ähnlichen Antihistaminikum empfohlen. Tritt bei einem Patienten dennoch eine Unverträglichkeitsreaktion auf, sollte die Infusion unterbrochen und der Patient mindestens 30 bis 60 Minuten beobachtet werden. Etwa 30 Minuten vor einem möglichen erneuten Beginn der Infusion mit einer niedrigeren Infusionsgeschwindigkeit (60 Minuten) sollte, sofern nicht bereits zuvor verabreicht, ein H₁-Antihistaminikum und/oder ein H₂-Rezeptorantagonist (Famotidin 20 mg i. v. bzw. Ranitidin 50 mg i. v.) gegeben werden.

Die Therapie mit Temsirolimus sollte beendet werden, wenn ein Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie erfährt, oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduktionen können beim Verdacht auf unerwünschte Wirkungen der Therapie mit Temsirolimus erforderlich werden. Ist ein Verschieben der Anwendung nicht möglich, kann die Dosis in Schritten von 5 mg/Woche reduziert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Temsirolimus bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen angewendet wird. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird die Therapie mit Temsirolimus nicht empfohlen. Im Rahmen des Compassionate-Use-Programms finden sich Kasuistiken terminal niereninsuffizienter, das heißt dialysepflichtiger, Patienten, die unter Anwendung von Temsirolimus kein unerwartetes Nebenwirkungsspektrum aufwiesen.

Die Paravasation von Temsirolimus führt zu keinen klinisch zu beobachtenden Gewebereaktionen und bedarf nach bisherigen Erfahrungen aus dem Compassionate-Use-Programm keinem gesonderten Nebenwirkungsmanagement. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei der Therapie mit Temsirolimus die Blutzuckerplasmakonzentration steigen kann; sie sollten angehalten werden, über übermäßigen Durst sowie erhöhtes Harnvolumen oder gesteigerten Harndrang zu berichten. Bei Patienten, die bereits zuvor an Diabetes mellitus erkrankt waren, ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung der Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika vorzunehmen. Kommt es unter der Therapie mit Temsirolimus erstmalig zu Hyperglykämien, muss eine entsprechende Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika wie Metformin zur Normalisierung der Blutzuckerplasmakonzentration begonnen werden.

Ein regelmäßiges Monitoring der Glucoseplasmakonzentration (Profil) und des HbA_{1c}-Werts wird empfohlen. Ebenso können bei der Therapie mit Temsirolimus Veränderungen der Lipidwerte auftreten. Die Cholesteroll- und

Handhabung von Torisel®-Konzentrat und Verdünnungsmittel

Torisel® muss während der Zubereitung und der weiteren Handhabung vor starkem Raum- und Sonnenlicht geschützt werden.

Mit Torisel® in Kontakt kommende Infusionsbeutel/Behältnisse müssen aus Glas, Polyolefin oder Polyethylen sein. Torisel® enthält Polysorbat 80, das die Extraktion von Diethylhexylphthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) steigert, daher sollten Infusionsbeutel oder Medizinprodukte aus PVC nicht verwendet werden.

Die infusionsfertige Lösung des Arzneimittels muss unter aseptischen Bedingungen in einem zweistufigen Prozess hergestellt werden.

Zunächst müssen 1,8 ml des mitgelieferten Verdünnungsmittels in die Durchstechflasche, die das Torisel®-Konzentrat enthält, injiziert werden. Durch „auf den Kopf stellen“ der Durchstechflasche sollte das Verdünnungsmittel gut untergemischt werden.

Es entsteht eine Lösung mit einer Temsirolimus-Konzentration von 10 mg/ml. Die Lösung muss klar bis leicht getrübt, farblos bis leicht gelblich und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Sie ist bei Temperaturen < 25 °C bis zu 24 Stunden stabil.

Aus dieser Lösung kann nun die benötigte Menge aufgezogen werden und zwecks guter Durchmischung rasch in 250 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung gespritzt werden. Durch „auf den Kopf stellen“ des Beutels erfolgt eine weitere Durchmischung. Kräftiges Schütteln sollte unterbleiben, um Schaumbildung zu vermeiden.

Vor der Verabreichung muss diese Lösung visuell auf Partikel oder Verfärbungen überprüft werden.

Die in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung endverdünnte Torisel®-Lösung muss innerhalb von 6 Stunden verabreicht sein, das heißt, der Zeitraum zwischen der Zugabe von Torisel® zur Infusionslösung und der abgeschlossenen Infusion darf maximal 6 Stunden betragen.

Die endverdünnte Lösung sollte mittels Infusionspumpe über 30 bis 60 Minuten infundiert werden.

Empfohlen wird die Verwendung eines In-Line-Filters mit einer Porengröße von nicht mehr als 5 µm.

die Triglyceridplasmakonzentration sollten vor und während der Therapie bei den Patienten kontrolliert werden. Gegebenenfalls ist eine medikamentöse Therapie zur Normalisierung der Lipidwerte einzuleiten bzw. eine bereits bestehende Therapie anzupassen.

Die Beeinflussung des Blutzucker- und des Lipidstoffwechsels bei der Therapie mit Temsirolimus ist darauf zurückzuführen, dass mTOR an der Regulation des Blutzucker- und Lipidstoffwechsels beteiligt ist (z. B. gesteigerte Biosynthese von Transportproteinen, die für die Glucoseaufnahme in die Zelle wichtig sind, über den mTOR-Signalweg). Daher ist es auch nicht überraschend, dass nach Absetzen oder Dosisreduktion von Temsirolimus die diabetische Symptomatik rückläufig ist.

Zu beachten bei der Therapie mit Temsirolimus sind:

- Nierenversagen bei Patienten mit bereits vorbestehender Niereninsuffizienz (Eine Nephrotoxizität, wie sie für Tacrolimus beispielsweise beschrieben wurde, ist auch für Temsirolimus denkbar. Hinzu kommt, dass der Großteil der mit Temsirolimus behandelten Patienten bereits im Vorfeld nephrektomiert wird, was eine Reduktion der funktionellen Reserven bezüglich der Nierenfunktion und eine erhöhte Anfälligkeit bei Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen implizieren kann)

- Intrazerebrale Blutungen bei Patienten mit Tumoren im zentralen Nervensystem und/oder bestehender gerinnungshemmender Therapie

- Infektionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Wundheilungsstörungen
- Fatigue-/Asthenie-Symptomkomplex

Die geschilderten Symptome bedürfen eines gezielten Nebenwirkungsmanagements. Dazu zählen:

- Absetzen der Therapie bei nicht bakterieller oder viraler interstitieller Lungenerkrankung und ggf. hochdosierte Glucocorticoid-Behandlung

- Bei geplanten operativen Eingriffen Aussetzen der Therapie mit Temsirolimus 2 Wochen perioperativ zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen

- Bei Vorliegen eines Fatigue-/Asthenie-Symptomkomplexes Suche nach Temsirolimus-assoziierten Effekten. Dies beinhaltet die Bestimmung der Serumwerte für Glucose, T3, T4, TSH, Magnesium und Phosphat. Darüber hinaus ist ein Einfluss auf den Schilddrüsenstoffwechsel im Sinn von einer zusätzlichen Störung möglich.

- Nach Absetzen von Temsirolimus Berücksichtigung der Reversibilität der geschilderten Nebenwirkungen, insbesondere im Rahmen einer aufgrund der Nebenwirkungen eingeleiteten Medikation mit beispielsweise Insulin

Die neue Therapieform bedarf der klinischen Wertung im Hinblick auf Richtlinien zur Durchführung und Dauer bzw. Aufrechterhaltung der Behandlung mit Temsirolimus.

Hier hat sich expertengestützt folgender Behandlungsalgorithmus bewährt:

- Fall 1: Patient ist klinisch ohne Befund: Fortführung der zielgerichteten Therapie mit Temsirolimus ohne weitere Bildgebung

Im Fall der klinischen Verschlechterung erfolgt eine Bildgebung mit nachfolgenden Konstellationen:

- Fall 2: bei klinischer Verschlechterung und SD/PR (stable disease/partieller Remission): supportive Therapie und Fortführung der Behandlung.

- Fall 3: bei klinischer Verschlechterung im Intervall und/oder Tumorprogression: supportive Therapie und ggf. Umstellung der zielgerichteten Therapie mit Temsirolimus auf einen Second-Line-Ansatz mit z. B. Sorafenib

- Fall 4: bei klinischer Verschlechterung und SD unter Second-Line-Therapie: supportive Therapie und Fortführung der Second-Line-Therapie

- Fall 5: bei klinischer Verschlechterung und Progression unter Second-Line-Therapie: alleinige supportive Therapie

Temsirolimus – mTOR as a new target for treatment of advanced renal cell carcinoma

The mTOR inhibitor temsirolimus (Torisel®) as a new treatment option for patients with advanced renal cell carcinoma is officially acquirable in Germany since the end of 2007.

Temsirolimus is indicated for patients with high risk renal cell carcinoma (≥ 3 of 6 risk factors). A significant improvement of overall- and progression-free survival versus therapy with IFN-α was shown for single treatment regimen with temsirolimus in a phase III clinical trial. Median overall survival was 10,9 months in the temsirolimus group vs. 7,3 months in the IFN-α group (p = 0.0069). Through therapy with temsirolimus survival could be prolonged for 49% going along with an 39% increase of quality of life. Furthermore therapy with temsirolimus results in a 14% decrease of severe ad-

verse events. According to the the guidelines of the European Association of Urology (EAU) treatment with temsirolimus is officially recommended for patients with advanced high risk renal cell carcinoma.

Keywords: Temsirolimus, mTOR inhibitor, renal cell carcinoma

Literatur

- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–96.
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:671–88.
- Fachinformation Torisel®; Stand: November 2007.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/H-799-en6.pdf>
- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909–18.
- Smith JW, Ko YJ, Dutcher J, Hudes G, et al. Update of a phase 1 study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):#4513.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, et al. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology* 2007;69:1054–8.
- Saad S, Arns W, Paul A, Nagelschmidt M, et al. Der Weg zur Etablierung der laparoskopischen Spendernephrektomie zum Standardverfahren bei der Nierenlebendspende – eine unizentrische Erfahrung. *Zentralbl Chir* 2008;133:188–92.
- Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008;112:511–20.
- Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999;36:570–5.
- Sirintrapun SJ, et al. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell cancer. *J Urol* 2003;169:232.
- Parasuraman S, Hudes G, Levy D, Strahs A, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *J Clin Oncol* 2007;25:5049.
- Whorf RC, Hainsworth JD, Spigel DR, Yardley DA, et al. Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2008;26:5010.
- Jac J, Amato RJ, Giessinger S, Saxena S, et al. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5113.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Porta C, et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study. *J Clin Oncol* 2008;26:5026.
- Logan T, McDermott DF, Dutcher JP, Makhson A, et al. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features. *J Clin Oncol* 2008;26:5050.
- Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;Epub ahead of print.
- Gerullis H, et al. Im Druck.
- de Souza PL, Radulovic S, Beck J, Pendergrass K, et al. Characterization of hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hyperlipidemia in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α . *J Clin Oncol* 2008;26:5116.

Temsirolimus

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist falsch? Beim Nierenzellkarzinom unterscheidet man zwischen folgenden histologischen Subtypen:

- A Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- B Nichtkleinzelliges Nierenzellkarzinom
- C Papilläres Nierenzellkarzinom
- D Chromophobes Nierenzellkarzinom

2. Welche Aussage zu Pathomechanismen des klarzelligen Nierenzellkarzinoms auf molekularer Ebene ist falsch?

- A Es wurde ein Defekt des VHL-Tumorsuppressorgens nachgewiesen.
- B Der Defekt im VHL-Tumorsuppressorgen führt zu HIF-1 α -Anreicherung.
- C Die Anreicherung von HIF-1 α führt zu vermehrter VEGF-Expression.
- D Ein Proteasomendefekt führt zur VEGF-Anreicherung.

3. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von Temsirolimus ist richtig? Temsirolimus

- A hemmt die Tyrosin-Kinase mTOR.
- B hemmt die mTOR-induzierte Transkription durch Bindung an 4E-BP-1.
- C bindet im Komplex mit FKBP-12 an mTOR und hemmt die mTOR-vermittelte Signaltransduktion.
- D hemmt die Signaltransduktion über mTOR an der gleichen Stelle wie PTEN.

4. Welche Aussage zur Antitumorwirkung von Temsirolimus ist falsch? Die Antitumorwirkung

- A ist auf die Hemmung verschiedener das Tumorwachstum begünstigender zellulärer Prozesse zurückzuführen.
- B beruht u. a. auf der Hemmung proangiogener Stimuli.
- C beruht u. a. auf der Hemmung der Zellproliferation.
- D beruht u. a. auf Apoptose-Hemmung.

5. Pharmakokinetik: Welche Aussage trifft zu?

- A Der Hauptmetabolit nach i. v. Gabe ist Sirolimus.
- B Temsirolimus wird nicht über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme metabolisiert.
- C Temsirolimus wird nur über die Nieren ausgeschieden.
- D Das Verteilungsvolumen von Temsirolimus beträgt 1,7 l.

6. ARCC-Studie: Welche Aussage zur Wirksamkeit trifft nicht zu?

- A Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko wurde verglichen mit Interferon alfa ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für Temsirolimus allein und auch für die Kombination mit Interferon alfa gezeigt.
- B Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit ohne Symptome und Toxizität im Vergleich von Temsirolimus versus Interferon alfa.

- C Es ergab sich im Vergleich mit Interferon alfa ein signifikanter Unterschied zugunsten von Temsirolimus in der auf die Lebensqualität adjustierten Überlebenszeit.
- D Im progressionsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Temsirolimus im Vergleich zur Interferon-alfa-Monotherapie.

7. Klinische Studien: Was trifft nicht zu? Schwerste Nebenwirkungen von Temsirolimus sind:

- A Interstitielle Lungenerkrankung
- B Störungen des Blutzuckerhaushalts
- C Infektionen
- D Kardiotoxizität

8. Welche Aussage trifft nicht zu? Temsirolimus

- A ist indiziert zur First-Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko.
- B Vor der Gabe von Temsirolimus sollte eine Prämedikation mit z. B. Diphenhydramin erfolgen.
- C Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, sind nicht möglich.
- D Vorsicht ist bei Leberfunktionsstörungen und schweren Nierenfunktionsstörungen geboten.

9. Therapie mit Temsirolimus: Was trifft nicht zu?

- A Bei geplanten operativen Eingriffen sollte die Therapie 2 Wochen perioperativ ausgesetzt werden, um Wundheilungsstörungen zu vermeiden
- B Serumwerte für u. a. Glucose, T3, T4, TSH, Magnesium und Phosphat sollten bei Fatigue und Asthenie regelmäßig bestimmt werden.
- C Bei nicht bakterieller oder viraler interstitieller Lungenerkrankung sollte die Therapie abgesetzt werden.
- D Nebenwirkungen wie Störungen des Blutzuckerhaushalts sind nach Absetzen der Therapie nicht reversibel.

10. Handhabung: Was trifft nicht zu?

- A Nötig ist Schutz vor starkem Raum- und Sonnenlicht.
- B Infusionsbehältnisse, die mit dem Präparat in Kontakt kommen, müssen aus Glas, Polyolefin oder Polyethylen sein.
- C Schlauchmaterial sollte PVC-frei sein.
- D Die Verwendung von In-Line-Filtern mit einer Porengröße von > 5 μ m wird empfohlen.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. 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. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 6

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Temsirolimus

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. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) 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 Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

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

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer 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. August 2008 bis
15. September 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. September 2008** (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"/>

Das noradrenerg-dopaminerge Antidepressivum Bupropion

Wirkungsmechanismus und klinisches Profil

Johanna Sasse, Maximilian Pilhatsch, Beate Weikert und Michael Bauer, Dresden*

Trotz steigender Anzahl verfügbarer Antidepressiva auf dem deutschen Markt ist die effektive Behandlung depressiver Erkrankungen häufig unzureichend und bedarf komplexer Behandlungsregime. Bupropion ist eine selektiv dopaminerg-noradrenerge Substanz, die seit 1989 auf dem amerikanischen Markt zur antidepressiven Behandlung zugelassen ist und weit verbreitet zum Einsatz kommt. Eine Vielzahl Plazebo-kontrollierter Studien belegt die antidepressive Wirksamkeit der Substanz. Bupropion (Elontril®) besitzt wegen seiner guten Verträglichkeit ein besonderes klinisches Profil. So liegt die Häufigkeit von sexuellen Funktionsstörungen und Gewichtszunahme unter der antidepressiven Behandlung mit Bupropion auf Plazebo-Niveau. Seit 2007 ist die Substanz nun auch von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als Antidepressivum zugelassen und auf dem deutschen Markt seit April 2007 verfügbar.

Arzneimitteltherapie 2008;26:285-89.

Mehr als 30 Substanzen aus sechs verschiedenen Wirkstoffklassen stehen mittlerweile für die antidepressive Pharmakotherapie zur Verfügung [2, 4]. Neben bewährten Substanzen wie den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und den Monoaminoxidasehemmern (MAO-I) sind selektive Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, SNRI) in der modernen, antidepressiven Behandlung etabliert. Die Ansprechraten für Präparate der einzelnen Gruppen gelten als weitgehend äquivalent und betragen typischerweise zwischen 45 und 65% in den verschiedenen Studien [2, 4]. Die Auswahl einer bestimmten Substanz im individuellen Behandlungsfall sollte sich daher an folgenden Gesichtspunkten orientieren [23]:

- Klinische Symptomatik
- Medikamentenanamnese bezüglich Ansprechen und Verträglichkeit
- Körperliche Verfassung
- Erfahrung des Arztes
- Zu erwartende Compliance
- Wirtschaftlichkeit
- Präferenz des Patienten

Ziel einer antidepressiven Therapie ist die Symptombefreiheit, da signifikante Restsymptome zu einer erheblichen Verschlechterung der Langzeitprognose führen können [3]. Aus den oben genannten Ansprechraten wird deutlich, dass Depressionen häufig auf eine antidepressive Therapie ansprechen, jedoch bei einer initialen Pharmakotherapie häufig keine Symptombefreiheit erzielt wird. Aktuelle Empfehlungen zufolge sollten depressive Patienten daher nach individuellen, mehrstufigen Behandlungsplänen mit klaren

Definitionen von einem geeigneten therapeutischen Umfeld, Beurteilungszeiträumen, Behandlungszielen und therapeutischen Alternativmöglichkeiten behandelt werden. Mögliche therapeutische Alternativen sind beispielsweise Dosisescalationen, Augmentationsstrategien und Kombinationsbehandlungen oder der Wechsel des Antidepressivums. Insbesondere die Variation des pharmakologischen Wirkungsmechanismus, beispielsweise der Wechsel von einem SSRI zu einem SNRI, hat sich in der klinischen Praxis bewährt [26].

Mit Bupropion wurde im April 2007 ein Antidepressivum in Deutschland zugelassen, das als selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) das pharmakologische Spektrum um eine Wirkstoffklasse erweitert.

Bupropion befindet sich seit 1989 als Antidepressivum auf dem US-amerikanischen Markt [11], ist dort ein sehr häufig verordnetes Antidepressivum und in verschiedenen Indikationen in mehr als 50 Ländern weltweit zugelassen. In Deutschland ist Bupropion schon seit über sieben Jahren als Raucherentwöhnungsmittel (Zyban®) erhältlich.

Im Folgenden soll ein Überblick über pharmakologische und klinische Eigenschaften von Bupropion mit besonderer

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dr. med. Johanna Sasse, Maximilian Pilhatsch, Beate Weikert, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de

*Aus: *Psychopharmakotherapie 2008;15:110-4.*

Präferenz auf Verträglichkeit und Wirksamkeit nach derzeitiger Evidenzlage gegeben werden.

Methodik

Die Daten, die für die Erstellung dieser Übersicht verwendet wurden, stammen aus den Evidenz-basierten Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) zur biologischen und pharmakologischen Behandlung unipolar depressiver Störungen [4], die kürzlich in einer aktualisierten Version publiziert wurden [2]. Weitere Daten aus der Cochrane Library, aus Metaanalysen und Review-Artikeln wurden mit Hilfe einer MEDLINE-Recherche zusammengestellt.

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Das monozyklische Aminoketon Bupropion (Abb. 1), ein Phenylbutylamin, ist sehr lipophil und wird im Gegensatz zu den meisten anderen Antidepressiva bis zu 87% über die Nieren ausgeschieden [17]. Als biologische Angriffspunkte werden zerebrale Noradrenalin- und Dopamin-Transporterproteine postuliert. Durch Wiederaufnahmehemmung wird die Neurotransmission der beiden Monoamine selektiv verstärkt [11]. Gemäß präklinischer Forschungsergebnisse scheinen vor allem Neurone des Hirnstamms, des Locus coeruleus und des Nucleus accumbens in ihrer Aktivität beeinflusst zu werden [1]. Im Gegensatz zu allen Antidepressiva der neueren Generation scheint Bupropion die serotonerge Neurotransmission nicht zu beeinflussen [32]. Seit 2003 existiert Bupropion in drei Applikationsformen, die sich pharmakokinetisch unterscheiden. 1989 kam das Medikament als „immediate release“ (IR)-Form mit einer Halbwertszeit von ungefähr 5 bis 6 Stunden auf den Markt. Eine dadurch bedingte mehrmalige Einnahme (bis zu drei Einmalgaben pro Tag) wird für eine eingeschränkte Verträglichkeit und Compliance verantwortlich gemacht [11]. Durch die Weiterentwicklung zu einer „slow release“ (SR)-Form (bis zu zwei Einmalgaben pro Tag) bis hin zu der „extended release“ (XL)-Form (einmal tägliche Gabe) konnten die pharmakokinetischen Eigenschaften dahingehend verändert werden, dass nur eine tägliche Einmalgabe notwendig wurde, um einen stabilen Plasmaspiegel zu erreichen. Eine bessere Verträglichkeit und ein Rückgang von Therapieabbrüchen waren die Folge [11]. Die maximale Plasmakonzentration wird nach oraler Einnahme von Bupropion XL nach durchschnittlich fünf Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 21 Stunden, ein Steady State kann nach 7 bis 10 Tagen erzielt werden. Die Substanz wird hauptsächlich über das Cytochrom P450-2B6 (CYP2B6) biotransformiert und gilt als Inhibitor von

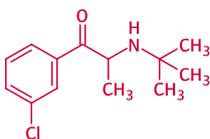


Abb. 1. Bupropion

CYP2D6, was beispielsweise bei einer Kombinationsbehandlung mit ebenfalls über dieses Enzym metabolisierten Substanzen, wie zum Beispiel Desipramin und Nortriptylin, zu beachten ist [6, 19].

Therapeutisches Wirkungsspektrum

Wirksamkeit bei unipolarer Depression

Bupropion wird derzeit hauptsächlich zur Behandlung von Depressionen eingesetzt. Eine vergleichbare klinische Wirksamkeit der Substanz mit trizyklischen Antidepressiva [12, 20] und mit Fluoxetin [13] konnte belegt werden. Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass die antidepressive Wirksamkeit von Bupropion SR mit den häufig verordneten SSRI (Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin) vergleichbar ist [7, 18, 36]. Die eingesetzte Dosierung von Bupropion betrug zwischen 300 und 400 mg täglich. Neuere Studien zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Bupropion XL und SSRI liegen vor. Clayton et al. beschrieben, dass sich Bupropion XL und Escitalopram hinsichtlich der Remissionsraten (43–45%) nicht voneinander unterschieden [5]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Thase et al. konnte zeigen, dass die antidepressive Wirksamkeit von Bupropion (bis 450 mg/d) mit der Wirksamkeit von Venlafaxin (225 mg/d) vergleichbar ist [33]. Beide Behandlungsstrategien mündeten in einer Reduktion depressiver Symptome um 50% gemessen mit der HAMD (Hamilton Depression Scale)-17-Skala. Beide Substanzen wurden, lässt man die Auswirkungen auf die sexuellen Funktionen unberücksichtigt, gut toleriert [33].

Eine weitere Überlegung in den Studien war, ob Bupropion bei einer depressiven Symptomatik und bei Angst wirksam ist. Obwohl die Substanz keine sedierende Komponente aufweist, konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit bei Vorliegen einer Depression mit ängstlicher Symptomatik belegt werden [10]. Auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Papakostas et al. zeigte, dass im Gegensatz zu der klinischen Vermutung der anxiolytische Effekt von Bupropion in der Behandlung der Depression ebenso hoch ist wie der von SSRI [22]. Ebenso bestand auch nach der Remission der Depression kein Unterschied im Auftreten von Residualsymptomen (ängstliche Symptomatik), verglich man Patienten mit Bupropion- und SSRI-Behandlung.

Geriatrische Patienten

Ältere Patienten sind in der Regel aufgrund internistischer Komorbiditäten schwieriger medikamentös zu behandeln. Bupropion hat sich in der Behandlung der Depression bei älteren Patienten als effektiv erwiesen [25] und ist daher auch für diese Altersgruppe depressiver Patienten zugelassen.

Saisonal abhängige Depression

Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien zeigten, dass Bupropion XL gegen ein erneutes Auftreten einer saisonal abhängigen depressiven Episode schützt und die Häufigkeit des Auftretens depressiver Episoden um 44% reduzieren kann [21]. Ein vermehrtes Erscheinen depressiver Symptome

nach Absetzen von Bupropion in den Frühlingsmonaten wurde nicht beobachtet.

Augmentationsstrategien bei Therapieversagen

Eine weitere, in den USA häufig eingesetzte Indikation von Bupropion ist der Einsatz zur Augmentation bei primärem Therapieversagen. Das bedeutet, dass Bupropion bei Nichtansprechen der depressiven Symptomatik zusätzlich zu einem bereits verordneten Antidepressivum, beispielsweise zu einem SSRI gegeben wird, um synergistische therapeutische Effekte zu erzielen [28, 35]. In den USA ist die Substanz im Gegensatz zu Deutschland bis zu einer täglichen Dosierung von 450 mg zugelassen, so dass bei der Hochdosistherapie auf einen großen Erfahrungsschatz zurückgegriffen werden kann [27].

Bipolare Depression

Bupropion wird zur Behandlung der bipolaren Depression klinisch eingesetzt. Die Datenlage, die eine Effektivität der Substanz bei Vorliegen einer bipolaren depressiven Symptomatik belegt, ist jedoch limitiert [38]. Es gibt Hinweise darauf, dass Bupropion eine geringere Switch-Rate (Umschlagen in die Manie) aufweisen könnte als trizyklische Antidepressiva [29]. Vorliegende Untersuchungen wurden jedoch unkontrolliert und an einer geringen Patientenzahl durchgeführt [6]. Eine Untersuchung von Erfurth et al. mit 13 Patienten, die an einer schweren depressiven Episode mit zum Teil psychotischen Symptomen erkrankt waren, beschrieb eine Reduktion des MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Scale) von mehr als 50% bei 8 von 13 Patienten. Auch in dieser Patientengruppe konnte kein Umschlagen in die Manie beobachtet werden [9].

Verträglichkeit

Aufgrund von über 15 Millionen Behandlungen in Nordamerika ist das Nebenwirkungsprofil von Bupropion mittlerweile sehr gut charakterisiert, auch wenn sich durch die verschiedenen Applikationsformen die Prävalenzen der einzelnen unerwünschten Wirkungen geringfügig geändert haben.

Grundsätzlich wird die Verträglichkeit der Substanz als relativ gut eingeschätzt [6]. Eine Auswertung von drei Plazebo-kontrollierten Studien [30] zu Bupropion SR ergab eine nebenwirkungsbedingte Abbruchrate von lediglich 7 %, verglichen mit 4 % bei Plazebo.

Ein Großteil der beschriebenen unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit Bupropion ist unspezifisch. Bei mehr als 5% der Behandelten kommt es zu Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen, Obstipation, Schlafstörungen und Schwindel (Tab. 1).

Das spezielle Nebenwirkungsprofil von Bupropion zeichnet sich durch Besonderheiten bezüglich sexueller und kardiovaskulärer Funktionen, Gewichtsveränderungen und den Einfluss auf die zerebrale Krampfschwelle aus.

Wirkung auf sexuelle Funktionen

Im Gegensatz zu den SSRI und anderen serotonerg antidepressiv wirkenden Substanzen, bei denen sexuelle

Tab. 1. Häufigkeit ausgewählter unerwünschter Wirkungen bei einer Behandlung mit Bupropion im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit schwerer depressiver Episode

Unerwünschte Wirkungen	Bupropion XL [%]	Plazebo [%]
Mundtrockenheit	21	9
Schwindel	10	2
Übelkeit/Erbrechen	13	5
Insomnie	12	6
Ängstlichkeit	6	<1
Dyspepsie	6	0
Sinusitis	5	2
Tremor	5	0
Ermüdung	4	6
Obstipation	9	6
Erhöhte Reizbarkeit	5	4
Schläfrigkeit	2	5
Appetitminderung	4	4
Nasopharyngitis	7	3
Diarrhö	5	0

Adaptiert nach [6]: Auswertung von drei randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Studien [12, 20, 33]

Funktionsstörungen häufiger vorkommen und insbesondere bei jungen Patienten häufig zu Therapieabbrüchen führen, liegt das Risiko für diese unerwünschte Wirkung von Bupropion auf Plazebo-Niveau, wie sich durch eine Metaanalyse von sieben kontrollierten, randomisierten Studien zeigte [34].

Wirkung auf kardiovaskuläre Funktionen

Aktuellen Studien zufolge hat sich Bupropion selbst bei akut kardiovaskulär erkrankten Patienten als sicher erwiesen [24]. Die Häufigkeit von unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen durch Bupropion unterscheidet sich nicht signifikant von denen, die bei einer Plazebo-Gabe beobachtet wurden [10]. Es werden weder Veränderungen von Puls und Herzrhythmus noch Veränderungen des Blutdrucks beobachtet [17].

Wirkungen auf das Gewicht

Von allen Antidepressiva scheint Bupropion bezüglich der Vermeidung einer Gewichtszunahme die günstigsten Eigenschaften zu besitzen [8]. Bereits in frühen Studien deutete sich an, dass Bupropion zu einem leichten Gewichtsverlust führen kann [14, 16]. Settle et al. konnten dies 1999 in einer Metaanalyse bestätigen [30].

Veränderung der Krampfschwelle

Nach der erstmaligen Zulassung von Bupropion 1985 wurde der Substanz ein Jahr später wegen erhöhter Inzidenz von zerebralen Krampfanfällen bei Patienten mit einer komorbiden Bulimia nervosa die Zulassung entzogen [37]. Erst nach einer Überprüfung an mehr als 3000 Patienten

konnte die Konvulsionsrate auf 0,24% quantifiziert und das Medikament 1989 wieder zugelassen werden [17, 31]. Für die krampfauslösende Wirkung wurde in Studien eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen [17]. Einer Anfallsrate von 0,4% bei einer Tagesdosis von 450 mg Bupropion IR steht eine Häufigkeit von 0,24% bei einer Dosis von täglich 300 mg gegenüber [17]. Bereits durch die Weiterentwicklung der SR-Form konnte die Rate zerebraler Krampfanfälle bei einer maximalen Tagesdosis von 300 mg auf 0,1% gesenkt werden [11, 15]. In Deutschland und anderen europäischen Ländern ist die Substanz im Gegensatz zu den USA (Dosierung bis 450 mg täglich) nur bis 300 mg täglich zugelassen.

Zusammenfassung

Bupropion ist das derzeit einzige zugelassene, noradrenerg-dopaminerg wirksame Antidepressivum (NDRI). Die XL-Formulierung erlaubt eine tägliche Einmalgabe in einer effektiven Dosierung und stellt somit in der praktischen Nutzung eine Verbesserung für die Patientencompliance dar. Die antidepressive Wirksamkeit ist hinreichend belegt [6]. Es gibt klinische Hinweise darauf, dass der Einsatz der Substanz bei saisonal abhängigen Depressionen sowohl als Augmentationsstrategie als auch als Monotherapie bei primärem Therapieversagen empfehlenswert ist. Besondere Eigenschaften der Verträglichkeit begünstigen den Einsatz bei depressiven Patienten mit sexuellen Dysfunktionen. Bupropion stellt somit eine Substanz einer neuartigen antidepressiven Wirkstoffklasse dar, die bislang auf dem deutschen Markt nicht verfügbar war und somit das bisherige Spektrum von Antidepressiva bereichern wird.

The noradrenergic and dopaminergic antidepressant bupropion: mechanism of action and clinical profile

In spite of an increasing number of available antidepressant agents, pharmacological treatment of depression has frequently remained insufficient and consequently requires complex treatment regimens. The substance bupropion was released into the American market in 1989 for the treatment of depression, and has meanwhile gained widespread use as an antidepressant in North-America. A large number of placebo-controlled trials has supported the antidepressant efficacy of bupropion. In terms of tolerability, clinical experience indicates a unique profile, as – unlike to most other antidepressants – the prevalence of sexual dysfunction and weight gain is comparable to placebo. In 2007 the European regulatory agency EMEA has approved the use of bupropion as an antidepressant. Since April of the same year the agent is now available on the German market.

Keywords: Bupropion, antidepressants, depression, augmentation, sexual dysfunction

Literatur

- Ascher JA, Cole JO, Colin J-N, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395–401.
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67–104.
- Bauer M, Pfennig A, Wiethoff K, et al. Warum ist die Remission ein wichtiges Ziel in der Depressionsbehandlung? *Psychoneuro* 2006;32:67–71.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736–46.
- Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:457–66.
- Coleman CC, King Br, Bolden-Watson, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040–58.
- Drieling T, Biedermann NC, Schärer LO, Strobl N, et al. Gewichtsveränderungen unter Therapie mit Psychopharmaka. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75:65–80.
- Erfurth A, Michael N, Stadland C, Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002;45(Suppl 1):33–6.
- Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *Clin Psychiatry* 1983;44:88–94.
- Fava M, Rush J, Thase M, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCL: From bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106–13.
- Feighner J, Hendrickson G, Miller I, Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:27–32.
- Feighner JP, Gardener EA, Johnston JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991;52:329–35.
- Gardner EA. Effects of bupropion on weight in patients intolerant to previous antidepressants. *Curr Ther Res* 1985;35:188–99.
- Goodnick PJ, Dominguez RA, De Vane CL, Bowden CL. Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998;44:629–32.
- Harto-Truax N, Stern WC, Miller LL, Sato TL, et al. Effects of bupropion on body weight. *J Clin Psychiatry* 1983;44(Sec 2): 183–6.
- James W, Lippmann S. Bupropion: Overview and prescribing guidelines in depression. *South Med J* 1991;84:222–4.
- Kavoussi RJ, Segreaves RT, Hughes AR, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:532–7.
- Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics* 2003;13:619–26.
- Masco HI, Kiev A, Wenger T, et al. Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. *Curr Ther Res* 1994;55:851–63.
- Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion WL. *Biol Psychiatry* 2005;58:658–67.
- Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134–40.
- Pilhatsch M, Bauer M. Moderne antidepressive Therapie. *Psychiatr Prax* 2007;34:281–6.
- Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080–7.
- Rousseau R, Wightman D, Hewett K, et al. Efficacy and safety of bupropion XL in elderly patients with major depressive disorder. Poster presentation at the 159th American Psychiatric Association Annual Meeting, Toronto, Canada 2006.
- Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836–55.
- Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25:119–42.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231–42.
- Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:391–3.
- Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, et al. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999;21:454–63.

31. Settle EC. Bupropion, a novel antidepressant – update 1989. *Int Drug Ther News* 1989;24:30–6.
32. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159–66.
33. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR. Sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacology* 2006;26:482–8.
34. Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 974–81.
35. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after failure of SSRIs for depression. *New Engl J Med* 2006;354:1243–52.
36. Weihs KL, Settle EC Jr., Batey SR, et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61:196–202.
37. Weintraub M, Evans P. Bupropion: a chemically and pharmacologically unique antidepressant. *Hosp Formulary* 1987;24:254–9.
38. Wright G, Galloway L, Kim J, et al. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 1985;46:22–5.

— Bücherforum —

Ulku­therapeu­tika

Physiologie, Pathophysiologie, Klinik und Pharmakotherapie der Ulkuskrankheit

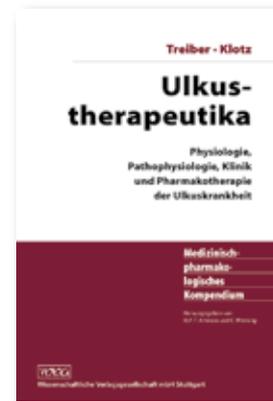
Von Gerhard Treiber und Ulrich Klotz. Unter Mitarbeit von Stefan Laufer. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. X, 126 Seiten, 46 Abbildungen, 16 Tabellen. Kartoniert. 26,- Euro. Vorzugspreis für Bezieher der Reihe 20,80 Euro.*

Das vorliegende Buch ist zwar „nur“ als Kompendium konzipiert, bietet dem interessierten Leser jedoch umfangreiche Informationen über Klinik und Therapie der Ulkuskrankheit. Das Buch wendet sich dabei gleichermaßen an klinisch tätige Ärzte, interessierte Studierende und Apotheker, die ihre Kenntnisse über die Ulkuskrankheit erweitern und vertiefen möchten. Hierbei ist das Anliegen der beiden Autoren, aktuelle Kenntnisse über Physiologie, Pathophysiologie, Symptomatik und Therapie der Ulkuskrankheit von einem interdisziplinären internistisch-pharmakologischen Standpunkt aus zu vermitteln, hervorragend gelungen. Das Kompendium kann in einen „physiologisch-klinischen“ Teil und einen „pharmakologisch-therapeutischen“ Teil gegliedert werden. Besonders vorteilhaft sind ein Stichwortverzeichnis zum schnellen Auffinden der gesuchten Informationen sowie ein Glossar mit den wichtigsten Begriffserklärungen. Pluspunkte sind auch das Verzeichnis von weiterführenden

Internetlinks sowie die qualitativ hochwertigen Farbtafeln mit den wichtigsten endoskopischen Ulkusbefunden, die entsprechend der Forrest-Stadien dargestellt sind.

Der erste Teil des Buchs beginnt mit einer kurzen Darstellung der anatomischen Verhältnisse des Gastrointestinaltrakts, gefolgt von ausführlichen Erläuterungen über die physiologischen Grundlagen der Säureproduktion und -suppression. Bei der Pathophysiologie der Ulkuskrankheit werden auch seltene Ursachen und prädisponierende Faktoren für die Ulkuserstehung berücksichtigt. Es folgt eine kurze Darstellung der klinischen Symptomatik einschließlich wichtiger Differenzialdiagnosen und möglicher Komplikationen. Ein Überblick über die Diagnostik und Prognose der Erkrankung rundet diesen Teil des Kompendiums ab.

Der zweite Teil beinhaltet die Pharmakotherapie der Ulkuskrankheit, wobei auch grundlegende pharmakokinetische Eigenschaften der wichtigsten Substanzgruppen erläutert werden. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf die Substanzgruppe der Protonenpumpeninhibitoren gelegt, die bereits seit einigen Jahren eine entscheidende Rolle in der Ulkustherapie spielen. Den Autoren ist es gelungen, auch komplexe pharmakologische und pathophysiologische Zusammenhänge gut verständlich zu erläutern und mittels zahlreicher Schaubilder



anschaulich darzustellen. Auch Nicht-Pharmakologen wird hierbei ein klarer Überblick über die Wirkungsweise der Arzneimittel vermittelt, wodurch nicht zuletzt ein rationeller Einsatz der Arzneimittel unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten ermöglicht wird. Besonders spannend und interessant ist auch der Ausblick auf zukünftige pharmakologische Therapieansätze, beispielsweise Stickstoffmonoxid-freisetzende NSAR-Derivate (NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika) oder der duale COX/LOX-Inhibitor (COX/LOX: Cyclooxygenase/Lipoxygenase) Licofelon. Insgesamt ist es den Autoren sehr gut gelungen, eine kurze und dennoch profunde Darstellung über die Ulkuserstehung und -therapie zu vermitteln.

Dr. Barbara Grün,
Heidelberg

Nicht-hämodynamische Wirkungen organischer Nitrate und unterscheidende Charakteristika von Pentaerithryltetranitrat

Tommaso Gori, Siena, Toronto, Thomas Münzel und Andreas Daiber, Mainz

Organische Nitrate gehören zu den ältesten und immer noch meist eingesetzten Arzneimitteln für die Langzeittherapie von Erkrankungen der Koronararterien und der chronischen Herzinsuffizienz. Trotz der langjährigen Erfahrung mit diesen Arzneimitteln in der klinischen Praxis, bleibt unser Verständnis für ihre Wirkungsweise und Nebeneffekte unvollständig. So zeigen aktuelle Befunde, dass bisher nicht berücksichtigte, nicht-hämodynamische Eigenschaften der Nitrate sowohl nützliche als auch toxische Wirkungen hervorrufen können (z. B. ein Phänomen, das an die hochgradig protektive ischämische Präkonditionierung erinnert, aber auch die schädliche endotheliale und autonome Dysfunktion, „Rebound Angina“ und Toleranz). Die heutzutage klinisch breit eingesetzten Nitrate sind Isosorbiddinitrat und -mononitrat sowie Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin). Ein weiteres Nitrat, Pentaerithryltetranitrat (PETN), wurde in Amerika entwickelt, dann lange Zeit in osteuropäischen Ländern eingesetzt und wird zurzeit auch in westlichen Ländern wieder eingeführt. Im Hinblick auf die weite Verbreitung der Nitrate und die Wiedereinführung von PETN in westlichen Märkten konzentriert sich die aktuelle Übersichtsarbeit auf neue Nebeneffekte der organischen Nitrate, beschreibt ihre mögliche klinische Anwendung und diskutiert Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:290-8.

Während der Schwerpunkt der Forschung über organische Nitrate auf ihre hämodynamischen Wirkungen und das Phänomen der Nitrat-Toleranz gelegt wurde, basierte die klinische Anwendung dieser Arzneimittel im letzten Jahrhundert im Wesentlichen auf den folgenden vier Annahmen:

- Der Wirkungsmechanismus der Nitrate beruht auf der Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO).
- Die klinischen Vorteile der Nitrate beruhen *ausschließlich* auf Änderungen der hämodynamischen Parameter.
- Die chronische Verabreichung der Nitrate ist weitestgehend frei von gravierenden Nebeneffekten.
- Organische Nitrate stellen eine Substanzklasse mit vergleichbaren Wirkungen dar, und es existieren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Molekülen dieser Substanzklasse.

Es gibt inzwischen zunehmend Anzeichen dafür, dass diese Annahmen in Frage zu stellen sind. Die Hypothese, dass NO der Mediator der Nitrat-induzierten Gefäßerweiterung ist, wurde kürzlich durch zwei unabhängige Studien angegriffen. In diesen Studien konnten die Autoren keine Nitrat-induzierte NO-Bildung detektieren, obwohl die untersuchten Gefäße bereits vollständig relaxiert waren, und zeigten so eine beachtliche Diskrepanz zwischen Nitrat-induzierter NO-Freisetzung und Vasodilatation auf [1, 2]. Das zweite der oben genannten Postulate wurde durch zahlreiche Be-

richte widerlegt, die eine Reihe nicht-hämodynamischer Wirkungen organischer Nitrate gezeigt haben. Erwähnt werden sollte, dass diese Wirkungen vermutlich durch Nitrat-induzierte Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS und RNS) aus den Mitochondrien, durch eine entkoppelte NO-Synthase und membranständige NADPH-Oxidasen vermittelt werden [3, 4] und bisher nicht berücksichtigte Auswirkungen haben, die in den folgenden Abschnitten diskutiert werden. Um das dritte obige Postulat herauszufordern, wurde gezeigt, dass die Nitrat-Therapie mit einer Anzahl von Nebeneffekten verbunden ist, die auf der erhöhten Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies basieren und die endotheliale und autonome Dysfunktion umfassen [5, 6] sowie Aktivierung der Matrix-Metalloproteinasen und erhöhte Reaktivität gegenüber Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 und Angiotensin II [3]. Diese Änderungen auf molekularer Ebene können die der Nitrat-Toleranz zugrunde liegenden Mechanismen zumindest teilweise erklären und liefern eine schlüssige Be-

Prof. Dr. Thomas Münzel, Priv.-Doz. Dr. Andreas Daiber, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik - Labor für Molekulare Kardiologie, Verfügungsgebäude für Forschung und Entwicklung - Raum 00349, Obere Zahlbacher Str. 63, 55101 Mainz, E-Mail: daiber@uni-mainz.de
Dr. Dr. Tommaso Gori, Department of Internal, Cardiovascular and Geriatric Medicine, University of Siena, Italy and the Division of Cardiology, Department of Medicine, Mount Sinai and University Health Network Hospitals, University of Toronto, Canada

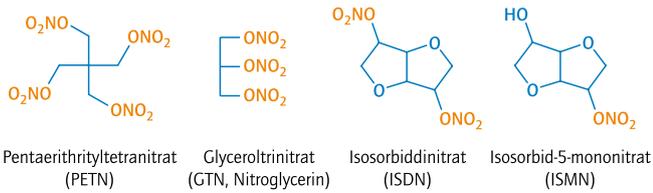


Abb. 1. Chemische Struktur der organischen Nitrate, die derzeit in klinischer Verwendung sind

Pentaerythryltetranitrat (Pentalong[®]), Glyceroltrinitrat (Nitrangin[®], Nitrolingual[®]), Isosorbiddinitrat (Isoket[®]), Isosorbid-5-mononitrat (Ismo[®], Monolong[®])

gründung für die paradoxerweise erhöhte Anfälligkeit für ischämische Beschwerden bei Patienten im Nitrat-freien Intervall und damit für das Phänomen der „Rebound Angina“ [7]. Weiterhin könnten diese nicht-hämodynamischen Wirkungen weitreichende klinische Auswirkungen haben und die erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit chronischen Koronarerkrankungen unter Therapie mit lang wirksamen klassischen Nitraten wie Isosorbidmononitrat und -dinitrat erklären, wie sie in retrospektiven Analysen großer klinischer Studien sowie in randomisierten Studien beobachtet wurden [8–10]. Obwohl für derart bedenkliche Beobachtungen letztendlich der klinische Beweis fehlt, so lange es keine randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien gibt, verlangen sie doch eine sorgfältige Überprüfung der Mechanismen dieser früher nicht zur Kenntnis genommenen Nebeneffekte der organischen Nitrate.

Zu guter Letzt gibt es inzwischen hinreichende Hinweise, um das vierte der obigen Postulate in Frage zu stellen. Zahlreiche Studien haben verschiedene Nitrate hinsichtlich ihrer Nebeneffekte verglichen. Erstaunlicherweise wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Nitraten beobachtet. Der aktuelle Übersichtsartikel wird sich auf diese Unterschiede konzentrieren, mit speziellem Augenmerk auf die herausragenden Eigenschaften von Pentaerythryltetranitrat (PETN).

(Bio)chemische Eigenschaften der Nitrate und Ergebnisse von Ex-vivo-Studien

Struktur, Stabilität und Pharmakokinetik

Die organischen Nitrate, die derzeit in klinischer Verwendung sind, weisen erhebliche strukturelle Unterschiede auf (Abb. 1). Isosorbidmononitrat (ISMN) und -dinitrat (ISDN) haben eine oder zwei -ONO₂-Gruppen, die an einen Isosorbid-Zuckerrest gebunden sind. Dagegen hat Glyceroltrinitrat (GTN, Nitroglycerin) drei -ONO₂-Gruppen, die an ein Glycerin-Gerüst gebunden sind. PETN hat ein eher kugeliges Aussehen aufgrund der Bindung von vier Methylen-ONO₂-Gruppen zum zentralen Kohlenstoffatom.

Diese Unterschiede in der chemischen Struktur und die daraus resultierenden biochemischen Eigenschaften tragen zu unterschiedlichen pharmakokinetischen Profilen bei, die unterschiedliche Transporter für die zelluläre Aufnahme beinhalten. Als Folge gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Nitraten sowohl in der Dosierung und vasodilatatorischen Potenz als auch ihrer Induktion der Nitrat-Toleranz: Während die Verabreichung einer vergleichsweise

Tab. 1. Organische Nitrate in klinischer Verwendung

Substanz, Darreichungsform	Dosis [mg]	Zeit bis Wirkungseintritt [min]	Wirkungsdauer [h]
Nitroglycerin (GTN)			
Spray	0,5	1	0,5
Tablette	5	2-5	1-2
Pflaster	5-10	5-10	4-8
Pentaerythryltetranitrat (PETN)			
Tablette	50-80	10-20	8-12
Isosorbiddinitrat (ISDN)			
Tablette	5	1-2	1
Retardtablette	20-120	10-30	8-12
Spray	5-20	10-20	4-6
Isosorbid-5-mononitrat (ISMN)			
Tablette	20-40	10-30	1-2

geringen Dosis des Trinitrats GTN (0,4 bis 2,4 mg/Tag) bereits eine maximale hämodynamische Wirkung zeigt und Toleranz induziert, wird das Tetranitrat PETN in einer Dosis von 100 bis 240 mg/Tag eingesetzt, um einen vollständigen antiischämischen Schutz zu erreichen, und induziert dennoch keine Toleranz. Diese Differenz in der äquipotenten Dosierung kann teilweise anhand der limitierten Absorption von PETN nach oraler Gabe erklärt werden [11], die eine dosierte Aufnahme und damit ein kontrolliertes Anfluten von PETN und seinen Metaboliten garantiert. Daneben tragen die extrem geringen Plasmakonzentrationen von PETN und seinem Trinitrat-Metaboliten (PETriN) sowie das Vorhandensein der weiter denitrierten Metaboliten (PEDN und PEMN) vermutlich zum schonenden Wirkungsprofil von PETN bei [12]. Dies spiegelt sich in der unterschiedlichen Pharmakokinetik von GTN und PETN wieder: Im Gegensatz zu GTN, dessen Absorption sowie Elimination aus dem Blut jeweils sehr schnell ablaufen, erreicht die Plasmakonzentration der PETN-Metaboliten ihr Maximum erst drei Stunden nach oraler Verabreichung.

Eine Liste der aktuell klinisch verwendeten Nitrate sowie einige grundlegende Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Vasodilatatorische Potenz in isolierten Gefäßsegmenten und oxidativer Stress nach akuter Nitrat-Gabe

Wenn isoliertes Gefäßgewebe direkt mit organischen Nitraten inkubiert wird, dann sind GTN, PETN oder dessen Trinitrat PETriN die wirksamsten Vasodilatoren [13, 14] und ihre Potenz (pD₂-Wert¹) liegt zwischen 7,44 und 8,18. Die vasodilatatorische Potenz (pD₂-Wert) von Di- und Mononitraten liegt 2 bis 5 log-Einheiten (Zehnerpotenzen) unter der von Tri- und Tetranitraten (so zeigte z. B. GTN einen pD₂-Wert von 7,44, wohingegen ISMN einen pD₂-Wert von 4,48 zeigte, und damit einen Unterschied in der

¹ Der pD₂-Wert ist der negative Logarithmus der Konzentration des Vasodilators, die eine halbmaximale Relaxation bewirkt, d. h. pD₂ = -log (EC₅₀) und stellt damit die vasodilatatorische Wirksamkeit (Potenz) dar. Liegt beispielsweise die halbmaximale Relaxation bei 1 nanomolar (nM), so ist die EC₅₀ = 10⁻⁹ M und damit pD₂ = 9 (als Exponent bzw. Zehnerpotenz dimensionslos).

vasodilatatorischen Potenz von 3-log-Einheiten [10³]). Dies erklärt, warum PETN bei oraler Gabe eine höhere Dosierung benötigt: Im Blut sind überwiegend die Di- und Mononitrat-Metaboliten vorhanden.

Unsere bisherigen Befunde zeigen einheitlich, dass die vasodilatatorische Wirksamkeit eines organischen Nitrats mit der Anzahl der -ONO₂-Gruppen seiner aktiven Metaboliten steigt, mit der auch die Induktion von oxidativem Stress und Inaktivierung der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase (ALDH-2, das Nitrat-bioaktivierende Enzym) zunimmt. Für letztere Parameter ergab sich im Rahmen unserer Untersuchungen in isolierten Mitochondrien folgende Reihenfolge: GTN >> PETN > PETriN > ISDN > PEDN = ISMN = PEMN. Demnach sind die hauptsächlich bioverfügbaren PETN-Metaboliten PEDN und PEMN unfähig, die ALDH-2-Aktivität zu inhibieren und die mitochondriale Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu erhöhen. Diese Betrachtungen werden uns nachfolgend helfen, die fehlende Toleranz und Kreuztoleranz unter PETN-Therapie zu erklären [15]. Allerdings stellte eine kürzlich publizierte neue Klasse von Mononitraten auch dieses Konzept in Frage, indem eines dieser Mononitrate eine ähnliche vasodilatatorische Wirksamkeit wie GTN zeigte [16].

Tierexperimentelle In-vivo-Studien

Nitrat-Biotransformation (Abb. 2)

Organische Nitrate werden durch verschiedene Systeme metabolisiert, die entweder von aktivierender oder abbauender Natur sind. Der Abbau wird beispielsweise durch Xanthinoxidoreduktase (XO), Glutathionreduktasen (GR) oder Glutathion-S-Transferasen vollführt und liefert im Fall von GTN das 1,3-Dinitrat sowie Nitrit und Nitrat [3]. Bioaktivierende Systeme produzieren NO-ähnliche Metaboliten wie S-Nitrosothiole, Nitrit an speziellen Wirkorten (Mitochondrien oder rote Blutzellen) sowie das 1,2-Dinitrat [3, 17]. Nitrate wie GTN und PETN werden über mindestens zwei unabhängige Systeme bioaktiviert, wobei eines bei therapeutischen Konzentrationen aktiv ist, das andere bei supraklinischen Dosen (Abb. 2) [3].

Die kürzliche Identifizierung der mitochondrialen Isoform der Aldehyddehydrogenasen (ALDH-2) als Schlüsselenzym für die hoch-affine (therapeutische) Bioaktivierung von GTN (Abb. 3) brachte einen Durchbruch in unserem Verständnis der Nitrat-Pharmakologie [18]. In einem ersten Schritt katalysiert die ALDH-2 die Bildung eines hypothetischen Thionitrat-Intermediaten aus GTN, PETN oder dessen Trinitrat PETriN und einer reaktiven Thiolgruppe im aktiven Zentrum des Enzyms, wobei der denitrierte Metabolit (1,2-Glyceroldinitrat [GDN], PETriN oder PEDN) freigesetzt wird. Das Thionitrat stabilisiert sich spontan durch Angriff einer benachbarten zweiten Thiolgruppe unter Bildung einer Disulfidbrücke und Freisetzung von Nitrit. Die mitochondriale Umgebung bietet mehrere Möglichkeiten für eine Reduktion dieses Nitrits zu NO oder einer NO-ähnlichen Spezies (z. B. Nitrosothiol, Nitroso-Eisen-Komplex). Das inaktive Enzym mit Disulfidbrücke kann durch Reduktion mit geeigneten synthetischen Dithiolverbindungen wie Dithiothreitol reaktiviert werden und mitochondriale Di-

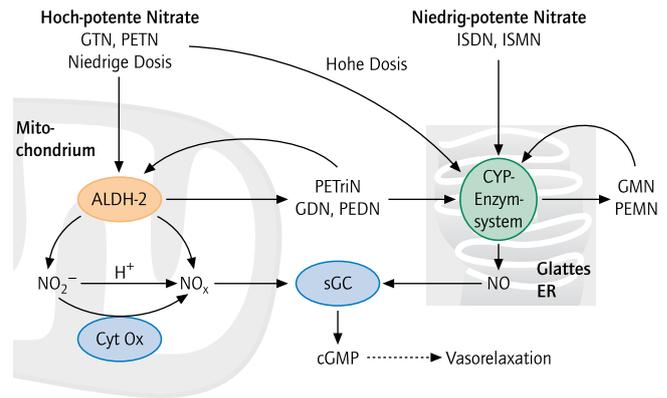


Abb. 2. Stoffwechselwege, über die die Bioaktivierung organischer Nitrate in den Gefäßzellen erfolgt

Die hoch-potenten Nitrate (Glyceroltrinitrat - GTN [Nitroglycerin], Pentaerithryltetranitrat - PETN, Pentaerithryltrinitrat - PETriN) werden - wenn sie in niedrigen Dosen verabreicht werden, die zu klinisch relevanten Konzentrationen (< 1 µmol/l) führen - durch die mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH-2) bioaktiviert. Die Reduktase-Aktivität konvertiert die organischen Nitrate zu Nitrit und zu denitrierten Metaboliten (1,2-Glyceroldinitrat [GDN], PETriN oder sein Dinitrat PEDN). Das Nitrit muss in einem weiteren Schritt bioaktiviert werden, entweder durch Reduktion in der mitochondrialen Atmungskette (Cytochrom-C-Oxidase, Cyt Ox) oder durch saure Disproportionierung im intermembranären Raum (H⁺), wobei schließlich Stickstoffmonoxid (NO) oder eine verwandte Spezies (NO_x) entsteht. Diese aktivieren die lösliche Guanylatcyclase (sGC) und triggern via cGMP-abhängige Proteinkinase I (CGK-I) die Signalkette, die über zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) schließlich die Vasorelaxation auslöst. Die niedrig-potenten Nitrate (Isosorbiddinitrat - ISDN, Isosorbid-5-mononitrat - ISMN, GDN, PEDN und ihre entsprechenden Mononitrate GMN und PEMN) werden im endoplasmatischen Retikulum (glattes ER) über Cytochrom-P450-Enzymsysteme (CYP-Enzymsystem) bioaktiviert, wobei direkt NO gebildet wird. Analog werden die in hoher Dosis verabreichten hoch-potenten Nitrate bioaktiviert. [nach Münzel et al., Circ Res 2005]

hydroliponsäure kann als natürlicher reduzierender Kofaktor dienen [19, 20]. Daneben zeigten diese Studien, dass die ALDH-2-Aktivität durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies inaktiviert werden kann, vor allem da diese oxidative Inaktivierung im Gegensatz zur GTN-medierten Inhibition irreversibel geschehen kann und dann eine längere Erholungsphase für die Neusynthese des Enzyms benötigt. Im Prinzip ist dieses Konzept die Wiederbelebung der von Needleman postulierten „Thiol-Theorie“, die bereits eine Interaktion zwischen organischen Nitraten und den Mitochondrien beinhaltet (Anschwellen und vermehrte Sauerstoffaufnahme) und die Depletierung der mitochondrialen Thiolgruppen als Ursache der Nitrat-Toleranz ansah [21]. Dieser hoch-affine (therapeutische) Bioaktivierungsweg ist sehr anfällig für die Entwicklung einer Nitrat-Toleranz, sowohl in vivo als auch ex vivo [13, 14]. Es gibt inzwischen auch überzeugende Anzeichen, dass PETN durch die ALDH-2 bioaktiviert wird, da die PETN-induzierte Gefäßerweiterung sowohl durch ALDH-2-Inhibitoren als auch durch genetische Auslöschung (Knock-out) der ALDH-2 stark beeinträchtigt wird [13, 22]. Jedoch bewirkt sowohl die pharmakologische als auch die genetische Hemmung der ALDH-2 lediglich eine Verschlechterung, aber keinen kompletten Verlust der PETN-induzierten Gefäßerweiterung, was uns zeigt, dass es mindestens zwei unabhängige Bioaktivierungswege geben muss, wie auch anhand des biphasischen Verlaufs

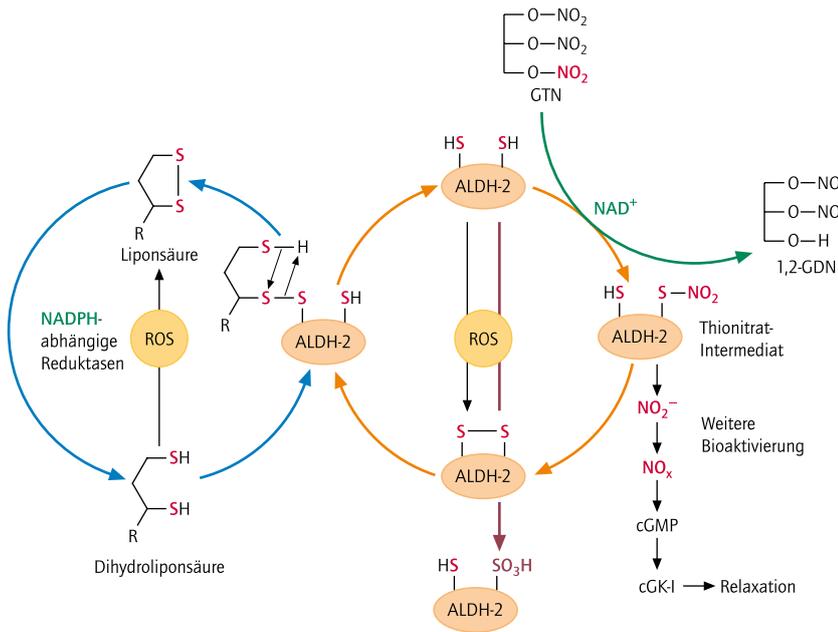


Abb. 3. Detaillierter hypothetischer Mechanismus für die Bioaktivierung organischer Nitrate durch die mitochondriale Isoform der Aldehyddehydrogenase (ALDH-2) in der Gefäßwand

Die Reduktase-Aktivität, die für die Bioaktivierung der organischen Nitrate verantwortlich ist, ist ebenfalls Thiolgruppen-abhängig. In einem ersten Schritt wird Glyceroltrinitrat (GTN) zu 1,2-Glyceroldinitrat (GDN) umgewandelt. Dabei entsteht vermutlich ein Thionitrat-Intermediat. NAD⁺ beschleunigt durch sterische Effekte. Durch nukleophilen Angriff einer zweiten Thiolgruppe entsteht aus dem Thionitrat ein Disulfid unter Abspaltung von Nitrit. Nitrit benötigt eine weitere Bioaktivierung, um zu einer vasodilatierenden Spezies umgewandelt zu werden. Das Disulfid stellt die inaktive Form der ALDH-2 dar und kann durch geeignete Dithiolreagenzien wieder reaktiviert werden. Ein physiologisches Reduktionsmittel stellt die Dihydroliponsäure dar, die ihrerseits durch verschiedene Reduktasen reduziert wird. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies können die ALDH-2 irreversibel hemmen, indem sie die Thiole bis zur Sulfonsäure (-SO₃H) oxidieren. [nach Wenzel et al., J Biol Chem 2007]

der GTN-Konzentrations-Relaxations-Kurve zu erkennen ist [23]. Frühere Studien haben sowohl Thiolverbindungen, Deoxyhämoglobin als auch Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme als mögliche Mediatoren dieses niedrig-affinen (supra-therapeutischen) Bioaktivierungswegs identifiziert [3].

Nitrat-Toleranz und das „oxidative Stress-Konzept“

Die Nitrat-Toleranz nach chronischer GTN-Therapie ist ein komplexes und multifaktorielles Phänomen (Abb. 4). Die „oxidative Stress-Hypothese“, die durch Münzel und Mitarbeiter geprägt wurde [24] und während der letzten Jahre nochmals verfeinert wurde [25], bietet eine vollständige Erklärung dieses Phänomens. Im Wesentlichen basiert die „oxidative Stress-Hypothese“ auf einer vermehrten Produktion von Superoxid und Peroxynitrit unter Nitrat-Therapie (Abb. 4). Das gebildete Superoxid reagiert mit NO und senkt damit die NO-Bioverfügbarkeit. Das dabei gebildete Peroxynitrit führt zur Entkopplung (Aktivitätsverlust) der NO-Synthase und einem gestörten NO/cGMP-Signalweg [3, 25]. Daneben könnten die oxidative Inaktivierung der Prostacyclinsynthase und damit der Wegfall eines weiteren wichtigen endogenen Vasodilatators sowie die oxidative Inaktivierung der ALDH-2 weitere Schlüsselereignisse für die Entwicklung einer Nitrat-Toleranz darstellen [3, 25]. Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und des Peroxynitrits führen zur Entkopplung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) durch die oxidative Depletierung des Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH₄). Dadurch bildet die eNOS nicht mehr den endogenen Vasodilatator NO, sondern stattdessen Superoxid, was die Kreuztoleranz zu Endothel-abhängigen Vasodilatoren erklären könnte [6]. Die Entkopplung der eNOS sowie die Störung des NO/cGMP-Signalwegs führen zur klinisch relevanten endothelialen Dysfunktion, wie sie bei gesunden Probanden beobachtet wird, die sich einer Langzeittherapie mit GTN, ISDN oder ISMN unterziehen [25]. Daneben wurden mehrere andere Quellen für oxidativen Stress unter Nitrat-Therapie identifiziert wie

die NADPH-Oxidasen, Xanthin-Oxidasen und vielleicht am wichtigsten die Mitochondrien [23], die in einem Mausmodell als dominante Quelle für oxidativen Stress unter GTN-Therapie identifiziert werden konnten [26]. Als wichtige Anmerkung möchten wir auf Folgendes hinweisen: Ein Redox-empfindliches mitochondriales Enzym, die ALDH-2, ist für die GTN-Bioaktivierung verantwortlich, und die Behandlung mit GTN induziert mitochondrialen oxidativen Stress. Diese beiden Tatsachen stellen eine neue Beziehung zwischen oxidativem Stress und einer gestörten GTN-Bioaktivierung her, wie sie im Zustand der Toleranz vorliegt. Nach bereits 48 Stunden kontinuierlicher GTN-Therapie entwickelt sich eine Dysfunktion der Endothel- und glatten Muskelzellen (vaskuläre Toleranz und Kreuztoleranz) durch folgende Mechanismen:

- Zunahme der Superoxidbildung in den Endothel- und glatten Muskelzellen infolge der Störung der mitochondrialen Atmungskette und dadurch einer Aktivierung der NADPH-Oxidasen. Das vermehrt gebildete Superoxid reagiert mit NO, senkt so dessen Bioverfügbarkeit und bildet Peroxynitrit, ein potentes Oxidans, das auch unter Molsidomin-Therapie gebildet wird. Die hoch-protektiven Effekte von Hydralazin beruhen vermutlich auf der Entgiftung von Peroxynitrit.
- Entkopplung der eNOS durch oxidative Depletierung des NOS-Kofaktors BH₄; damit Umkehr der protektiven NO-Synthase in eine Oxidase, die Superoxid produziert (Janus-köpfiges Enzym).
- Oxidative Desensitivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) in den glatten Muskelzellen durch Superoxid und Peroxynitrit. Im Gegensatz dazu stimuliert PETN die Expression des Schutzzyms Hämoxigenase-1 (HO-1) und bringt damit das potente Antioxidans Bilirubin sowie den schwachen, antiatherosklerotisch-wirksamen sGC-Aktivator Kohlenmonoxid (CO) hervor und induziert sekundär das protektive Eisenspeicherprotein Ferritin. Diese protektiven Eigenschaften bewirken, dass die eNOS intakt (gekoppelt) bleibt, die Atmung der Mito-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

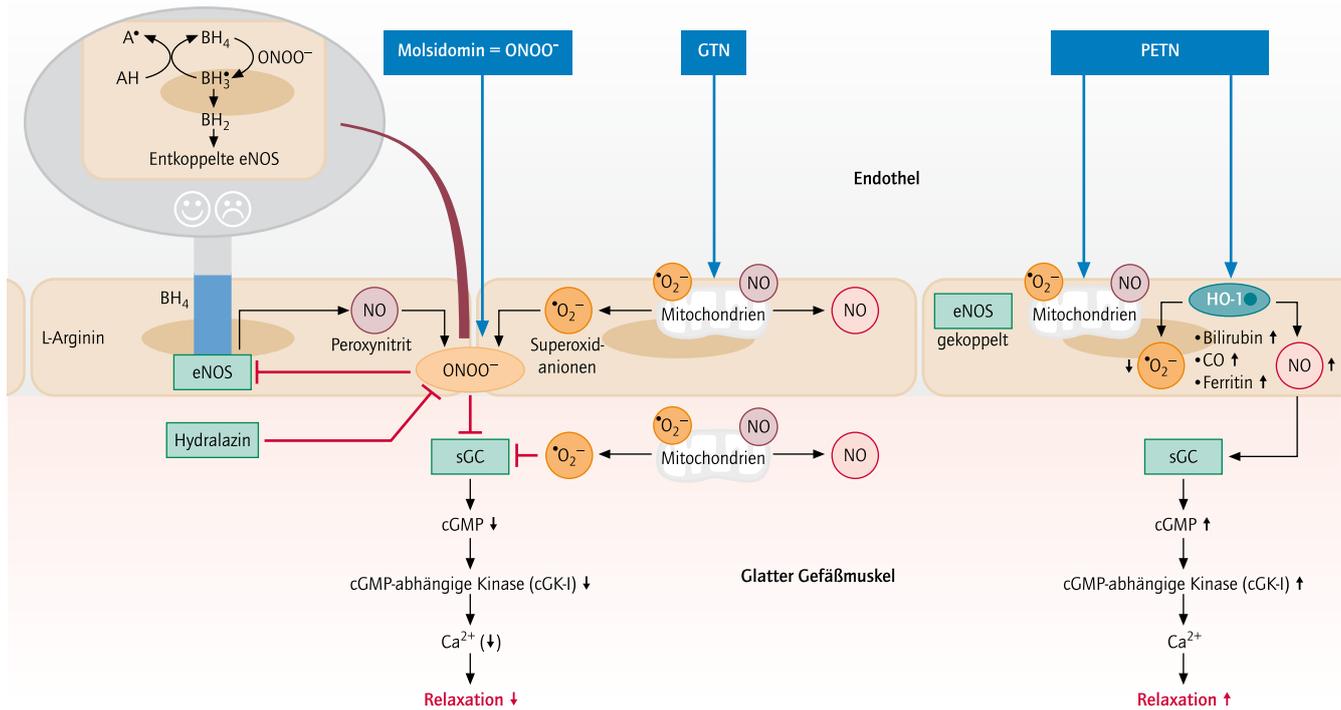


Abb. 4. Molekulare Mechanismen der Nitrat-Toleranz

GTN: Glyceroltrinitrat, Nitroglycerin; PETN: Pentaerythrityltetranitrat; BH₄: Tetrahydrobiopterin; sGC: lösliche Guanylatcyclase; NO: Stickstoffmonoxid; eNOS: endotheliale NO-Synthase; HO-1: Hämoxigenase-1; CO: Kohlenmonoxid; cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat [nach Münzel, et al. Dtsch Med Wochenschr 2008]

chondrien normal bleibt und damit die vasodilatierende Wirkung des Nitrats PETN erhalten bleibt.

In-vitro- und In-vivo-Induktion der Nitrat-Toleranz und die besonderen Charakteristika von PETN

Nitrat-Toleranz ist der hauptsächlich limitierende Faktor für die klinische Anwendung der organischen Nitrats. Interessanterweise gibt es eine Korrelation zwischen der hämodynamischen Wirksamkeit der Nitrats und ihrer Fähigkeit, die In-vitro-Toleranz zu induzieren. Unter experimentellen Bedingungen ist PETN das am stärksten Toleranz-induzierende Nitrat, gefolgt von GTN und PETriN, wohingegen Di- und Mononitrate keine oder nur leichte Tachyphylaxie induzieren. Diese Reihenfolge konnte unter in vivo bzw. klinisch-therapeutischen Bedingungen nicht beobachtet werden. Dies liegt daran, dass die In-vitro-Toleranz eine Konsequenz der Sättigung der Bioaktivierungswege ist, als Folge einer Überlastung dieser Systeme durch zu hohe Konzentrationen der organischen Nitrats. Dagegen wird die In-vivo(klinische)-Toleranz vor allem durch die Aktivierung von Gegenregulationsmechanismen auf der hormonellen, genomischen und proteomischen Ebene charakterisiert. Erstaunlicherweise zeigt PETN in vivo unter Langzeittherapie keinerlei Toleranz-Entwicklung [27], wohingegen GTN, ISDN und ISMN Toleranz und endotheliale Dysfunktion induzieren [25]. Die Toleranz-freie PETN-Anwendung und seine antiatherogenen Eigenschaften liegen sicher zum einen am oben beschriebenen kontrollierten Anfluten der Substanz sowie der Verteilung der hämodynamischen Effekte auf letztendlich vier Metaboliten, von denen zumindest die zwei dominanten (in höchster Plasmakonzen-

tration vorkommenden) Stoffe, PEDN und PEMN, keine Tachyphylaxie induzieren. Zum anderen wurden für PETN antioxidative Effekte beschrieben, die auf der Induktion der Hämoxigenase-1 und des Ferritins beruhen [28] (Abb. 4). Diese protektiven Eigenschaften von PETN spiegeln sich in einer fehlenden Inaktivierung der Nitrat-bioaktivierenden Aktivität der ALDH-2 wieder sowie einer fehlenden Induktion des oxidativen Stresses in isolierten Aortenringen und Mitochondrien [28]. Neben einer vermehrten Expression der Hämoxigenase-1 auf Protein- und Genebene unter PETN-Therapie wurden auch erhöhte Konzentrationen des Hämoxigenase-1-Produkts Bilirubin beobachtet, das beim Abbau der Metalloporphyrine (z. B. Hämin, Eisen-Protoporphyrin IX) entsteht. Bilirubin ist ein hoch-effizienter Peroxynitrit-Fänger, der unter experimentellen Bedingungen die GTN-induzierte Toxizität reduzieren kann [28]. In Übereinstimmung mit diesen mechanistischen Daten induziert PETN unter chronischer Therapie weder klinische Toleranz, noch endotheliale Dysfunktion, noch vermehrten vaskulären oder mitochondrialen oxidativen Stress und lässt auch die ALDH-2-Aktivität in kardiovaskulärem Gewebe intakt. Ein Beweis auf molekularer Ebene gelang, indem die protektiven Effekte von PETN durch die Blockade der Hämoxigenase-1-Induktion bzw. -Aktivität durch die gleichzeitige Behandlung mit dem Hämoxigenase-1-Suppressor Apigenin unterdrückt werden konnten – Apigenin induzierte ein Toleranz-ähnliches Phänomen unter chronischer PETN-Therapie. Andererseits konnte die GTN-induzierte Toleranz durch die gleichzeitige Behandlung mit Hämin aufgehoben werden, die nachweislich die Hämoxigenase-1-Expression induzierte. Auch Hämoxigenase-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Die Nebeneffekte der organischen Nitrate und die Bedingungen, unter denen sie beschrieben wurden

Substanz	Tierstudien	Gesunde Freiwillige	Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
GTN (Toleranz-induzierende Dosis)	Endotheliale Dysfunktion [23] Toleranz [23] Erhöhte Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren [3] Oxidativer Stress [24]	Endotheliale Dysfunktion [29] Autonome Dysfunktion [5] Toleranz [3] Oxidativer Stress [3] EPC-Dysfunktion [38] neurohormonale Aktivierung [3]	Endotheliale Dysfunktion [30] Toleranz [3] Erhöhte Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren [32] Rebound-Ischämie [3, 4]
GTN (Gabe mit Unterbrechungen)	Endotheliale Dysfunktion [7] Oxidativer Stress [7]		Endotheliale Dysfunktion [40] Rebound-Ischämie [3, 4]
ISMN (Gabe mit Unterbrechungen)		Endotheliale Dysfunktion [31] Keine ischämische Präkonditionierung [39] neurohormonale Aktivierung [3, 4]	

GTN: Glyceroltrinitrat, Nitroglycerin; EPC: endotheliale Progenitorzellen

1-Knock-out-Mäuse zeigten Toleranz-Erscheinungen unter PETN-Therapie, was die Bedeutung dieses Enzymsystems für die PETN-vermittelte Protektion unterstreichen konnte. Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die durch PETN induzierte protektive Genexpression eine längere PETN-Behandlung (mindestens 10 Stunden) erfordert. Bei kürzeren Behandlungszeiten kommt das oben bereits beschriebene langsame Anfluten zum Tragen. Dagegen gingen unter experimentellen Bedingungen und direkter Konfrontation von isoliertem Gewebe oder Zellen mit hohen PETN-Konzentrationen alle protektiven Effekte verloren und PETN erzeugte eine starke Toleranz oder endotheliale Dysfunktion. Diese zuletzt genannten Bedingungen sind aber artifiziell und klinisch nicht relevant.

Humane Anwendungen

Nebenwirkungen organischer Nitrate: endotheliale und autonome Dysfunktion (Tab. 2; Abb. 5)

Sowohl die Nitrat-Toleranz als auch die Nitrat-induzierte endotheliale Dysfunktion wurden unter experimentellen Bedingungen und in Human-Studien beobachtet [6, 16, 29]. Bei Patienten mit Erkrankungen der Koronararterien führt eine kontinuierliche Behandlung mit GTN zur paradoxen Vasokonstriktion nach intrakoronarer Acetylcholin-Gabe, ein Effekt der sich drei Stunden nach dem Absetzen von GTN noch verstärkt („Rebound Angina“) [30]. Daneben führte die chronische GTN- und ISMN-Behandlung zur endothelialen Dysfunktion [29, 31], zu einer verstärkten Empfindlichkeit gegenüber Vasokonstriktoren [32] sowie zu erhöhten Plasmaspiegeln vasokonstriktorischer Neurohormone [3] und letztendlich zu einer gestörten Baroreflex-Sensitivität [5]. Zusammen zeigen diese Daten, dass die Nitrat-induzierte Toxizität keine wissenschaftliche Kuriosität ist, die nur in vitro unter artifiziellen Bedingungen beobachtet werden kann, sondern ein relevantes klinisches Phänomen ist. Daneben zeigen diese Beobachtungen, dass die Nitrat-induzierte endotheliale Dysfunktion nicht nur bei gesunden Freiwilligen, sondern auch bei Patienten mit Erkrankungen der Koronararterien eine klinische Rolle spielt. Die vielleicht wichtigste Erkenntnis dieser Studien ist, dass das Phänomen der Nitrat-Toleranz nicht nur der

Verlust einer protektiven (hämodynamischen) Eigenschaft ist, sondern eher als hämodynamisches Korrelat bedeutsamer biochemischer Änderungen gesehen werden muss. Diese Änderungen umfassen die Entkopplung der endothelialen NO-Synthase, die gestörte Bildung und Funktion der endothelialen Progenitorzellen (EPC) sowie die Dysfunktion des autonomen Nervensystems. Weiterhin waren diese Nitrat-induzierten Änderungen mit einer schlechteren Prognose von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet [8–10] und die Bedeutung dieser Befunde liegt in der breiten Anwendung organischer Nitrate bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

Das Phänomen der Nitrat-induzierten ischämischen Präkonditionierung

Der Begriff „ischämische Präkonditionierung“ beschreibt einen Zustand, bei dem ein bestimmtes Gewebe eine verringerte Sensitivität gegenüber Ischämie- und Reperfusionsschäden („IR damage“) zeigt. Dieser protektive Phänotyp kann durch eine kurzfristige Ischämie-Phase im Vorfeld induziert werden [33]. Wenn dieser antiischämische Schutz durch ischämische Präkonditionierung pharmakologisch induziert werden könnte, dann hätte dies weitreichende klinisch-therapeutische Folgen. Eine Reihe von Studien zeigte, dass pharmakologische Präkonditionierung durch Nicrandil, Adenosin, Bradykinin und einige andere Wirkstoffe die myokardialen Schäden während kardialen Eingriffen wie Angioplastie deutlich abschwächen [33]. In ähnlicher Weise kann eine kurzzeitige Behandlung mit GTN die myokardiale Ischämie während körperlicher Anstrengung und Angioplastie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen verringern [34]. Der Mechanismus dieser (nicht-hämodynamischen) protektiven Wirkung scheint auf der schlagartigen Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies während der akuten GTN-Behandlung zu beruhen [35] (Abb. 5), die die Durchlässigkeit der Mitochondrien erhöhen, indem sie eine Öffnung der mitochondrialen „permeability transition pore“ (mPTP) bewirken – ein Schlüssereignis in der Kaskade der ischämischen Präkonditionierung [33, 36]. Diese Evidenzen zeigen, dass die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies unter GTN-Therapie zweiseitige Effekte bewirkt:

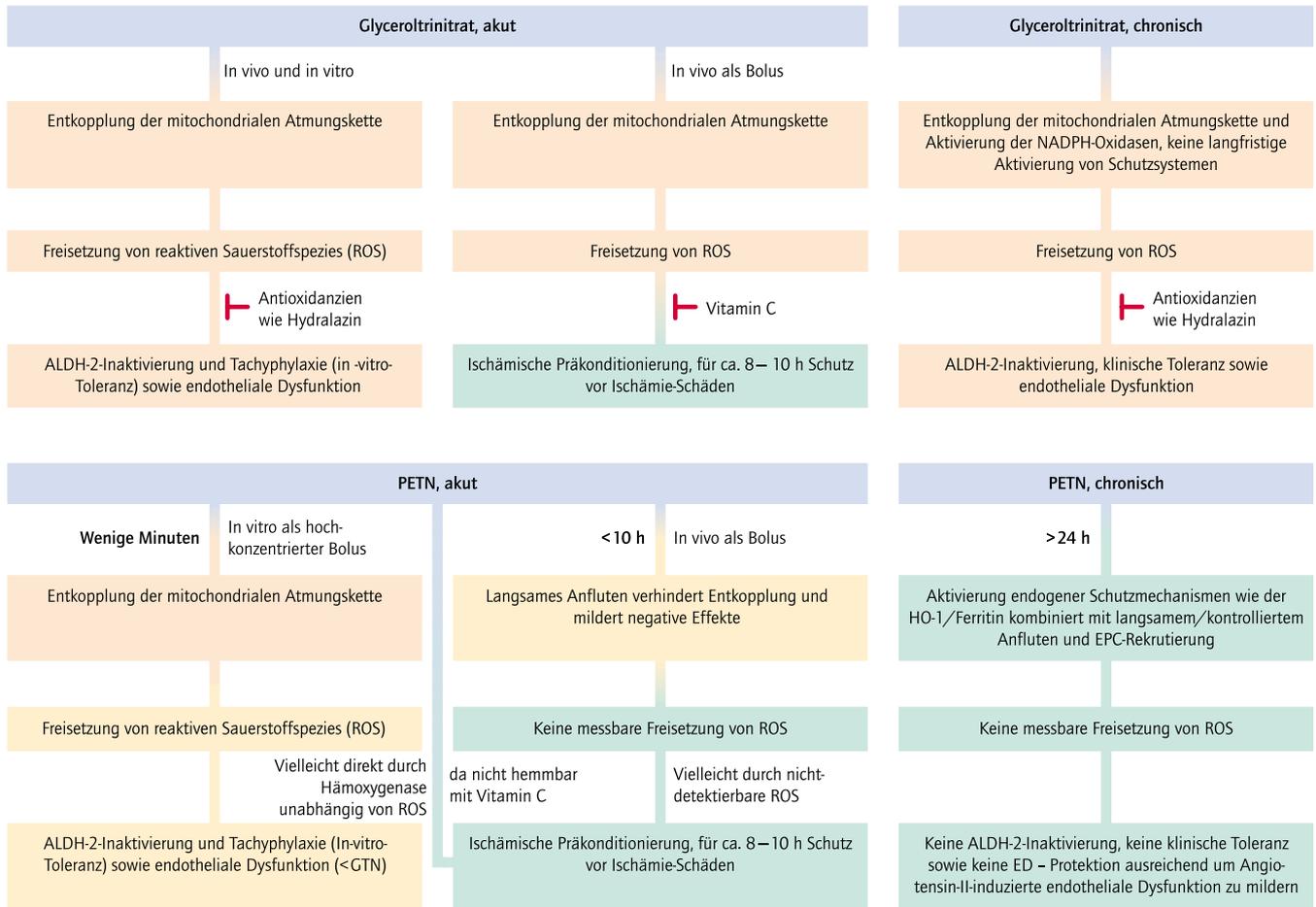


Abb. 5. Nicht-hämodynamischen Wirkungen von GTN und PETN

Oben: Schematische Darstellung der Mechanismen, die bei verschiedenen GTN-Behandlungsmethoden zum Tragen kommen
 Unten: Schematische Darstellung der Mechanismen, die bei verschiedenen PETN-Behandlungsmethoden zum Tragen kommen
 ALDH-2: mitochondriale Aldehyddehydrogenase; ED: endotheliale Dysfunktion; EPC: endotheliale Progenitorzelle
 Hellrot = schädlich; gelb = geringe Schädigung; grün = protektiv

- Kurzzeitige GTN-Gabe induziert eine Präkonditionierung und damit einen hochgradigen Schutz gegen Ischämie/Reperfusionsschäden.
- Unter chronischer Behandlung bewirken die durch GTN freigesetzten reaktiven Sauerstoffspezies, vermutlich aufgrund der kontinuierlich zunehmenden oxidativen Schäden, die endotheliale und autonome Dysfunktion und führen damit zu den oben beschriebenen klinischen Problemen bei der Anwendung der organischen Nitrate.

Der Effekt der Nitrate auf endotheliale Progenitorzellen

Die Behandlung mit organischen Nitraten hat auch dramatische Effekte auf die Anzahl und Funktion der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen. Sowohl PETN als auch ISDN erhöhen die Zahl der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen in Kontrolltieren, aber auch in einem experimentellen Tiermodell der ischämischen Kardiomyopathie [37]. Interessanterweise bewirkte ISDN, aber nicht das Trinitrat PETriN einen Anstieg des intrazellulären oxidativen Stresses. Dieser Anstieg der Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies ging mit einer 50%igen Reduktion der Migrations- sowie Inkorporationsfähigkeit der endo-

thelialen Progenitorzellen einher. Dies ist ein besonders wichtiger Befund, da Patienten mit dysfunktionellen endothelialen Progenitorzellen eine schlechtere Prognose bei kardiovaskulären Ereignissen haben. Bei Menschen induzierte die GTN-Behandlung die Apoptose in endothelialen Progenitorzellen und verringerte deren Fähigkeit zur Differenzierung, Migration und ihre mitochondriale ALDH-2-Aktivität [25, 38]. Der Effekt von PETN auf diese Parameter in humanen endothelialen Progenitorzellen muss noch untersucht werden.

Die einzigartigen Eigenschaften von PETN

Die oben beschriebenen Befunde legen besonderes Gewicht auf die kürzlich beschriebenen nicht-hämodynamischen Wirkungen der Nitrate, die sowohl die Toxizität (endotheliale und autonome Dysfunktion, „Rebound Angina“, Schädigung der endothelialen Progenitorzellen und Nitrat-toleranz) als auch die protektiven Eigenschaften wie pharmakologische Präkonditionierung umfassen. Als wichtige Notiz sollte bemerkt werden, dass in Übereinstimmung mit Befunden aus In-vitro-Versuchen eine Reihe von In-vivo-Stu-

dien (sowohl tierexperimentell als auch human) besondere Eigenschaften von PETN identifizieren konnten (Abb. 5). Wie oben beschrieben induzierte die PETN-Therapie weder die klinische Toleranz noch den vaskulären oxidativen Stress [27, 28]. Auch bei gesunden Freiwilligen bewirkte die PETN-Therapie keinen oxidativen Stress und induzierte als Folge weder eine hämodynamische Toleranz noch eine endotheliale Dysfunktion [15, 29]. Bei der Vermittlung der Präkonditionierung (des antiischämischen Schutzes) spielt PETN auch eine besondere Rolle, da die ischämische Präkonditionierung (IPC) hier nicht über die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies vermittelt wird (Vitamin C als Radikalfänger hat keinen Effekt auf diesen Prozess), sondern vermutlich über die Induktion protektiver Gene (z. B. des für die Hämoxygenase-1 kodierenden Gens) [39]. Die durch PETN-vermittelte ischämische Präkonditionierung schützt effizient gegen die Ischämie/Reperfusion-induzierte endotheliale Dysfunktion [39]. Der protektive Effekt der PETN-abhängigen ischämischen Präkonditionierung war stärker als bei der GTN-vermittelten ischämischen Präkonditionierung und daneben wurde der protektive Effekt bei GTN durch die gleichzeitige Behandlung mit dem Antioxidans Vitamin C aufgehoben. Letzteres zeigte, dass die GTN-induzierte ischämische Präkonditionierung im Gegensatz zum PETN-induzierten durch reaktive Sauerstoffspezies vermittelt wird.

Diese Befunde unterstreichen die einzigartigen Charakteristika von PETN und haben eine potenzielle direkte klinische Relevanz. Die toxischen Nebeneffekte der organischen Nitrate wie GTN, ISMN und ISDN erfordern eine neue Evaluierung der klinischen Anwendung dieser Substanzen. Eine gleichzeitige Behandlung mit direkten oder indirekten Antioxidanzien (z. B. ACE-Hemmern, Statinen, Hydralazin oder Liponsäure) könnte einen wesentlichen Fortschritt bei der Nitrat-Therapie bringen, da es neben ersten Anzeichen für deren positiven Einfluss auf den Verlauf der Nitrat-Therapie auch mechanistische Ansätze für dieses Vorgehen gibt: So sind die toxischen Nebeneffekte wie Toleranz, „Rebound-Ischämie“ und endotheliale Dysfunktion nachweislich eine Folge des Nitrat-induzierten oxidativen Stresses und müssen deshalb durch geeignete Antioxidanzien unterdrückt werden. Ohne eine derartige antioxidative Begleittherapie haben organische Nitrate das Potenzial, klinisch-relevante Nebenwirkungen hervorzurufen. Im Gegensatz dazu gibt es molekular-biologisch plausible Erklärungen, die von einer Vielzahl von Studien gestützt werden, dass PETN im Vergleich mit anderen Nitraten keine dieser Nebenwirkungen teilt, sondern im Gegenteil sogar protektive Eigenschaften besitzt, die von GTN und ISMN nicht gezeigt werden. Diese einzigartigen Eigenschaften von PETN sind es wert, die breite klinische Anwendung dieser Substanz neu in Betracht zu ziehen. PETN wird derzeit vor allem in osteuropäischen (Polen, Tschechische Republik, Bulgarien) und westeuropäischen (neben Deutschland auch Frankreich, Italien und Schweiz) Ländern eingesetzt. Hierfür sind sicherlich größere, verblindete, Placebo-kontrollierte klinische Studien erforderlich, wie sie derzeit im Rahmen der PENTA-Studie (Effect of pentaerythrityltetranitrate on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease) am Klinikum in Mainz durchgeführt werden.

Non-hemodynamic effects of organic nitrates and the peculiar characteristics of pentaerythrityl tetranitrate

Organic nitrates are among the oldest and yet most commonly employed drugs in the chronic therapy of coronary artery disease and congestive heart failure. While they have been used in clinical practice a long time, our understanding of their mechanism of action and their side effects remains incomplete. For instance, recent findings provide evidence of previously unanticipated, non-hemodynamic properties that include potentially beneficial mechanisms (such as the induction of a protective phenotype that mimics ischemic preconditioning), but also toxic effects (such as endothelial and autonomic dysfunction, rebound angina, tolerance). Today, the most commonly employed nitrates are isosorbide mononitrate and dinitrate and nitroglycerin. Another nitrate, pentaerythrityl tetranitrate (PETN), has long been employed in eastern European countries and is currently being reintroduced also in western countries. In light of their wide use, and of the (re)introduction of PETN in western markets, the present review focuses on the novel effects of nitrates, describing their potential clinical implications and discussing differences among different compounds.

Keywords: organic nitrates, stable angina, congestive heart failure, reactive oxygen species, nitric oxide, endothelium

Danksagung

Wir danken unserer Grafikerin Frau Neuser. Unsere Studien zur Nitrat-toleranz wurden kontinuierlich von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 553-C17, A. D. und T. M.) und Beihilfen zur Nachwuchsförderung des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (MAIFOR, A. D.) finanziell unterstützt.

Literatur

1. Nunez C, Victor VM, Tur R, et al. Discrepancies between nitroglycerin and NO-releasing drugs on mitochondrial oxygen consumption, vasoactivity, and the release of NO. *Circ Res* 2005;97:1063–9.
2. Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, et al. Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ Res* 2003;93:e104–12.
3. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005;97:618–28.
4. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106:2510–3.
5. Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2000–5.
6. Schulz E, Tsilimizingas N, Rinze R, et al. Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002;105:1170–5.
7. Munzel T, Mollnau H, Hartmann M, et al. Effects of a nitrate-free interval on tolerance, vasoconstrictor sensitivity and vascular superoxide production. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:628–34.
8. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999;138:577–85.
9. Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, et al. Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 1996;60:779–88.
10. Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, et al. Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 2002;53:399–408.
11. Neurath GB, Dunger M. Blood levels of the metabolites of glyceryl trinitrate and pentaerythrityl tetranitrate after administration of a two-step preparation. *Arzneimittelforschung* 1977;27:416–9.
12. Seeling A, Lehmann J. NO-donors, part X: Investigations on the stability of pentaerythrityl tetranitrate (PETN) by HPLC-chemoluminescence-N-detection (CLND) versus UV-detection in HPLC. *J Pharm Biomed Anal* 2006;40:1131–6.
13. Daiber A, Oelze M, Coldewey M, et al. Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythrityl tetranitrate with other organic nitrates. *Mol Pharmacol* 2004;66:1372–82.
14. Koenig A, Lange K, Konter J, et al. Potency and in vitro tolerance of organic nitrates: partially denitrated metabolites contribute to the tolerance-devoid activity of pentaerythrityl tetranitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:68–74.
15. Jurt U, Gori T, Ravandi A, et al. Differential effects of pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evi-

- dence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:854–9.
16. Koenig A, Roegler C, Lange K, et al. NO donors. Part 16: investigations on structure-activity relationships of organic mononitrates reveal 2-nitrooxyethylammoniumnitrate as a high potent vasodilator. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:5881–5.
 17. Fung HL, Chong S, Kowaluk E, Hough K, et al. Mechanisms for the pharmacologic interaction of organic nitrates with thiols. Existence of an extracellular pathway for the reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:524–30.
 18. Chen Z, Zhang J, Stamler JS. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8306–11.
 19. Chen Z, Stamler JS. Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:259–65.
 20. Wenzel P, Hink U, Oelze M, et al. Role of reduced lipoic acid in the redox regulation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH-2) activity: Implications for mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance. *J Biol Chem* 2007;282:792–9.
 21. Needleman P, Hunter FE Jr. Effects of organic nitrates on mitochondrial respiration and swelling: possible correlations with the mechanism of pharmacologic action. *Mol Pharmacol* 1966;2:134–43.
 22. Wenzel P, Hink U, Oelze M, et al. Number of nitrate groups determines reactivity and potency of organic nitrates: a proof of concept study in ALDH-2^{-/-} mice. *Br J Pharmacol* 2007;150:526–33.
 23. Sydow K, Daiber A, Oelze M, et al. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 2004;113:482–9.
 24. Munzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 1995;95:187–94.
 25. Daiber A, Wenzel P, Oelze M, Munzel T. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol* 2008;97:12–20.
 26. Daiber A, Oelze M, Sulyok S, et al. Heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase in mice (Mn-SOD^{+/-}): A novel approach to assess the role of oxidative stress for the development of nitrate tolerance. *Mol Pharmacol* 2005;68:579–88.
 27. Fink B, Bassenge E. Unexpected, tolerance-devoid vasomotor and platelet actions of pentaerythrityl tetranitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:831–6.
 28. Wenzel P, Oelze M, Coldewey M, et al. Heme oxygenase-1: a novel key player in the development of tolerance in response to organic nitrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1729–35.
 29. Gori T, Al-Hesayen A, Jolliffe C, Parker JD. Comparison of the effects of pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin on endothelium-dependent vasorelaxation in male volunteers. *Am J Cardiol* 2003;91:1392–4.
 30. Caramori PR, Adelman AG, Azevedo ER, et al. Therapy with nitroglycerin increases coronary vasoconstriction in response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1969–74.
 31. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: Evidence of a free radical mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1289–95.
 32. Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:83–8.
 33. Gori T, Forconi S. The role of reactive free radicals in ischemic preconditioning – clinical and evolutionary implications. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:19–28.
 34. Leeser MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001;103:2935–41.
 35. Gori T, Daiber A, Di Stolfo G, et al. Nitroglycerine causes mitochondrial reactive oxygen species production: in vitro mechanistic insights. *Can J Cardiol* 2007;23:990–2.
 36. Hausenloy D, Wynne A, Duchon M, Yellon D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation* 2004;109:1714–7.
 37. Thum T, Fraccarollo D, Thum S, et al. Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:748–54.
 38. DiFabio JM, Thomas GR, Zucco L, et al. Nitroglycerin attenuates human endothelial progenitor cell differentiation, function, and survival. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:117–23.
 39. Dragoni S, Gori T, Lisi M, et al. Pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1955–9.
 40. Azevedo ER, Schofield AM, Kelly S, Parker JD. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:505–9.

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention

Eine Einführung in Frage und Antwort

Teil 3 - Wie werden die Ergebnisse zusammengefasst und dargestellt?

Antje Timmer und Gerta Rücker, Freiburg

Wann und warum werden Studienergebnisse zusammengefasst?

Ein wesentliches Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit ist bereits, ob Studien zur Fragestellung vorliegen, wie viele Patienten jeweils eingeschlossen wurden und von welcher Qualität die Studien sind. In guten Übersichtsarbeiten gibt es Informationen zu den einzelnen Studien, beispielsweise in Form einer Tabelle.

Ob die Einzelergebnisse der Studien dann zusammengefasst werden, hängt von einem von der Intention der Verfasser ab, zum anderen müssen auch einige Voraussetzungen erfüllt sein. In der Regel sollten die Studien ausreichend vergleichbar sein, damit eine statistische Zusammenfassung sinnvoll ist. Diese Zusammenfassung („pooling“) erlaubt dann eine genauere Schätzung des Therapieeffekts.

Durch die Zusammenfassung von Ergebnissen aus Einzelstudien erhofft man sich zum Beispiel ein robusteres und genaueres Ergebnis. Ergebnisse kleinerer Einzelstudien streuen und haben relativ weite Konfidenzintervalle, so dass man nicht sicher ist, wo genau das eigentliche Ergebnis liegt. Es können sich sogar anscheinend gegensätzliche Ergebnisse zeigen.

In anderen Fällen sind Untersucher vielleicht eher daran interessiert, die Bandbreite der Wirksamkeit unter verschiedenen Studienbedingungen aufzuzeigen. Dann wäre eine statistische Zusammenfassung nicht notwendig. Eine weitere typische Fragestellung wäre zu untersuchen, von welchen

Variablen die Effektstärke abhängt und wodurch Unterschiede in der Wirksamkeit bedingt sind. Auch dann ist eine Zusammenfassung der Einzelergebnisse nicht unbedingt notwendig oder gewünscht. Es gibt sogar Methodiker, die in solchen Untersuchungen den eigentlichen Wert von Metaanalysen sehen, nicht im Erhalt eines gepoolten Effekts.

Welche verschiedenen Möglichkeiten gibt es, den gepoolten Effekt anzugeben?

In welcher Form ein gepoolter Effekt angegeben wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Entscheidend sollte sicher sein, dass der Effekt möglichst aussagefähig ist für den gegebenen klinischen Zusammenhang. Zum anderen ist er aber auch von der gewählten statistischen Methode abhängig. Und letztendlich ist der Untersucher davon abhängig, welche Art von Ergebnissen ihm aus den Einzelstudien zugänglich ist. Allerdings gibt es häufig die Möglichkeit, ein Ergebnis in eine andere Darstellung umzurechnen. Dafür ist wichtig, dass die Einzelstudien ausreichend detailliert dargestellt sind. Relativ einfach ist beispielsweise die Berechnung auf der Basis von Fallzahlen und Ereigniszahlen je Gruppe für Studien mit dichotomen Endpunkten (ja/nein) und Mittelwerten mit Standardabweichung je Gruppe für Studien mit kontinuierlichen Endpunkten.

Bei Studien mit dichotomen Endpunkten, zum Beispiel Tod oder entzündlicher Schub innerhalb eines bestimmten Zeitraums, bezeichnet

man den beobachteten Anteil der Ereignisse in einer Gruppe als „Risiko“. In klinischen Studien gibt es potenziell unterschiedliche Risiken für die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe. Um nun die Risiken zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen, gibt es mehrere mögliche Maßzahlen.

Das relative Risiko (RR), das Verhältnis der Ereignishäufigkeiten zwischen den beiden Gruppen, ist in klinischen Studien vielleicht am häufigsten zu finden. Bei Überlebenszeitanalysen ist die Zeit bis zum Ereignis die Zielgröße. Hier findet sich statt des RR beispielsweise eine HR (Hazard-Ratio). Sowohl RR als auch HR können gepoolt werden und dann als „pooled RR“ oder „pooled HR“ angegeben werden.

Statt des Risikos betrachtet man in der klinischen Epidemiologie auch häufig so genannte „Odds“. Die zugrunde liegende Überlegung ist dabei, dass man eine Wahrscheinlichkeit als „Risiko“ (z. B. $33\% = 0,33 = 1/3$) oder eben als Odds, als Verhältnis (hier: $1 : 2 = 0,5$) darstellen kann. Zum Vergleich zweier Gruppen zieht man dann statt des relativen Risikos das Verhältnis der Odds, das Odds-Ratio (OR), heran. Beträgt etwa das Risiko in der Interventionsgruppe 33% , in der Kontrollgruppe

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Deutsches Cochrane Zentrum, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg,
E-Mail: timmer@cochrane.de
Dipl.-Math. Gerta Rücker, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg

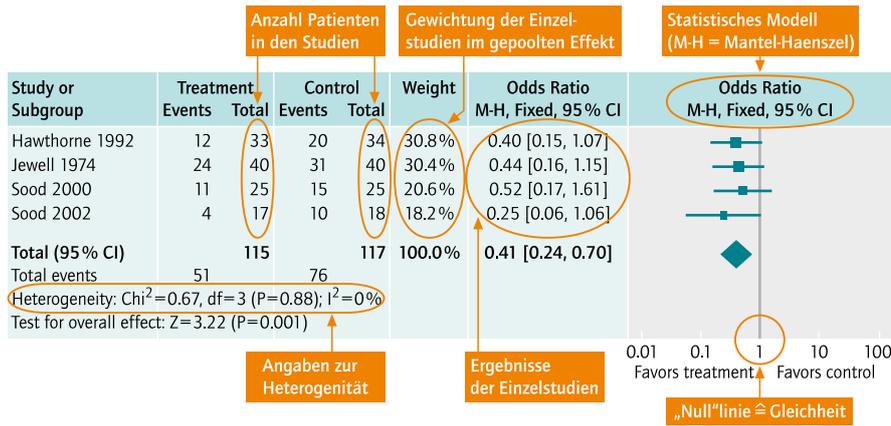


Abb. 1. Beispiel mit vier kleinen Studien, keine Heterogenität, „Fixed-Effect“-Modell (Erläuterung siehe Text); Forest-Plot (Azathioprin zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa [nach 2])

pe 40 %, so ergibt sich ein relatives Risiko von $0,33/0,40 = 0,825$, also 82,5 %. Die Odds sind 1 : 2 bzw. 2 : 3, das Odds-Ratiodemnach $(1 : 2) : (2 : 3) = 3 : 4 = 75 \%$. Ist das Risiko in beiden Gruppen gleich, so gilt $RR = OR = 1$. Auch bei sehr seltenen Ereignissen (Risiko in beiden Gruppen kleiner als 10 %) ergeben sich für Risiko und Odds ähnliche Zahlenwerte und damit auch ähnliche Werte für relatives Risiko und Odds-Ratio. Für häufige Ereignisse gilt dies nicht allgemein, das Odds-Ratio hat dann auch keine klinische Interpretation mehr. Es gibt verschiedene Gründe, dieses Maß dennoch zu verwenden, beispielsweise basieren verschiedene statistische Modelle auf dem Odds-Ratio.

Wird statt dichotomer Ereignisse und Wahrscheinlichkeiten ein kontinuierliches Maß verwendet, wird das Ergebnis meist als (gepoolte) gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) angegeben. Beispiele für solche Ergebnisse sind „Tage im Krankenhaus“ oder „Blutdrucksenkung“. Es ist auch möglich, Ergebnisse unterschiedlicher Skalen zusammenzufassen, beispielsweise wenn verschiedene Instrumente für Lebensqualität oder Schmerzen verwendet wurden. Dazu werden die Ergebnisse zunächst standardisiert, das heißt in eine vergleichbare Skala überführt. Der Effekt nennt sich dann „standardisierte Mittelwertdifferenz“ (SMD). Hier ist es besonders hilfreich, wenn die Autoren dem Leser (Anwender) einen Hinweis geben, ab wann von einem klinisch relevanten Unterschied auszugehen ist, da solche Ergebnisse an intuitiver Begreifbarkeit verlieren.

Was ist mit der Number needed to treat (NNT)?

Die NNT gilt als besonders gut verständlich und nützlich für die klinische Anwendung. So ergab sich im später näher thematisierten Beispiel aus **Abbildung 1** eine NNT von 5 für das gepoolte Odds-Ratio von 0,41. Das heißt im konkreten Beispiel, dass fünf Personen mit Azathioprin behandelt werden müssen, um einen Colitis-ulcerosa-Schub zu verhindern.

In systematischen Übersichtsarbeiten ist die Angabe von NNT nicht Standard. Dies hat unter anderem den Grund, dass die NNT vor allem vom Grundrisiko in einer Patientengruppe abhängt, das heißt, dem Risiko, dass ein Ereignis eintritt, wenn das Medikament nicht gegeben wird (Kontrollereignisrate). Dieses Risiko ist jedoch in den verschiedenen Studien meist unterschiedlich. Es ist also fraglich, wie sinnvoll diese Angabe in einer gepoolten Analyse ist. Im gegebenen Fall wurde die NNT auf der Basis der über die vier eingeschlossenen Studien gemittelten Kontrollereignisrate berechnet. NNT finden sich somit häufig in Diskussion oder Zusammenfassung, jedoch nicht in den detaillierten Ergebnissen oder im Forest-Plot (siehe dort).

Wie werden die Ergebnisse dargestellt? Was ist ein Forest-Plot?

Üblicherweise werden in einer Metaanalyse sowohl die Ergebnisse der Einzelstudien als auch der zusammengefasste Effekt in einem so genannten Forest-Plot dargestellt. Ein Beispiel aus einer eigenen Arbeit ist in **Ab-**

bildung 1 gezeigt [1]. In diesem Fall fanden sich vier Studien zur gleichen Fragestellung, die alle einen positiven Effekt des Medikaments zeigten. Dies ist daran zu erkennen, dass alle Odds-Ratios (markierte Punkte) auf der gleichen Seite der vertikalen Linie liegen. Diese vertikale Linie entspricht einem Odds-Ratio von 1,0, das heißt, der Situation, dass Interventionsgruppe und Vergleichsgruppe das gleiche Risiko für das Zielereignis haben. Welche Seite einem Nutzen für die Interventionsgruppe entspricht, ist idealerweise, aber nicht immer, in einem Forest-Plot mit angegeben. In diesem Fall ist das Zielereignis als Schub, bzw. „failure to maintain remission“ definiert, so dass ein Risiko (Odds-Ratio) kleiner als 1,0 einem Nutzen durch die Intervention entspricht. Diese Seite (links der 1,0-Linie) ist daher mit „favors (active) treatment“ beschrieben. Je nach Definition des Zielereignisses kann dies in anderen Metaanalysen auch anders sein.

Die horizontalen Linien entsprechen den Konfidenzintervallen. Je länger (weiter) sie sind, desto ungenauer ist die Schätzung des Ergebnisses. Im gegebenen Beispiel waren alle Einzelstudien recht klein, damit sind alle Konfidenzintervalle recht weit. Alle überschreiten die 1,0-Linie. Das bedeutet, dass alle Einzelergebnisse auch noch mit Gleichheit vereinbar waren. Es konnte also nicht ausgeschlossen werden, dass die positiven Effekte noch zufällige Abweichungen waren und in Wahrheit eigentlich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand. Erst durch die Zusammenfassung zeigt sich ein ausreichend enge Konfidenzintervall ohne Einschluss der 1,0. Somit konnte gezeigt werden, dass das Medikament wirksam ist. In Cochrane-Reviews wie diesem wird der gepoolte Effekt mit seinem Konfidenzintervall als Raute dargestellt. Andere Software nutzt dagegen für den gepoolten Effekt die gleiche Darstellung wie für die Einzeleffekte (Punkt oder Kästchen mit horizontaler Linie als Konfidenzintervall).

Was hat es mit dem Begriff „Fixed-Effect“-Modell auf sich?

Üblicherweise werden klinische Studien unter der Vorstellung ausgewertet, dass das gefundene Ergebnis

ein wahres Ergebnis (Erwartungswert) schätzt. Würde die gleiche Studie unter gleichen Bedingungen wiederholt, wäre ein ähnliches, aber nicht unbedingt gleiches Ergebnis zu erwarten. Da die Studienergebnisse dem Zufall unterliegen, streuen die Ergebnisse um den Erwartungswert, und zwar umso weiter, je kleiner die Studien sind. Ergebnisse größerer Studien haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, (nahe) beim wahren Wert zu liegen.

Diese Annahme liegt dem „Fixed-Effect“-Modell zugrunde. Bei dieser Analyse wird davon ausgegangen, dass alle eingeschlossenen Studien der gleichen Grundgesamtheit von Studien entstammen. Ihre Ergebnisse unterscheiden sich nur aufgrund zufälliger Abweichung, und zwar umso mehr, je kleiner sie sind. Der Größe der Studie wird durch eine Gewichtung Rechnung getragen – je größer eine Studie ist, und je genauer sie den wahren Effekt schätzt, desto stärker wird sie in der Metaanalyse berücksichtigt. In einigen Forest-Plots wird automatisch mitaufgeführt, wie viel die jeweilige Studie zum gepoolten Ergebnis beigetragen hat. In **Abbildung 1** haben beispielsweise die beiden etwas größeren Studien (Hawthorne und Jewell) jeweils zu etwa 30 %, die kleinste Studie (Sood 2002) dagegen nur zu 18 % beigetragen.

Für die Anwendung eines „Fixed-Effect“-Modell gibt es verschiedene Methoden. Zum Beispiel kann als Gewichtungsfaktor der Kehrwert der Varianz einer Studie verwendet werden. Die darauf beruhende „Inverse-Variance“-Methode ist für jede Art von Zielkriterium anwendbar. Andere bekannte Methoden sind nur für dichotome (ja/nein) Ergebnisse vorhanden, wie etwa die „Fixed-Effect“-Variante der Mantel-Haenszel-Methode. Häufig sieht man auch eine „Methode nach Peto“ erwähnt. Diese ist nur auf die Zusammenfassung von Odds-Ratios anwendbar, sie kann keine relativen Risiken oder absoluten Differenzen berechnen. Es gibt also kleinere Unterschiede zwischen den verschiedenen Methoden der „Fixed-Effect“-Modelle, beispielsweise mit welchen Arten von Zielkriterien sie umgehen können, oder auch, wie mit kleinen Zahlen umgegangen wird – wenn zum Beispiel in einer Gruppe das Zielereignis gar nicht

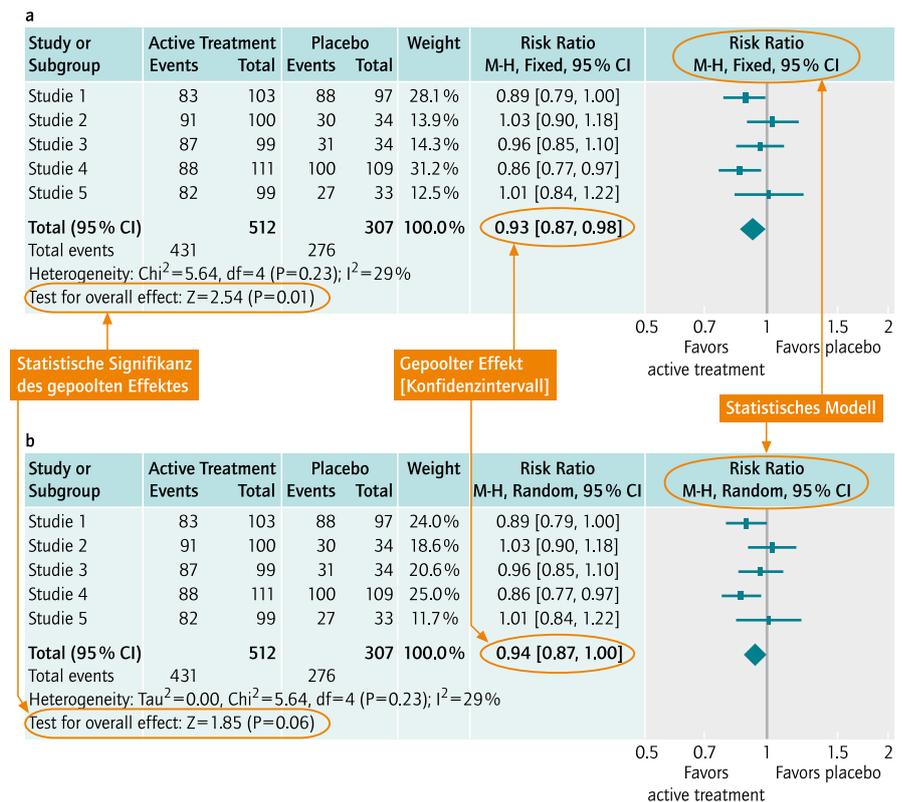


Abb. 2. Fiktives Beispiel mit fünf Studien, Hinweise auf Heterogenität „Fixed-Effect“-Modell (oben), „Random-Effects“-Modell (unten)

eintritt. Letztendlich sind alle diese Methoden akzeptierter Standard. Allen „Fixed-Effect“-Modellen gemeinsam ist das Problem, dass sie irreführend enge Konfidenzintervalle erzeugen, wenn die Studien nicht ausreichend ähnlich sind, da sie eine Variabilität zwischen Studien über Zufall hinaus nicht berücksichtigen. Sie sind also nur gültig, wenn die Annahme stimmt, dass Abweichungen nur auf Zufall beruhen. Gibt es größere Unterschiede zwischen den Studien, müssen andere Modelle gewählt werden.

Wie wird beurteilt, ob die Studien ausreichend ähnlich sind, um eine Zusammenfassung mittels „Fixed-Effect“-Modell zu rechtfertigen?

Einen ersten, qualitativen Anhalt für die Vergleichbarkeit der Studien über klinisch-inhaltliche Überlegungen hinaus bietet sich beim Betrachten des Forest-Plots – wie weit liegen die Effekte der Einzelstudien auseinander, wie viel überschneiden sich jeweils die Konfidenzintervalle?

Es gibt zudem statistische Methoden, die die Heterogenität der Studien untersuchen. Die Heterogenität wird modelliert durch die so genannte He-

terogenitätsvarianz tau², die meist nach der Methode von DerSimonian und Laird geschätzt wird [2]. Darüber hinaus existieren statistische Tests auf die Nullhypothese „es gibt keine Heterogenität“ = „die Studien entstammen der gleichen Grundgesamtheit“, zum Beispiel Cochran’s Q-Test, bei dem ein p-Wert angegeben wird [1]. „p < 0,10“ entspräche dabei zum Beispiel einem Hinweis auf Heterogenität, wenn man ein Signifikanzniveau von 0,10 annimmt. Bei einem großen p-Wert (z. B. > 0,10) wird eine Vergleichbarkeit der Studien angenommen (die Nullhypothese kann nicht verworfen werden). Allerdings sind diese Signifikanztests nicht sehr sensitiv. Ihre Aussagefähigkeit ist beispielsweise von der Anzahl der gefundenen Studien abhängig. Die Heterogenitätsstatistik I² wird aus Q berechnet, hat aber den Vorteil, dass sie nicht von der Anzahl der Studien abhängt. Allerdings ist auch I² nicht unabhängig von der Präzision bzw. Größe der Studien. Ein I² ≠ 0 % entspricht einem Hinweis auf Heterogenität. Teils finden sich dazu noch Grenzwerte berichtet, wie etwa I² > 50 % („beträchtliche Heterogenität“), diese sind allerdings willkürlich festgelegt und nicht

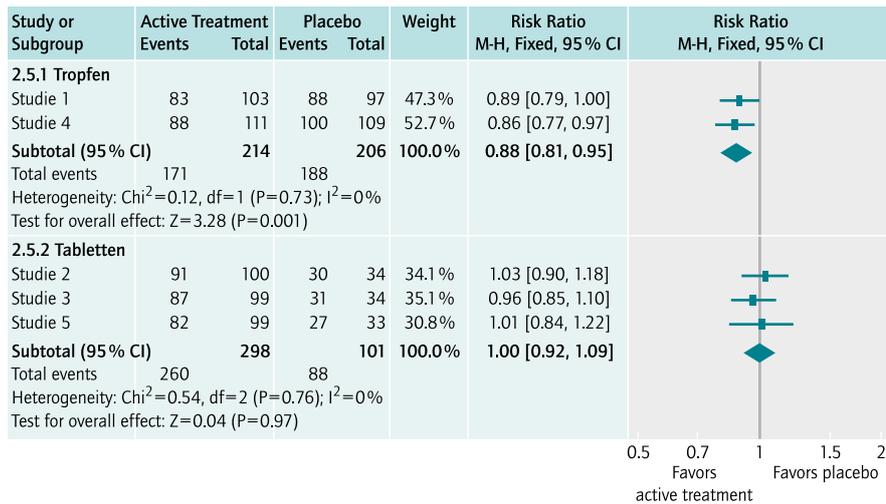


Abb. 3. Fiktives Beispiel: Subgruppenanalyse, Trennung nach Darreichungsform

allgemein verbindlich. Für den näher Interessierten gibt es gute Arbeiten, die die verschiedenen Herangehensweisen und ihre Vor- und Nachteile vergleichend darstellen [2]. Zusammenfassend kann man wohl sagen, dass es im Moment keinen idealen Test und kein ideales Maß gibt. Man sollte sich weiterhin immer auch selbst ein Bild davon machen, wie weit die Einzelergebnisse auseinanderklaffen und ob dies jeweils einem klinisch relevanten Unterschied entspricht.

Im dargestellten Beispiel konnte keine Heterogenität nachgewiesen werden (I² = 0 %, p = 0,88). Obwohl die Einzelstudien sehr unterschiedliche Designs hatten, waren Unterschiede über den Zufall hinaus statistisch nicht nachweisbar. Demgegenüber gab es in einem weiteren, weitgehend fiktiven Beispiel (Abb. 2) einen Hinweis auf Heterogenität – zwar war p nicht kleiner 0,10, doch zeigte sich ein I² ungleich 0 (I² = 29 %, p = 0,23).

Was hat es mit dem „Random-Effects“-Modell auf sich?

Ergibt sich statistisch der Hinweis auf Heterogenität, ist ein „Fixed-Effect“-Modell nicht gültig: Es überschätzt die Genauigkeit des gepoolten Effekts. Praktisch gesehen wird das Konfidenzintervall zu eng angegeben. Konsequenz kann auch sein, dass der Therapieeffekt statistisch signifikant erscheint, was unter Berücksichtigung der Studienunterschiede nicht aufrechtzuerhalten wäre.

„Random-Effects“-Modelle berücksichtigen dagegen die Variabilität zwischen Studien, sie setzen keine Homogenität

voraus. Auch hier gibt es wiederum unterschiedliche Modelle. Ein Standard-Verfahren wäre beispielsweise die Methode nach DerSimonian und Laird, es gibt jedoch noch weitere Methoden [3, 4]. Sie unterscheiden sich unter anderem dadurch, auf wie viel Ebenen Variabilität angenommen wird.

Grundsätzlich gilt, dass die Ergebnisse zwischen allen Modellen vergleichbar sind, wenn keine Heterogenität vorliegt. So betragen gepoolter Effekt und Konfidenzintervall für das Beispiel in **Abbildung 1** nach dem „Random-Effects“-Modell 0,41 (0,24; 0,71), das Ergebnis beim „Fixed-Effect“-Modell lag bei 0,41 (0,24; 0,70). Diese Ergebnisse sind praktisch gleich.

Liegt Heterogenität vor, führt die Anwendung eines „Random-Effects“-Modells zu einer Verbreiterung des Konfidenzintervalls. Dies ist in **Abbildung 2** dargestellt. Oben findet sich das „Fixed-Effect“-Modell, nach dem sich ein statistisch signifikanter Effekt für das untersuchte Medikament ergibt. Darunter sind die gleichen Studien nach einem „Random-Effects“-Modell zusammengefasst. Das Konfidenzintervall ist etwas breiter geworden (0,89 bis 1,00 statt 0,89 bis 0,98). Eine statistische Signifikanz ist nicht mehr nachweisbar. Es ergibt sich hier somit, obwohl die Heterogenität nicht sehr ausgeprägt ist (I² = 29 %) und im Cochrane-Q-Test nicht nachweisbar war (p > 0,10), ein substanzieller Unterschied, zumindest wenn der statistischen Signifikanz eine Bedeutung zugemessen wird.

„Random-Effects“-Modelle führen also in der Regel zu einer vorsichtigeren, konservativeren Schätzung. Es gibt

auch einige Nachteile dieser Methode. So kann es zu einer relativen Überbewertung von kleineren Studien kommen, da die Gewichtung nach Größe bzw. Präzision, wie sie im „Fixed-Effect“-Modell erfolgt, unterminiert wird. Das ist insbesondere dann problematisch, wenn man davon ausgeht, dass die kleineren Studien, abgesehen von ihrer größeren Ungenauigkeit, ein höheres Risiko für Verzerrungen haben. Ein Beispiel wäre eine insuffiziente Randomisierung bei zu kleiner Fallzahl. Auch ist gelegentlich (oder auch regelhaft) zu hinterfragen, wie sinnvoll es ist, Studien, die offensichtlich unterschiedliche Dinge untersucht haben, zusammenzufassen.

Wie kann man sonst noch mit Heterogenität umgehen?

Es ist umstritten, inwieweit eine Zusammenfassung der Ergebnisse trotz Heterogenität sinnvoll ist. Viele Untersucher messen der Heterogenität, zumal wenn sie wie in dem gegebenen Beispiel relativ mäßig ist, wenig Bedeutung bei. Doch auch wenn es für diese Situation statistische Methoden gibt, sollte man sich von seinem klinischen Verständnis leiten lassen. Die Ergebnisse sollen schließlich noch interpretierbar und damit anwendbar bleiben. Bevor man mittels statistischer Verfahren Unterschiede zwischen Studien „ausgleicht“, sollte daher versucht werden, die Ursache der Heterogenität festzustellen. Typische Faktoren wären die Zusammensetzung der Studiengruppe (z. B. Grad der Komorbidität, Spektrum der Schweregrade der Erkrankung), die Dosierung der Intervention oder die Art der Vergleichsmedikation. Es gibt Autoren, die den eigentlichen Wert von Metaanalysen in genau dieser Möglichkeit der Untersuchung von Ursachen der Heterogenität sehen.

Eine mögliche Analysenmethode ist die Metaregression. Hierbei versucht man, in einem Regressionsmodell die Abhängigkeit des Therapieeffekts von den genannten Einflussfaktoren auf Studienebene zu modellieren. Allerdings muss man sich vor „Overfitting“ hüten, einem Effekt, der spätestens dann eintritt, wenn man mehr Einflussvariablen untersucht als man überhaupt Studien hat [5].

Im fiktiven Beispiel aus **Abbildung 3** ergab sich der Verdacht, dass möglicherweise

cherweise die Art der Zubereitung von Bedeutung für die Wirksamkeit war. So war in 2 der 5 Studien eine Tropfenform verwendet worden, in den anderen drei eine Tablettenform, aus der möglicherweise zu wenig Wirkstoff freigesetzt wurde. Poolt man nun statt aller fünf Studien nur jeweils die Studien, die die gleiche Präparation verwenden, erhält man in diesem Fall zwei unterschiedliche Ergebnisse, die jeweils auf homogenen Studiengruppen beruhen. In diesem Fall wirkt das Medikament in der Tropfenform, in der Tablettenform dagegen nicht. Diese Subgruppenanalyse kam also zu hilfreicherer Ergebnissen als das Gesamt-Pooling.

Für Subgruppenanalysen in systematischen Übersichtsarbeiten gilt übrigens das Gleiche wie für Subgruppenanalysen in anderen Studien – sie sollten a priori geplant sein. Idealerweise gibt es für die systematische

Übersichtsarbeit ein Protokoll, in dem bereits aufgeführt wurde, für welche Faktoren Subgruppenanalysen durchgeführt werden sollen.

Und was ist mit Nebenwirkungen?

Nebenwirkungen werden im Grunde genauso behandelt wie erwünschte Effekte. Das heißt, es sollte von einer systematischen Übersichtsarbeit erwartet werden, dass auch für die wichtigsten Nebenwirkungen, oder eine Zusammenfassung davon, ein Forest-Plot und ein gepooltes Ergebnis dargestellt wird. Das Pooling von mehreren Studien bietet eine bessere Basis für die Erfassung meist seltener Nebenwirkungen, als Einzelstudien dies in der Regel leisten können. Allerdings reichen auch systematische Übersichtsarbeiten, insbesondere auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien meist nicht aus, hier zu einer abschließenden Bewertung zu kommen,

da oft weder die erforderliche Fallzahl noch die erforderliche Beobachtungsdauer gegeben sind.

Wie geht es weiter?

In den nächsten Folgen der Miniserie werden wir die Cochrane Collaboration und die Cochrane Library vorstellen.

Literatur

1. Timmer A, McDonald J, Macdonald J. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000478.
2. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
3. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med* 1989;8:141–51.
4. Sutton AJ, Higgins JP. Recent developments in meta-analysis. *Stat Med* 2008;27:625–50.
5. Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med* 2004;23:1663–82.

Klinische Studie

Koronarinterventionen

Stent, beschichteter Stent oder Bypass?

Bei einem Vergleich der Behandlungsergebnisse 1,5 Jahre nach einer Bypass-Operation oder nach Implantation eines beschichteten Stents schnitt die Bypass-Operation besser ab. So das Ergebnis einer Analyse der Daten von 50 000 Patienten aus New Yorker Registern.

Im Vergleich zu unbeschichteten Stents waren die beschichteten Stents in der Vergangenheit als möglicherweise risikobehafteter in die Diskussion geraten. Auch dazu liegt eine neue Analyse vor, die wiederum Vorteile für die beschichteten Stents aufzeigt.

Beschichtete Stents wurden von der FDA im Jahr 2003 zugelassen und werden seither breit eingesetzt. Die in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien untersuchten Patienten erfüllten allerdings strenge Einschlusskriterien und entsprechen nicht den Patienten, die in der Praxis eine Koronarintervention benötigen. Der Einsatz der Arzneimittel-beschichteten Stents ist daher teilweise als Off-Label-Use einzustufen. Da derzeit nicht zu erwarten ist, dass randomisierte klinische Studien mit solch breiten Patientengruppen durchgeführt werden, bleibt nur die Analyse von Patientenregistern, um weitere Erkenntnisse zu erlangen. Nun liegen zwei solcher Analysen zum Einsatz beschichteter Stents vor.

Beschichtete Stents versus Bypass bei Mehrgefäßerkrankung

Hintergrund

Bisher gibt es zwar vergleichende Untersuchungen zwischen Bypass-Operation und Implantation unbeschichteter Stents, Daten aus Studien, in denen speziell beschichtete Stents mit der Bypass-Operation verglichen wurden, gab es bisher nicht.

Methode

Analysiert wurden die Daten von 50 000 Patienten, die zwischen Oktober 2003 und Dezember 2004 in New Yorker Kliniken aufgrund einer koronaren Herzkrankheit, bei der zwei oder mehr Gefäße verengt waren, be-

handelt wurden. Die Daten stammen aus dem „Cardiac Surgery Reporting System (SCRS)“ für die Bypass-Operationen und dem „Percutaneous Coronary Intervention Reporting System (PCIRS)“ für die Stent-Implantationen. Verglichen wurde ausschließlich mit Arzneimittel-beschichteten Stents.

Ergebnisse

18 Monate nach der Intervention ergaben sich signifikant bessere Überlebensraten für die Bypass-Operation im

Vergleich zur Stent-Implantation. Bei Patienten, bei denen mindestens drei Gefäße betroffen waren, lebten nach 1,5 Jahren noch 94,0 % nach Bypass-Operation und 92,7 % nach Stent-Implantation ($p=0,03$). Auch wenn nur zwei Gefäße verengt waren, ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil nach 1,5 Jahren zugunsten der Bypass-Operation (96,0 % vs. 94,6 %; $p=0,003$). Auch erneute Herzinfarkte waren bei den Patienten, die einen Bypass erhalten hatten, seltener (Abb. 1).

Fazit

Bei Patienten, bei denen mehrere Koronargefäße verengt sind, liefert die Bypass-Operation langfristig die besseren Behandlungsergebnisse. Voreilige Schlüsse sollte man dennoch nicht aus der Studie ziehen, ein gewisser Bias könnte dadurch bedingt sein, dass sich Ärzte bei multimorbiden Patienten eher für die weniger invasive Variante der perkutanen Koronarintervention entschieden haben.

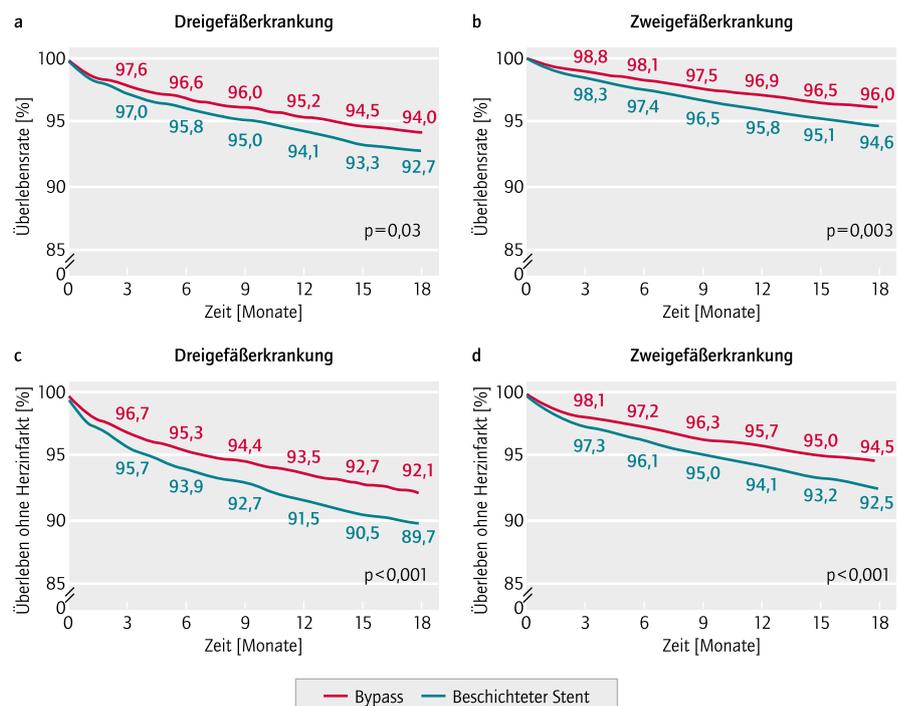


Abb. 1. Überlebensraten und Überlebensraten ohne Myokardinfarkt nach Bypass-Operation oder Implantation eines beschichteten Stents bei Patienten mit Zwei- oder Dreifäßerkrankung

Beschichtete versus unbeschichtete Stents

Hintergrund

Zugelassen wurden die Arzneimittelbeschichteten Stents beruhend auf randomisierten kontrollierten Studien, die im Vergleich zu gewöhnlichen Stents eine verringerte Restenoserate gezeigt hatten. Die in diesen Studien untersuchten Patienten waren aber eine hoch selektierte Patientengruppe. Aufgrund der positiven Ergebnisse aus später folgenden kleineren Studien und den wachsenden Erfahrungen mit beschichteten Stents in der Praxis wurden und werden beschichtete Stents über das strikte Zulassungsgebiet hinaus, also „off-label“, eingesetzt. Die Sicherheit dieses „Off-Label-Einsatzes“ beschichteter Stents wurde in der letzten Zeit in einigen Publikationen in Frage gestellt [Arzneimitteltherapie 2007;25:343–8].

Ziel

Nun sollte untersucht werden, ob sich die klinischen Endpunkte mit beschichteten und unbeschichteten Stents beim Off-Label-Use und beim Einsatz gemäß Zulassung unterscheiden.

Methode

Dazu wurden die Daten von 6551 Patienten aus dem Register des „National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry“ analysiert. Etwa die

Hälfte der Einsätze der beschichteten als auch der unbeschichteten Stents wurde als „off-label“ qualifiziert (48,7 % bzw. 54,7 %) (Tab. 1).

Ergebnisse

Ein Jahr nach dem jeweiligen Eingriff zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate oder der Häufigkeit von Herzinfarkten zwischen der Gruppe mit beschichteten und der Gruppe mit unbeschichteten Stents. Erneute Revaskularisierungsmaßnahmen waren allerdings bei den unbeschichteten Stents häufiger notwendig.

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist, dass die Kardiologen sich bevorzugt bei Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen für einen beschichteten Stent entschieden, zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie, früherer perkutaner Koronarintervention, Mehrgefäßerkrankung oder größeren Stenosen.

Fazit

Der Erstautor der Studie wertet die Ergebnisse als Argument zugunsten des Off-Label-Use beschichteter Stents, mit der Begründung, dass die Ergebnisse nicht schlechter waren als mit gewöhnlichen Stents, die Patienten aber höhere Risiken aufwiesen.

Tab. 1. Kriterien für Off-Label-Use in der Studie von Marroquin et al.

Restenose
Stenose in Bypass-Gefäßen
Zurückbleibende ausgeprägte koronare Herzkrankung
Ostiale gelegene oder gegabelte Stenosen
Vollständig verschlossene Gefäße
Durchmesser der Koronarie weniger als 2,5 mm oder mehr als 3,75 mm
Länge der Verengung mehr als 30 mm

Chirurgen und Kardiologen müssen individuell abwägen

Leider ist die Datenlage insgesamt widersprüchlich, so dass die Entscheidung, in welchem Fall ein Bypass, Stent oder beschichteter Stent zum Einsatz kommen soll, vom Herzchirurgen und Kardiologen unter Abwägung aller Risiken individuell bei jedem Patienten getroffen werden muss.

Quellen

- Hannan EL, et al. Drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *New Engl J Med* 2008;358:331–41.
 Marroquin OC, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008;358:342–52.

Bettina Martini,
Legau

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Fortgeschrittenes Lungenkarzinom

Cetuximab plus Platin-basierte Chemotherapie verbessert Überleben

Der EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) verbesserte zusätzlich zur Standardtherapie gegeben das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), wie die Ergebnisse der FLEX-Studie (First-line in lung cancer with erbitux) belegen. Die Ergebnisse der FLEX-Studie wurden im Rahmen der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago im Juni 2008 vorgestellt.

Hintergrund

Zur Standardbehandlung des Lungenkrebses werden verschiedene Platin-basierte Chemotherapien eingesetzt. Trotz zahlreicher Versuche ist es in den letzten Jahren nicht gelungen, einen deutlichen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung zu erreichen. In der FLEX-Studie wurde nun untersucht, wie sich die zusätzliche Gabe des EGFR-Hemmers Cetuximab auf das Überleben der Patienten auswirkt.

Design

In der multizentrischen Studie erhielten 1 125 Patienten mit NSCLC im Stadium III und IV randomisiert folgende Therapie

- Maximal sechs Zyklen Chemotherapie aus Cisplatin (80 mg/m² Tag 1) und Vinorelbin (25 mg/m² Tag 1 und 8) alle drei Wochen (n = 568)
- Chemotherapie plus Cetuximab (initial 400 mg/m², dann wöchentlich 250 mg/m² Körperoberfläche, n = 557)

Die Patienten der Cetuximab-Gruppe wurden nach dem Ende der Chemotherapie bis zur Progression oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen weiter mit dem EGFR-

Hemmer behandelt. Alle Patienten hatten EGFR-exprimierende Tumoren. Etwa 20% der Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 2 und damit eine schlechte Prognose. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten zum Beispiel das Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und die Verträglichkeit.

Ergebnisse

Die Daten wurden nach 868 Ereignissen analysiert. Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar. Das Gesamtüberleben war mit 11,3 Monaten in der Cetuximab-Gruppe signifikant länger als mit 10,1 Monaten in der Vergleichsgruppe (p = 0,0441). Die Ansprechrate war in der Cetuximab-Gruppe mit 36,3 vs. 29,2% ebenfalls höher. Die bessere Wirkung von Cetuximab konnte bei allen histologischen NSCLC-Formen wie Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden (Tab. 1). Mit anderen gezielten Therapien konnte bislang nur eine Wirkung bei einzelnen histologischen Subtypen gezeigt werden. Bei weißen

Patienten wirkte Cetuximab besser als bei Asiaten, die a priori eine bessere Prognose hatten.

Häufigste durch Cetuximab ausgelöste Nebenwirkung war, wie erwartet, ein Akne-ähnlicher Hautausschlag, der jedoch durch eine entsprechende Therapie kontrolliert werden konnte. Andere Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie oder Durchfall traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Fazit

Mit der FLEX-Studie konnte damit zum ersten Mal belegt werden, dass eine gegen EGFR gerichtete Strategie bei Patienten mit NSCLC in der Erstlinientherapie das Überleben – wenn auch geringfügig – verlängert.

Kommentar

Diskutant Thomas Lynch von der Harvard Medical School in Boston, kommentierte die FLEX-Studie in der Plenarsitzung beim ASCO 2008:

- Die Rate von fiebrigen Neutropenien war in beiden Armen relativ hoch, im Cetuximab-Arm lag sie bei 22%, was zur Vorsicht mahnt.
- Die unterschiedlichen Wirkungen bei Weißen und Asiaten unterstreichen die Bedeutung von pharmakogenetischen Untersuchungen.
- Warum sich das Gesamtüberleben, nicht jedoch das progressionsfreie Überleben verbessert, könnte damit erklärt werden, dass durch häufige Kontrollen die Patienten besser betreut waren, aber auch eine Progression rascher erkannt wurde.
- Cetuximab sollte nur bei den Patienten eingesetzt werden, bei denen EGFR-exprimierende Tumoren nachgewiesen sind.

Quellen

Pirker R, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbin (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. 44th ASCO 2008, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2008.
 Lynch TJ, Discussant. 44th ASCO 2008, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2008.

Tab. 1. Wirkungen von Cetuximab plus Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Vinorelbin (C/V) auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit NSCLC [nach Pirker]

	Medianes Überleben Cetuximab plus C/V [Monate]	Medianes Überleben C/V [Monate]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Alle Patienten (n = 1 125)	11,3	10,1	0,871 (0,762–0,996)	0,0441
Weißer (n = 945)	10,5	9,1	0,800 (0,692–0,924)	0,0025
Adenomkarzinom (n = 412)	12,0	10,2	0,809 (0,644–1,016)	0,0673
Plattenepithelkarzinom (n = 347)	10,2	8,9	0,794 (0,626–1,007)	0,0567
Asiaten (n = 121)	17,6	20,4	1,179 (0,730–1,905)	0,4992

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Nierenzellkarzinom

Everolimus verlängert progressionsfreies Überleben

Der mTor-Hemmer Everolimus (RAD001) verlängerte im Vergleich zu optimaler supportiver Therapie (BSC) das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die auf eine Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern nicht mehr ansprachen. Dies ergab die RECORD-1-Studie (Renal cell cancer treatment with oral RAD001 given daily), deren Ergebnisse bei der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago am 31. Mai 2008 vorgestellt wurden.

Die RECORD-1-Studie ist die bislang größte klinische Phase-III-Studie, in der die Wirkung eines oralen mTOR-Hemmers auf das metastasierte Nierenzellkarzinom untersucht wurde.

Design

In die doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie wurden zwischen September 2006 und Oktober 2007 410 Patienten mit Nierenzellkarzinom aufgenommen, deren Erkrankung sich trotz einer Therapie mit Sorafenib oder/und Sunitinib verschlechtert hatte. Alle Patienten erhielten eine optimierte Supportivtherapie. Sie wurden im Verhältnis 2:1 wie folgt randomisiert behandelt:

- Arm 1: Everolimus 10 mg/Tag
- Arm 2: Plazebo

Die Therapie wurde bis zur Progression des Tumors fortgeführt. Bei Progres-

sion bestand die Möglichkeit, nach der Entblindung die Patienten der Plazebo-Gruppe auf eine offene Everolimus-Therapie umzustellen.

Primärer Endpunkt der RECORD-1-Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit zwischen Randomisierung und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben, Ansprechrate, Lebensqualität und Sicherheit. Im Verlauf der Studie waren zwei Zwischenanalysen vorgesehen, nach der zweiten Analyse am 15. Oktober 2007 wurde die Studie wegen deutlicher Überlegenheit von Everolimus gestoppt.

Ergebnisse

Die beiden Gruppen waren in den demographischen Parametern gut vergleichbar. Etwa 75% der Patienten

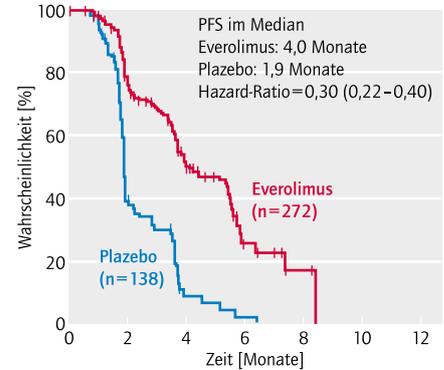


Abb. 1. RECORD-1-Studie: Progressionsfreies Überleben (PFS) von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Behandlung mit Everolimus (n = 272) oder Plazebo (n = 138) [nach Motzer]

hatten zuvor eine Monotherapie mit Sunitinib oder Sorafenib erhalten, 25% waren mit beiden Tyrosinkinase-Hemmern behandelt worden. Die Therapie dauerte im Median in der Everolimus-Gruppe 95, in der Plazebo-Gruppe 57 Tage.

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, wurde durch Everolimus signifikant von 1,9 auf 4,0 Monate verlängert (Abb. 1). Das relative Risiko für eine Progression wurde durch den mTOR-Hemmer um 70% gesenkt (Hazard-Ratio 0,30; 0,22–0,40; $p < 0,0001$). Der Effekt war in allen Subgruppen nachzuweisen.

Im Gesamtüberleben, in der Ansprechrate und in der Lebensqualität gab es zwischen der Everolimus- und der Plazebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten der Everolimus-Gruppe waren Stomatitis (40%), Schwächegefühl (37%) und Hautausschlag (25%). Grad-3/4-Nebenwirkungen waren selten.

Fazit

Everolimus ist die bislang einzige Substanz, für die damit ein klinischer Nutzen für die Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom, die bereits zuvor mit Tyrosinkinase-Hemmern behan-

Tab. 1. In Phase-III-Studien bestätigte Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom [nach Motzer]

		Phase III
Unbehandelte Patienten	Geringes oder mäßig hohes Risiko	Sunitinib Bevacizumab + Interferon alfa
	Hohes Risiko	Temsirolimus Sunitinib
Vorbehandelte Patienten	Vorher Zytokin	Sorafenib
	Vorher VEGF-Tyrosinkinase-Hemmer	Everolimus
	Vorher m-TOR-Hemmer	?

delt worden waren, nachgewiesen werden konnte.

Mit den Ergebnissen der RECORD-1-Studie bestehen nun für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms die in Tabelle 1 in Phase-III-

Studien bestätigten Therapiemöglichkeiten.

Quelle

Motzer R, et al. RAD001 (Everolimus) plus best supportive care (BSC) vs BSC plus placebo in pa-

tients with metastatic renal cell carcinoma (RCC), after progression on VEGFr-TKI therapy. 44. ASCO 2008, Chicago, 31. Mai 2008.

sh

Therapiehinweise

Polyneuritis

Intravenöse Immunglobuline sind wirksam

Eine große Placebo-kontrollierte Studie mit 117 Patienten mit einer chronischen inflammatorischen Erkrankung peripherer Nerven zeigt, dass intravenöse hoch dosierte Immunglobuline bei dieser Krankheit wirksam sind.

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine entweder langsam progrediente oder rezidivierend wiederkehrende Erkrankung mit einer Prävalenz von 2 bis 7 Betroffenen pro 100 000 Einwohner. Pathophysiologisch handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Die Symptome sprechen relativ gut auf Glucocorticoide an, wobei diese aber wegen ihrer Nebenwirkungen nicht über längere Zeit gegeben werden können.

Bisher gab es drei kleine randomisierte Studien, in denen gezeigt wurde, dass intravenöse Immunglobuline in hoher Dosis auch wirksam sind. Diese Studien reichten bisher nicht aus, um regelmäßig eine Übernahme der Behandlungskosten durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zu erreichen.

Studienziel und -design

Eine internationale Studiengruppe führte daher eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Studie mit 117 Patienten mit CIDP durch. In der initialen Studienperiode erhielten die Patienten entweder Placebo oder intravenöse Immunglobuline mit initial 2 g/kg und einer Erhaltungsdosis von 1 g/kg alle 3 Wochen über 24 Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt Albumin. Patienten, bei denen es nach 24 Wochen zu keiner Besserung kam, wurden dann mit der jeweils anderen

Therapie behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen auf einer speziellen klinischen Skala, die die Behinderung von Patienten mit entzündlichen Neuropathien misst, eine Verbesserung von mindestens einem Punktwert erreichten.

Studienergebnis

In der ersten Behandlungsperiode von 24 Wochen zeigten 32 von 59 Patienten (54 %), die mit Immunglobulinen behandelt wurden, eine signifikante Besserung. Unter Placebo zeigten 12 von 58 Patienten (21 %) eine Verbesserung. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,0002$). Bei den Patienten, die zuerst Placebo erhalten hatten und anschließend Immunglobuline erhielten, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Besserung.

Patienten, die nach der randomisierten doppelblinden Behandlung offen mit Immunglobulinen weiterbehandelt wurden, hatten ein längeres Zeitintervall, bis ein erneuter Krankheitsschub auftrat als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden ($p = 0,011$).

0,8 % der Patienten, die Immunglobuline erhielten, zeigten schwerwiegende Nebenwirkungen, 1,9 % bei Gabe von Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Immunglobulinen waren Kopfschmerzen, Fieber und Hypertonie.

Kommentar

Die CIDP ist eine schwerwiegende neurologische Erkrankung, die unbehandelt zu bleibenden schweren neurologischen Ausfällen, insbesondere Paresen, führt. Die bisher eingesetzte Standardtherapie mit Glucocorticoiden ist zwar wirksam, führt aber langfristig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Aus kleineren Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien war bereits bekannt, dass hoch dosierte intravenöse Immunglobuline bei der CIDP wirksam sind und ein deutlich besseres Nebenwirkungsspektrum haben als Glucocorticoide. Die hier präsentierte große Studie belegt eindeutig, dass Immunglobuline bei der CIDP wirksam sind. Dies galt nicht nur in der eigentlichen Studienperiode von 6 Monaten, sondern auch für die Patienten, die initial in der Placebo-Gruppe waren und später mit Immunglobulinen behandelt wurden. Die hier beobachteten klinischen Effekte sind signifikant und auch klinisch bedeutsam. Es bleibt zu hoffen, dass nach dieser Studie und dem entsprechenden wissenschaftlichen Beweis in Zukunft Patienten mit CIDP zu Lasten gesetzlicher Krankenkassen mit hoch dosierten Immunglobulinen behandelt werden können.

Quelle

Hughes RA, et al. Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–44.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Echinocandine

Caspofungin bei Kindern

Das Antimykotikum Caspofungin (Cancidas®) zeigte in verschiedenen Untersuchungen bei invasiven Pilzinfektionen bei Kindern ohne und mit Neutropenie eine gute Wirkung und Verträglichkeit. Neue Daten wurden bei einem von MSD SHARP & DOHME veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen des 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) vom 19. bis 22. April in Barcelona vorgestellt und diskutiert.

Zwischen 10 und 40% der Kinder mit Hochrisiko-Leukämien, Leukämie-Rückfall oder nach allogener Stammzelltransplantation erkranken an invasiven Pilzinfektionen. Bei Kindern mit soliden Tumoren sind sie selten. Invasive Pilzinfektionen gehen mit hoher Sterblichkeit (bis zu 90%) einher. Caspofungin ist bislang für Erwachsene ab 18 Jahren zugelassen. Verschiedene Studienergebnisse mit Kindern zeigen, dass die Substanz gut verträglich ist. Bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren war die Clearance im Vergleich zu Erwachsenen beschleunigt, bei älteren Kindern war sie ähnlich wie bei Erwachsenen. Aus den pharmakokinetischen Daten leitete sich folgende

Dosisempfehlung ab: Initial 70 mg/m² Körperoberfläche, dann 50 mg/m² Körperoberfläche täglich bis zu einem Maximum von 70 mg/Tag.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 3 Monaten entsprachen 25 mg/m² sowohl der Dosierung bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren (50-mg/m²-Dosierung nach 70 mg/m² am 1. Tag) und der bei Erwachsenen (50 mg/Tag mit oder ohne Initialdosis von 70 mg am 1. Tag); diese Dosis wurde gut vertragen.

Eine retrospektive, multizentrische Studie mit 64 immunkompromitierten Patienten unter 18 Jahren, die empirisch oder wegen wahrscheinlicher oder bewiesener invasiver Pilz-

infektion mit Caspofungin behandelt worden waren, zeigte ein gutes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit der Therapie. In einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Studie wurden Kinder (2–17 Jahre) mit febriler Neutropenie mit Caspofungin (n=56) oder liposomalem Amphotericin B (n=26) behandelt. Die Therapie dauerte im Median 9 Tage. Die Ansprechrate bei der MITT-Analyse betrug in der Caspofungin-Gruppe 41%, in der Amphotericin-B-Gruppe 28,5% (modified Intention-to-treat-Gruppe: > 1 Tag Therapie).

Caspofungin ist nach diesen Daten bei Kindern vergleichbar gut wirksam und verträglich wie bei Erwachsenen.

Quellen

- T. Lehrnbecher, Frankfurt. Symposium „Successful strategies to manage invasive fungal infections: targeting the right patients with early appropriate therapy“, veranstaltet von MSD SHARP & DOHME im Rahmen des 18. ECCMID, Barcelona, 19. April 2008.
- Sáez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 month of age. 47th ICAAC, Chicago, 17. bis 20. September 2007, Poster A-773.

sh

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Patienten mit K-ras-Wildtyp profitieren von Cetuximab

Patienten, deren metastasiertes Kolorektalkarzinom das Wildtyp-K-ras-Gen exprimiert, sprechen auf eine Therapie mit EGFR-Hemmern wie Cetuximab (Erbix®) signifikant besser an als Patienten, bei denen dieses Gen mutiert ist. Neue Daten wurden bei der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago im Juni 2008 vorgestellt.

Das K-ras-Gen kodiert für ein Protein (p21 ras), das im Signalweg über den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) eine Rolle spielt. Normalerweise wird das Gen durch verschiedene Stimuli reguliert. Bei mutiertem K-ras-Gen, das bei 40 bis 45% der Patienten mit Kolorektalkarzinom nachzuwei-

sen ist, ist die Regulation aufgehoben, es „feuert“ ständig. Patienten mit mutiertem Gen haben eine schlechtere Prognose.

Beim ASCO 2008 in Chicago wurden retrospektive Analysen von zwei Studien vorgestellt, in denen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit

einer Chemotherapie ohne oder mit Cetuximab behandelt worden waren.

In der OPUS-Studie (Oxaliplatin and cetuximab in first-line treatment of mCRC) waren 169 Patienten mit FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) und 168 Patienten mit FOLFOX plus Cetuximab behandelt worden. Retrospektiv konnte mit den Daten von 233 Patienten gezeigt werden, dass der primäre Endpunkt, die Ansprechrate bei Patienten mit Wildtyp-K-ras-Gen in der Kombinationsgruppe bei 61% und in der FOLFOX-Gruppe bei 37% lag ($p < 0,011$). Bei Patienten mit mutiertem K-ras-Gen betrug die Ansprechrate in der Kombinationsgruppe dagegen nur 33%, in der FOLFOX-Gruppe 49%, der Unterschied war nicht signifikant. Auch die Daten der CRYSTAL-Studie (Cetuximab combined with irinotecan

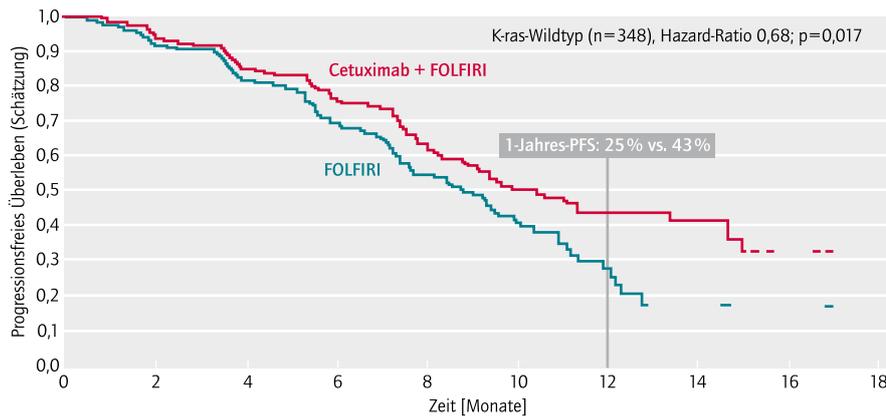


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten in der CRYSTAL-Studie in Abhängigkeit vom K-ras-Status [nach van Cutsem]

in first line therapy for metastatic colorectal cancer), in der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit FOLFIRI (Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan) ohne oder mit Cetuximab behandelt worden waren, wurden retrospektiv analysiert. Der K-ras-Status konnte von 540 Patienten erhoben werden. Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, war bei den Wildtyp-K-ras-Gen-Patienten in der Kombinationsgruppe mit 9,9 Monaten signifikant besser als in der FOLFIRI-

Gruppe mit 8,7 Monaten, das relative Risiko wurde durch Cetuximab um 32% gesenkt (Abb. 1). Bei den Patienten mit mutiertem K-ras-Gen konnte wiederum kein Nutzen der Cetuximab-Behandlung gezeigt werden.

Die Ansprechraten betragen bei Patienten mit Wildtyp-K-ras-Gen im Vergleich zu Patienten mit mutiertem K-ras-Gen in der

- FOLFIRI-Gruppe 43,2% vs. 40,2%
- FOLFIRI-plus-Cetuximab-Gruppe 59,3% vs. 36,2%

Brustkrebs

Anastrozol: Carry-over-Effekt auch noch nach fünf Jahren

Frauen mit hormonsensiblen Brustkrebs in frühen Stadien profitieren von einer adjuvanten „Upfront-Therapie“ mit dem Aromatasehemmer Anastrozol im Vergleich zu einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen – selbst fünf Jahre nach Absetzen der aktiven Behandlung. Die erhöhten Frakturraten während der Anastrozol-Behandlung gehen nach Ende der aktiven Therapie zurück. Aktuelle Daten der ATAC-Studie wurden auf einer von der Firma AstraZeneca veranstalteten Pressekonferenz in Hamburg im Januar 2008 vorgestellt.

Bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom in frühen Stadien war bis vor kurzem die adjuvante Gabe von Tamoxifen (z. B. Nolvadex®) die Behandlung der Wahl. Die Rezidivrate und die Gesamtsterblichkeit konnten durch eine 5-jährige Tamoxifen-Therapie signifikant gesenkt werden, unabhängig davon, ob nach der Operation noch eine zytostatische Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht. Die Einführung dieser antihormonellen Therapie be-

deutete einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Brustkrebses.

Neue Möglichkeiten in der antihormonellen Therapie boten die Aromatasehemmer der dritten Generation. So zeigte bereits die erste Auswertung der ATAC-Studie (Anastrozol tamoxifen alone or in combination study) vor 6 Jahren eine signifikante Überlegenheit des Aromatasehemmers Anastrozol (Arimidex®) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Tamoxifen

Mit K-ras steht damit der erste molekulare Marker zur Verfügung, mit dem Patienten für eine zielgerichtete Therapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms ausgewählt werden können.

Als eine Konsequenz aus diesen Ergebnissen hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) Ende Mai 2008 empfohlen, die Indikation von Cetuximab zu erweitern auf die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit K-ras-Wildtyp-Tumoren.

Quellen

Bokemeyer C, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. ASCO 2008, Chicago, 31. Mai 2008.

Van Cutsem E, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO 2008, Chicago, 1. Juni 2008.

sh

bei postmenopausalen Frauen mit hormonsensiblen Mammakarzinom. Anastrozol schützte bei besserer Verträglichkeit effektiver vor Rezidiven. In die Studie wurden 9366 postmenopausale Frauen mit frühem invasivem Mammakarzinom einbezogen, die nach einer Primärtherapie über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren Anastrozol, Tamoxifen oder die Kombination beider Substanzen erhielten. Die kombinierte Behandlung wurde bereits nach der ersten Zwischenauswertung beendet, da sich keine Vorteile gegenüber einer alleinigen Tamoxifen-Therapie ergaben. Nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse der ATAC-Studie nach 33, 47 und 68 Monaten werden Aromatasehemmer heute in der adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs von Anfang an empfohlen (Upfront-Therapie).

Carry-over-Effekt bestätigt

Nun liegen die Auswertungen der 100-Monats-Analyse der ATAC-Studie vor. Es zeigte sich auch weiterhin

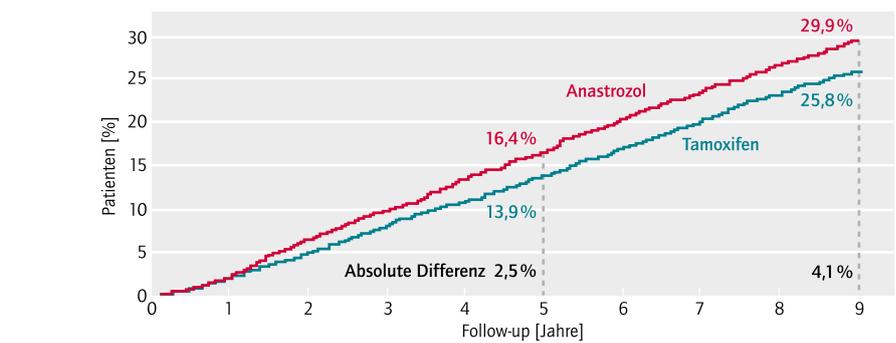
eine signifikante Verbesserung im krankheitsfreien Überleben (primärer Endpunkt) (Abb. 1): Die adjuvante „Upfront-Therapie“ mit Anastrozol verbesserte das krankheitsfreie Überleben bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen signifikant um relativ 15% gegenüber Tamoxifen (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,76–0,94; p = 0,003).

Das Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung wurde durch den Aromatasehemmer um relativ 24% stärker reduziert als durch Tamoxifen (HR: 0,76; 95%-KI 0,67–0,87; p = 0,0001). Die absolute Differenz zwischen den beiden Therapiearmen nahm mit der längeren Nachbeobachtung zu: Nach 5 Jahren lag sie bei 2,8% (Anastrozol 9,7% vs. Tamoxifen 12,5%) und nach 9 Jahren bei 4,8% (Anastrozol 17,0% vs. Tamoxifen 21,8%).

Todesfälle nach einem Brustkrebsrezidiv wurden bei mit Anastrozol behandelten Frauen um 10% seltener beobachtet als bei Patientinnen, die Tamoxifen erhielten, das Signifikanzniveau wurde (bisher) nicht erreicht. Ein Unterschied im Gesamtüberleben, einem sekundären Studienziel, ergab sich zwischen den beiden antihormonellen Therapien ebenfalls nicht.

Verträglichkeit und Sicherheit

Das Follow-up der ATAC-Studie ist mit median 100 Monaten nun fast doppelt



Anzahl [n]	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tamoxifen	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547
Anastrozol	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1492	608

Abb. 1. Krankheitsfreies Überleben bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, die in der ATAC-Studie adjuvant mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden

so lang wie bei allen anderen Studien mit adjuvant verabreichten Aromatasehemmern und liefert damit auch valide Daten zur Langzeitverträglichkeit von Anastrozol. Der Aromatasehemmer zeigte während der Therapiephase signifikant weniger schwere Nebenwirkungen als Tamoxifen, beispielsweise weniger Thromboembolien, ischämisch bedingte zerebrovaskuläre Ereignisse und Endometriumkarzinome. Die Frakturrate war während der Anastrozol-Behandlung jedoch erhöht.

Nach dem Therapieende traten keine neuen schweren Nebenwirkungen auf. Die Frakturraten glichen sich nach Absetzen der aktiven Medikation in beiden Therapiearmen an, Endometrium-

karzinome traten bei Patientinnen, die Anastrozol erhielten, signifikant seltener auf, als bei Frauen, die Tamoxifen erhielten.

Quellen

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, Pressekonferenz „San Antonio Breast Cancer Symposium 2007: Neues von der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms“, veranstaltet von der Firma AstraZeneca, Hamburg, 18. Januar 2008.

The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2008;9:45–53.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Koronare Herzkrankheit

Frequenzsenkung als antianginöses Therapieprinzip

Bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK) wird in den entsprechenden Leitlinien eine Einstellung der Herzfrequenz auf 55 bis 60 Schläge/Minute empfohlen. Dadurch wird der Sauerstoffverbrauch reduziert, die myokardiale Sauerstoffversorgung des Herzens verbessert und somit die Belastbarkeit erhöht. Mit dem I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin (Procoralan®) steht eine Substanz zur Verfügung, die eine effektive und gut verträgliche Senkung der Herzfrequenz garantiert, so das Fazit eines von der Firma Servier im Rahmen der 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. veranstalteten Satellitensymposiums.

Bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK) kann durch eine Senkung der Herzfrequenz die Häufigkeit und die Schwere pect-

anginöser Anfälle verringert werden. Deshalb wird in den offiziellen Leitlinien zur Behandlung der KHK empfohlen, die Herzfrequenz bei solchen

Patienten auf 55 bis 60 Schläge/Minute zu senken.

Mit dem I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin (Procoralan®) steht eine Substanz zur Verfügung, die sowohl die Herzfrequenz in Ruhe als auch unter Belastung senkt. In klinischen Studien konnte dadurch eine Abnahme der Angina-pectoris-Anfälle um bis zu 70% dokumentiert werden. Diese günstige Wirkung entfaltet die Substanz sowohl bei stoffwechselgesunden Patienten als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus. Als Begleiteffekt konnte bei diabetischen Patienten auch eine günstige Beeinflussung der Stoffwechselsituation, das heißt eine Abnahme des HbA_{1c}-Werts und der Nüchtern-Glucosekonzentration, dokumentiert werden.

Die Frage, ob eine erhöhte Herzfrequenz bei KHK einen Risikofaktor oder

nur einen Risikoindikator darstellt, kann bisher nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Doch vieles spricht dafür, dass es sich um einen eigenständigen Risikofaktor handelt, da eine erhöhte Herzfrequenz an der Manifestation der Endorganschäden beteiligt ist. Höhere Herzfrequenz bedeutet einen größeren oxidativen Stress, der wiederum zur endothelialen Dysfunktion und somit zur Arteriosklerose führt. Im Hinblick auf die Gefäßschädigung scheint die Herzfrequenz ab einem Wert von 75 Schlägen/Minute die gleiche Bedeutung zu haben wie ein erhöhter Blutdruck. Darüber hinaus konnte in experimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine höhere Pulsfrequenz die aortale Steifigkeit erhöht und die Plaqueruptur begünstigt. Aber nicht nur für das Herz, sondern auch für die Nieren ist eine erhöhte Herzfrequenz ungünstig. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mikroalbuminurie mit der Herzfrequenz korreliert. Eine Herzfrequenz von über 80 Schlägen/Minute schädigt die Nierenfunktion in gleichem Maße wie ein diastolischer

Blutdruck von über 90 mm Hg oder ein Pulsdruck von über 50 mmHg. Insgesamt muss man davon ausgehen, dass bei Vorliegen anderer Risikofaktoren eine erhöhte Herzfrequenz einen additiven ungünstigen Effekt im Sinn von Endorganschäden entfaltet.

Ob die Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin auch prognostisch wirksam ist, wird zurzeit in einer großen klinischen randomisierten Studie (BEAUTIFUL-Studie) (Morbidity – mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction) untersucht. Eingeschlossen in die Studie wurden 9650 KHK-Patienten, von denen 88 % bereits einen Myokardinfarkt überstanden haben. Bei allen eingeschlossenen Patienten besteht eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer EF < 39 % und eine linksventrikuläre Dilatation. Verglichen wird eine Standardtherapie inklusive Betablocker mit einer zusätzlichen Therapie mit zweimal 5 mg oder 7,5 mg Ivabradin. Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie umfasst kardiovaskulären Tod, Krankenhauseinweisung wegen

Myokardinfarkt und wegen neuer oder zunehmender Herzinsuffizienz. Die Studiendauer beträgt drei Jahre.

Fazit

Bei symptomatischen KHK-Patienten ist die Senkung der Herzfrequenz ein antianginös wirksames Therapieprinzip. Mit dem I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin kann eine effektive und sichere Reduktion der Herzfrequenz erreicht werden. Ob dieses Therapieprinzip bei herzinsuffizienten Post-Infarkt-patienten auch die Prognose quoad vitam verbessern kann, wird im Rahmen der BEAUTIFUL-Studie untersucht.

Quellen

- Prof. Tomas Münzel, Mainz, Prof. Michael Böhm, Homburg/Saar, Prof. Gerd Hasenfuß, Göttingen, Vorträge im Rahmen eines von der Firma Servier veranstalteten Satellitensymposiums anlässlich der 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V., Mannheim, 29. März 2008.
Vox K, et al. Am Heart J 2006;152:860–6.
Tardif JC, et al. Eur Heart J 2005;26:2529–36.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

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 Schölerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Annetarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung 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.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

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.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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