

# Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913  
21. Jahrgang · Heft 3  
März 2003

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med.  
Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.  
Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
Paul Schölmerich, Mainz  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
Gerhard Thews †

## Redaktion

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

## Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
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. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf  
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg  
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Nachruf

**In memoriam Prof. Dr. Dr. Gerhard Thews** 65

## Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Hanno Riess, Berlin  
**Aktiviertes Protein C bei Sepsis** 66  
Rationale und klinische Ergebnisse

Peter Nielsen, Hamburg  
**Orale Eisensubstitution bei Anämie** 73  
Fe-II-Sulfat oder Fe-III-Saccharose-Präparate?

## Übersichten

Wolfgang Preiser und Hans Wilhelm Doerr, Frankfurt/M.  
**Fortschritte bei der Therapie viraler Erkrankungen** 75

Rainer Düsing und Udo Schmitz, Bonn  
**Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten** 84  
Dosisabhängigkeit von Blutdrucksenkung, Organprotektion und  
Prognoseverbesserung

## Informationsforum Arzneimitteltherapie

**Klinische Studien** 88  
PTCA bei koronarer Herzkrankheit: Langzeittherapie mit ASS plus Clopidogrel  
besser als ASS allein  
Akutes Koronarsyndrom: Kein Nutzen durch längere präinterventionelle  
antithrombotische Therapie  
Herzinfarkt: Prähospitaler Therapie verringert ischämische Ereignisse im Krankenhaus  
Malignes Melanom: Nutzen von Interferon alfa unklar  
Mammakarzinom: Paclitaxel verbessert Überleben  
Gerinnungshemmstoffe: Antithrombin bei schwerer Sepsis nicht wirksam  
Lebertransplantation: Tacrolimus versus Ciclosporin-Mikroemulsion

**Therapiehinweise** 93  
Sildenafil: Fragen zur breiten Anwendung  
Schizophrenie: Erstes atypisches Neuroleptikum in Depotform  
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Zulassung von Docetaxel plus Cisplatin  
zur First-Line-Therapie  
Brustkrebs: Prophylaxe mit Anastrozol

## In memoriam Prof. Dr. Dr. Gerhard Thews

Im Alter von 76 Jahren ist Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Gerhard Thews, Mainz, am 16. Februar 2003 verstorben.

Gerhard Thews wurde am 22. Juli 1926 in Königsberg geboren. Nach dem Studium der Physik und Medizin habilitierte er sich 1959 in Kiel für das Fach Physiologie. 1963 nahm er einen Ruf auf den Lehrstuhl für Physiologie an der Universität Mainz an, den er bis zu seiner Emeritierung Ende 1994 trotz einer Reihe ehrenvoller Rufe an andere Einrichtungen inne hatte.

Als Forscher trat Professor Thews vor allem mit seinen grundlegenden Arbeiten über die Lungen- und Gewebsatmung sowie über den Sauerstofftransport und den Säure-Basen-Haushalt des Bluts hervor. Viele seiner Arbeiten zählen heute zu den international anerkannten „Klassikern“ auf diesen Gebieten. Seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen wurden unter anderem durch eine Reihe von Auszeichnungen, durch die Aufnahme als ordentliches Mitglied in die Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz im Jahr 1970 sowie durch die Aufnahme in die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina gewürdigt. 1991 wurde Professor Thews mit dem Großen Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland ausgezeichnet. Seine hohe didaktische Begabung und seine Begeisterung für die akademische Lehre fanden neben stets gut besuchten Vorlesungen auch ihren Niederschlag in mehreren, jedem Studenten der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie bekannten Lehrbüchern. Beispielhaft seien hier nur der „Schmidt/Thews“ (das zusammen mit R. F. Schmidt herausgegebene Lehrbuch „Physiologie des Menschen“) und der „Thews/Mutschler/Vaupel“ (Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen) erwähnt, die auch in mehrere Sprachen übersetzt wurden.

Über seine Lehr- und Forschungstätigkeit hinaus widmete sich Gerhard Thews zahlreichen Aufgaben in der akademischen Selbstverwaltung, bei

Wissenschaftsorganisationen sowie bei Institutionen von Bund und Ländern. Von besonderer Bedeutung in seinem Leben war außerdem seine Tätigkeit für die Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz. So war er von 1985 bis 1993 Präsident dieser Akademie. 1986 wurde Thews zum Vorsitzenden des Präsidiums der Akademien der Wissenschaften in der Bundesrepublik Deutschland gewählt. Nach der Wiedervereinigung Deutschlands setzte er sich mit großem Engagement für die Akademien und die medizinischen Fakultäten in den neuen Bundesländern ein. Wie sehr es ihm bei seiner Tätigkeit um die Menschen, um die Patienten ging, geht nicht zuletzt daraus hervor, dass er Mitglied der Bioethik-Kommission der Landesregierung Rheinland-Pfalz und von 1980 bis 2003 Mitglied der Ethik-Kommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz war. Professor Thews ist einer der drei Gründungs-Herausgeber der „Arzneimitteltherapie“, er hat unsere Zeitschrift seit ihrem ersten Erscheinen im Jahr 1983 fachlich begleitet. Der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH war Professor Thews außerdem als Lehrbuch-Autor besonders verbunden. Darüber hinaus wirkte er im Herausgeber-Beirat der „Medizinischen Monatsschrift für Pharmazeuten“ und der Zeitschrift „Universitas“ mit.

Wir trauern um einen großen Wissenschaftler, um einen integren und liebenswerten Menschen, der nicht nur Kollege, sondern Freund und Vorbild war. Er wird uns fehlen, wir werden seinen Rat, seinen wissenschaftlichen klaren Blick, seine konstruktive Kritik, seine Menschlichkeit vermissen. Doch wir wollen versuchen, in seinem Sinn das von ihm begonnene Werk weiter zu führen. Unser aufrichtiges Mitgefühl gilt seiner verehrten Gattin, Dr. Gisela Thews, sowie seiner ganzen Familie.

*Ernst Mutschler, Paul Schölmerich,  
Hans C. Diener, Kurt Kochsiek, Susanne Heinzl*

# Aktiviertes Protein C bei Sepsis

## Rationale und klinische Ergebnisse

Hanno Riess, Berlin

Im Vergleich zu den natürlichen Gerinnungsinhibitoren Antithrombin und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor, die entgegen präklinischen und ersten klinischen Untersuchungen keine relevante Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis in Phase-III-Studien erreichen konnten [1, 13, 14, 16, 29, 33, 38, 40], zeichnet sich aktiviertes Protein C durch eine Thrombin-unabhängige, profibrinolytische Wirkung aus. Die konsequente Entwicklung dieses antithrombotischen und anti-inflammatorischen Therapieprinzips und seine Evaluation bei Patienten mit schwerer Sepsis im Rahmen einer prospektiv randomisierten Dosisfindungsstudie führte zum Nachweis einer klinisch relevanten Sterblichkeitsreduktion bei Patienten mit schwerer Sepsis durch 96-stündige Infusion von Drotrecogin alfa (aktiviert), (Xigris®), und damit zu einem deutlichen Fortschritt in der Sepsisbehandlung. Aufgrund dieser Datenlage hat Xigris® Eingang in die Patientenversorgung gefunden.

*Arzneimitteltherapie 2003;21:66-72.*

Sepsis stellt eine generalisierte Entzündungsreaktion auf Infektionen dar [8, 9]. Sie ist eine wesentliche Todesursache von Patienten auf Intensivstationen [31] und von wesentlicher sozioökonomischer Relevanz [15, 35]. Etwa 70 000 Patienten in Deutschland erkranken jährlich an schwerer Sepsis [35, 36]. Aufgrund der seit 1992 akzeptierten *Definition* [7] versteht man unter Sepsis ein systemisches, inflammatorisches Reak-

tionssyndrom (SIRS) bei einer Infektion; von *schwerer Sepsis* spricht man bei zusätzlichem Vorliegen von mindestens einer Sepsis-bedingten Organdysfunktion, von *septischem Schock* bei Kreislaufchock im Rahmen einer Sepsis. Mit den zunehmenden Schweregraden Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock steigt die Sterblichkeit von etwa 20 % über 30 % auf etwa 60 % (Abb. 1) [2, 10, 25, 31, 32].

Die *Basistherapie* besteht in der Identifizierung und Behandlung eines infektiösen Fokus, einer adäquaten antibiotischen Therapie und unterstützender intensivmedizinischer Maßnahmen zur Aufrechterhaltung vitaler Organfunktionen. Trotz intensiver Bemühungen blieben jedoch die verschiedenen Sepsisformen die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Zwar wurden in den letzten zwei Jahrzehnten zahlreiche neue Therapieansätze in großen klinischen Studien geprüft, ohne dass jedoch eine Senkung der Sepsis-assoziierten Sterblichkeit erreicht werden konnte. Aufgrund der in diesem Zusammenhang durchgeführten intensiven Forschung sind immerhin die Lücken im Verständnis von Ätiologie und Pathogenese der Sepsis kleiner geworden, insbesondere wurden die vielfältigen Interaktionen der Sepsis-induzierten SIRS einerseits sowie die Bedeutung von Hämostase-Störungen andererseits

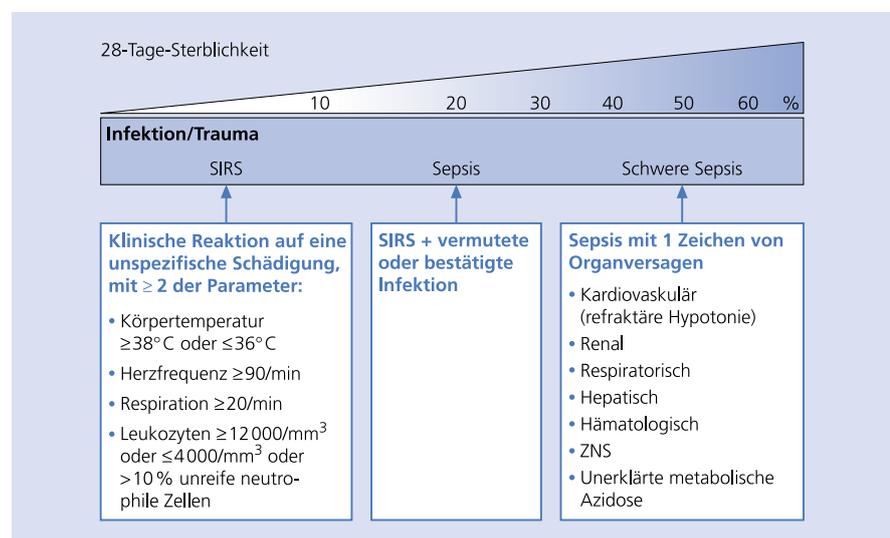


Abb. 1. Definitionen der Sepsis

Prof. Dr. med. Hanno Riess, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

für die Entwicklung von Organdysfunktionen und Sterblichkeit deutlich.

## Hämostase-Aktivierung bei Sepsis

Kennzeichnend für die systemische Reaktion des Körpers bei einer Sepsis ist die Einschwemmung von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in das Gefäßsystem. Durch die dadurch ausgelöste Aktivierung der Immunabwehr mit Freisetzung von Mediatoren sowie durch Toxine und reaktive Bestandteile von Mikroorganismen kommt es zur Alteration der zellulären Hämostase-Komponenten (Leukozyten, Thrombozyten, Endothelzellen) sowie parallel dazu oder konsekutiv zur Aktivierung verschiedener plasmatischer Kaskadensysteme unter Einschluss des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems [24, 25, 39]. Es resultiert eine komplexe, vielfach vernetzte Interaktion von plasmatischen und zellulären Blutbestandteilen, wobei im Gegensatz zu präklinischen Untersuchungen die Blockade eines einzelnen Mediators oder Rezeptors in der Klinik nicht ausreicht, die katastrophale, zu Multiorgandysfunktion und unter Umständen zum Tod führende Lawine aufzuhalten. In Abbildung 2 ist dieser komplexe Zusammenhang vereinfacht mit Betonung auf der Interaktion zwischen Infektion und Hämostase-System dargestellt: Die von den infektiösen Mikroorganismen abgegebenen und freigesetzten Substanzen (z. B. Endotoxine) sowie die durch die Mikroorganismen ausgelöste Immunreaktion mit Freisetzung von Zytokinen und Eicosanoiden führen zur Aktivierung von Leukozyten (insbesondere Monozyten, Makrophagen), Blutplättchen und Endothel. Es kommt unter anderem zur Expression von Tissue Factor (Gewebe-Thromboplastin) [11] in Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen sowie zur Aktivierung der Blutplättchen, die zusammen mit aktivierten Monozyten und Endothelzellen eine optimierte Phospholipidoberfläche (Plättchenfaktor 4) zur Verfügung stellen, auf der eine erste mengenmäßig limitierte Prothrombin-Aktivierung stattfinden kann. Das

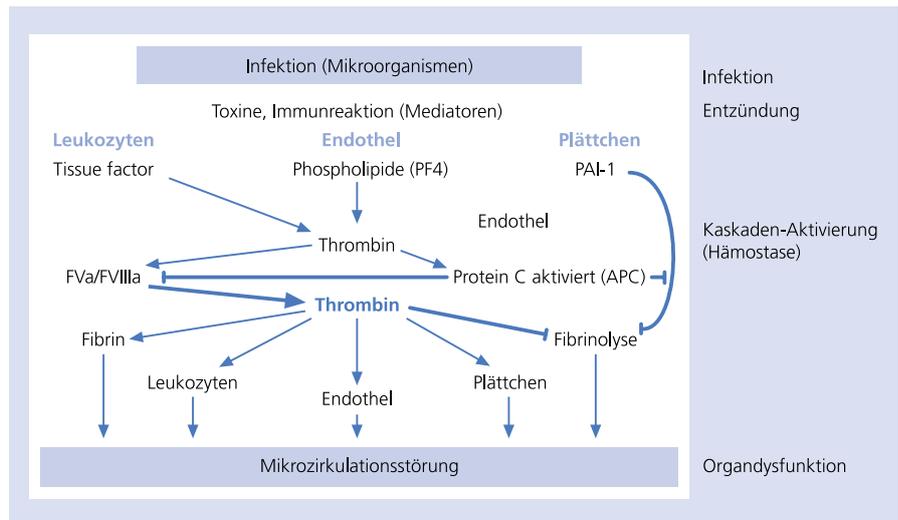


Abb. 2. Hämostase-Aktivierung bei Sepsis

in geringen Mengen gebildete Thrombin führt zur Aktivierung von Faktor XI sowie der Kofaktoren V und VIII, die dann im Rahmen der „endogenen Gerinnung“ zu einer vielfach gesteigerten Thrombin-Bildung führen („Thrombin-Burst“). Diese sich selbst verstärkende Thrombin-Bildung wird durch die natürlichen Gerinnungsinhibitoren des Plasmas, insbesondere *Antithrombin* [33] und *Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor* [14] moduliert. Im Bereich funktionell aktiver Endothelien führen kleinste Mengen von *Thrombin* zur Aktivierung des als Proenzym zirkulierenden *Proteins C* [18, 26]. Dabei bindet Thrombin an den endothelialen Rezeptor *Thrombomodulin*, und der entstehende Komplex spaltet unter Mitwirkung des endothelialen Protein-C-Rezeptors (EPCR) ein Aktivierungspeptid von Protein C ab, wodurch *aktiviertes Protein C* (APC) entsteht [18, 20, 28]. Dieses hemmt zusammen mit seinem Kofaktor Protein S die weitere Thrombin-Bildung durch Inaktivierung der – vorher durch Thrombin aktivierten – Kofaktoren Faktor Va und Faktor VIIIa und wirkt daher antikoagulatorisch [18, 28]. Überschießende Thrombin-Bildung führt nicht nur zur Gerinnsel-Bildung durch weitere Plättchen-Aktivierung und Fibrin-Bildung, sondern darüber hinaus zu weiteren Zell-Aktivierungen, insbesondere von Leukozyten und Endothelzellen. Dabei sind die Eigenschaften des Endothels im humanen Gefäßsystem *regional*

*unterschiedlich* und *organspezifisch*. Bei überschwelliger Alteration verliert das Endothel seine gefäßabdichtenden und antithrombogenen Eigenschaften. Die im Rahmen der plasmatischen Gerinnungsaktivierung ebenfalls ausgelöste „reaktive“ Fibrinolyse wird durch Thrombin gehemmt, indem einerseits die Freisetzung von *Plasminogen-Aktivatorinhibitor-1* (PAI-1) aus Endothel und Plättchen stimuliert wird, andererseits aktiviert Thrombin den *TAFI* (Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyseinhibitor), so dass eine Abräumung des gebildeten Fibrins durch Fibrinolyse behindert wird. Das Ausmaß der Fibrinolyse-Aktivierung bei Sepsis könnte klinisch relevant sein, zeigen doch Untersuchungen [23] zum PAI-1-Promotor-Polymorphismus bei Patienten mit Meningokokkeninfektion eine gesteigerte Letalität an Meningokokken-Sepsis beim homozygoten G5/G5-Typ. Dieser ist durch rascher ansteigende und höhere Maxima erreichende PAI-1-Werte und damit durch eine gehemmte Fibrinolyse im Vergleich zu den anderen Polymorphismusformen (G4/G5 und G4/G4) geprägt. Im Bereich der plasmatischen Hämostase wirkt somit aktiviertes Protein C nicht nur *antikoagulatorisch*, sondern auch *profibrinolytisch*, indem es durch Verminderung der Thrombin-Bildung die TAFI-Bildung limitiert [4]. Daneben inaktiviert APC stöchiometrisch PAI-1, reduziert damit die Konzentration an PAI-1 und

erlaubt damit höhere Konzentrationen an Gewebepelminogen-Aktivatoren (t-PA), wodurch die Fibrinolyse gefördert wird [18, 42]. Im Rahmen der überschießenden Entzündungsantwort des Organismus bei Sepsis ist die Aktivierung von Protein C am Endothel jedoch gestört. Der zur Thrombin-Bindung und Protein-C-Aktivierung notwendige endotheliale Rezeptor *Thrombomodulin* wird einerseits unter septischen Bedingungen proteolytisch von der Endotheloberfläche abgespalten (z. B. durch aus Neutrophilen freigesetzte Elastase) und ist vermehrt im Plasma als so genanntes lösliches Thrombomodulin nachweisbar. Daneben wird die Thrombomodulin-Expression und auch die Expression des epithelialen Protein-C-Rezeptors bei Sepsis herunterreguliert. Dies wurde nicht nur in Zellkulturexperimenten und präklinischen Tierversuchen, sondern auch bei Sepsis an Patienten nachgewiesen [19] und führt auch tatsächlich zur *gestörten Protein-C-Aktivierung* bei Sepsis [19, 41].

Proenzym-Protein C wird ebenso wie die natürlichen Inhibitoren Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor und Antithrombin in der Akutphasereaktion der Sepsis vermindert gebildet. Zusätzlich werden die Inhibitoren während der Sepsis verbraucht, so dass *reduzierte Spiegel der Inhibitoren* resultieren [12, 24]. Das Ausmaß der resultierenden Inhibitor-Erniedrigung ist von prognostischer Bedeutung. So korreliert die Sterblichkeit indirekt mit dem messbaren Protein-C-Spiegel bei Patienten mit Sepsis. Umgekehrt ist das Ausmaß der Erhöhung von Hämostase-Umsatzprodukten wie D-Dimeren ebenfalls mit der Sterblichkeit der Patienten korreliert [12, 22]. Generell kann festgestellt werden, dass der *Schweregrad der Sepsis* mit einer *zunehmenden Hämostase-Aktivierung* korreliert. Die organspezifischen Eigenschaften und die Fibrinolyse-Aktivierung erklären das klinische Nebeneinander von sistierender Mikrozirkulation und Blutungskomplikationen bei schwerer Sepsis. Pathophysiologisches Korrelat der Organdysfunktion kann dementsprechend einerseits die Verlegung der Mikrozirkulation durch

Fibrin und/oder Plättchenthromben sein, andererseits kann die endotheliale Schädigung zu Endothelschwellung oder vermehrter Endotheldurchlässigkeit mit Ausbildung von interstitiellen Ödemen und dadurch Mikrozirkulationsstörungen und Gewebischämie führen. Lokal verbrauchtes Hämostase-Potential (Verbrauchskoagulopathie, Hypokoagulabilität), gesteigerte Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse) und hämorrhagische Infarzierungen bei arteriellen oder venösen Thrombosen können in unterschiedlichem Ausmaß zur Organdysfunktion beitragen.

### Therapie der Sepsis mit aktiviertem Protein C

Obwohl die bei septischen Patienten beobachteten Veränderungen der Hämostasefaktoren nicht regelhaft den Definitionen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) entsprechen, wurden die im Rahmen der DIC-Therapie eingesetzten Therapieprinzipien auch zur Behandlung der schweren Sepsis-Formen in Betracht gezogen [3, 30, 33, 34], insbesondere die Therapie mit Hämostase-Inhibitoren. Im Unterschied zu den in aktivierter Form zirkulierenden Inhibitoren wie Antithrombin und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor kommt die antithrombotische Wirkung des Protein-C-/Protein-S-Systems erst nach Endothel-vermittelter thrombinabhängiger Aktivierung von Protein C zur Entfaltung [18]. Aufgrund des großen Endothelflächen-Blutvolumen-Verhältnisses im Bereich der Mikrozirkulation wird diesem Inhibitorsystem insbesondere in dieser Gefäßregion wesentliche Bedeutung zugeschrieben. Die Aktivierung von Protein C im Zusammenwirken mit Thrombin und den endothelialen Rezeptoren Thrombomodulin und epithelialen Protein-C-Rezeptoren bindet die antithrombotische Wirkung von aktiviertem Protein C (APC) an den Ort der Thrombin-Bildung. Die *antikoagulatorische* und *profibrinolytische* Inhibitorenwirkung von aktiviertem Protein C wird bei Sepsis jedoch durch die Down-Regulation von Thrombomodulin und EPCR gehemmt. Daraus lässt sich fol-

gern, dass bei Sepsis die therapeutische Gabe von aktiviertem Protein C einer Proenzymgabe überlegen sein könnte [41]. Neben diesen beiden antithrombotischen Aspekten der Protein-C-Wirkung lässt sich für APC eine *Hemmung der Entzündungsreaktionen* nachweisen. Diese kommt einerseits durch die Hemmung der Thrombin-Bildung zustande, andererseits sind in einer Vielzahl von Untersuchungen direkte Thrombin-unabhängige antiinflammatorische Wirkungen belegt [21, 27]. So hemmt APC unter anderem die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und ihre P-Selectin-vermittelte Adhäsion am vaskulären Endothel. Daneben ist die Hemmung der Zytokin-Synthese durch Monozyten nach Endotoxinstimulation belegt. Neben den antifibrinolytischen und antikoagulatorischen Wirkungen von aktiviertem Protein C könnte die antiinflammatorische Wirkung zur Modulation der SIRS bei Patienten mit Sepsis Bedeutung besitzen.

Nach vieljähriger Entwicklungszeit gelang nicht nur die rekombinante Synthese des mehr als 400 Aminosäuren langen Protein-C-Moleküls, sondern auch die zur biologischen Wirkung notwendige dreifache posttranslationelle Modifikation, bevor im vierten Schritt nach proteolytischer Abspaltung eines Aktivierungspeptids aktiviertes Protein C zur Verfügung steht [17]. Dieses Verfahren wurde zur großindustriellen Herstellung von aktiviertem Protein C perfektioniert.

### Klinische Phase-I/II-Studien

Nachdem ausreichende Mengen an rekombinantem humanem aktiviertem Protein C (Drotrecogin-alfa [aktiviert], Xigris<sup>®</sup>) für präklinische und klinische Studien verfügbar waren und die präklinischen Untersuchungen die dargelegten Wirkungen des rekombinanten Enzyms bestätigten, ergaben präklinische Sepsis-Modelle Hinweise auf eine potente Letalitäts-reduzierende Wirkung einer Therapie mit aktiviertem Protein C [37].

Vier Phase-I-Studien an freiwilligen Gesunden belegten eine vorhersehbare

**Tab. 1. Pharmakokinetische Charakteristika von Drotrecogin alfa (aktiviert)**

	Drotrecogin alfa (24 µg/kg/h)
Maximale Plasmakonz. (C <sub>max</sub> )	69 ± 15 ng/ml*
Halbwertszeit	0,69 h
90 % C <sub>max</sub>	1,8 h
75 % Elimination	0,68 h
90 % Elimination	1,8 h
97 % Elimination	4,5 h
Verteilungsvolumen	17,6 l
*Gesunde Probanden, bei Patienten mit schwerer Sepsis etwa 2/3 (45 ng/ml)	

Pharmakokinetik und Dynamik (Tab. 1) sowie die Sicherheit der Gabe von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C [37]. In Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen und In-vitro-Versuchen führten steigende Dosierungen von Drotrecogin alfa (aktiviert) zu einer zunehmenden Verlängerung der aPTT. Dieser Effekt liegt auch der seit vielen Jahren durchgeführten Bestimmung der Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C und damit dem funktionellen Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation zugrunde.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie zur Dosisfindung wurden 131 Patienten mit schwerer Sepsis für 48 oder 96 Stunden mit Placebo oder Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt. Verglichen mit Placebo ergab sich für die Niedrigdosis-Gruppe (12 oder 18 µg/kg/h) wie die Hochdosis-Gruppe (24 oder 30 µg/kg/h) kein Unterschied bei schweren Blutungsereignissen oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Es fand sich jedoch eine signifikante Reduktion der D-Dimeren- und Interleukin-6-Spiegel sowie eine statistisch nicht signifikante 15%ige Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit für die Hochdosis-Gruppe [5]. Bei einer Dosis von 30 µg/kg/h fand sich eine deutliche Verlängerung der Vollblut-aPTT, was dazu führte, dass diese Dosis nicht weiter klinisch untersucht wurde. Aufgrund der dargestellten Sicherheit und merklichen, allerdings nicht signifikanten Sterblich-

**Tab. 2. PROWESS-Studie: Patientencharakteristika**

	Placebo (n = 840)	Drotrecogin alfa (n = 850)
Alter [Jahre]	60,6 ± 16,5	60,5 ± 17,2
Männer/Frauen [%]	58,0/42,0	56,1/43,9
APACHE-II-Score	25,0 ± 7,8	24,6 ± 7,6
Infektionsort:		
Lunge [%]	53,6	53,6
Intrabdominell [%]	19,9	20,0
Harnwege [%]	10,2	10,0
Andere [%]	16,3	16,4
Grampositiv/-negativ [%]	25,1/23,3	25,8/21,8
Gramnegativ und -positiv [%]	13,9	15,6
Unklar [%]	37,7	36,8
OP (elektiv/Notfall) [%]	6,2/21,2	5,8/20,7
1 Organdysfunktion [%]	24,2	25,3
2 Organdysfunktionen [%]	32,5	31,8
≥ 2 Organdysfunktionen [%]	43,4	42,6

keitsreduktion wurde die Dosis von 24 µg/kg/h als 96-h-Infusion ausgewählt, um im Rahmen einer internationalen multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis die Wirksamkeit von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf die 28-Tage-Sterblichkeit prospektiv randomisiert zu prüfen [6].

### Klinische Phase-III-Studie (PROWESS) [6]

Eingeschlossen werden konnten in PROWESS (Activated Protein C worldwide evaluation in severe sepsis) volljährige Patienten, die den Kriterien einer schweren Sepsis genügten, also die SIRS-Kriterien bei gesicherter oder vermuteter Infektion erfüllten, und gleichzeitig mindestens eine neu aufgetretene (maximal 24 Stunden alte) Sepsis-bedingte Organdysfunktion entwickelt hatten. Innerhalb von 24 Stunden nach Erfüllen der Einschlusskriterien und Randomisierung musste die Studienmedikation begonnen werden. Wesentliche Ausschlusskriterien betrafen Situationen mit hohem Blutungsrisiko:

- Thrombozytenzahlen unter 30 000/µl,
- größere operative Eingriffe in den zurückliegenden 12 Stunden,

- die therapeutische Applikation von Heparin, Cumarinen, Acetylsalicylsäure (>650 mg/Tag) sowie eine weniger als 3 Tage zurückliegende thrombolytische Therapie,
  - die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowie
  - bekannte Thrombophilie-Zustände.
- Auch schwerwiegende Grundkrankheiten wie Zustände nach Transplantationen von Knochenmark, Dünndarm, Leber, Lunge oder Pankreas sowie starke Erniedrigung der T-Helfer-Zellen (< 50/µl) bei HIV-Infektion waren Ausschlussgründe.

Ausgehend von einer angenommenen 30%igen 28-Tage-Sterblichkeit in der Placebo-Gruppe wurde eine Zahl von 2280 Patienten berechnet, um mit statistischer Signifikanz eine Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit um 18 % (relativ) nachweisen zu können. Nachdem eine erste initial festgelegte Zwischenaanalyse nach 760 Patienten keine Sicherheitsbedenken erbrachte, zeigte die Auswertung der zweiten Analyse nach 1520 eingeschlossenen Patienten eine statistisch hoch signifikante Überlegenheit der Drotrecogin-alfa-Gabe. Dieses Ergebnis führte zum vorzeitigen Studienende, nachdem in 164 Studienzentren in 11 Ländern 1690 randomisierte Patienten

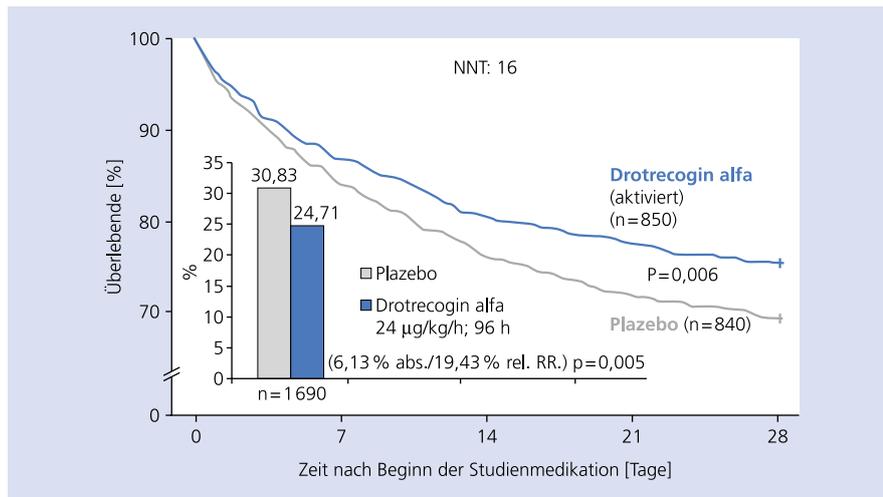


Abb. 3. PROWESS-Studie: Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf die Sterblichkeit von Sepsis-Patienten; RR = Risikoreduktion

Tab. 3. PROWESS-Studie: Sterblichkeit in der Gesamtgruppe und in den Gruppen, in denen Drotrecogin alfa (aktiviert) in Europa zugelassen ist (Heparin in Prophylaxedosierung)

	28-Tage-Sterblichkeit		p-Wert	NNT
	Placebo	Drotrecogin		
Gesamtstudie	30,8 %	24,7 %	0,005	16
≥ 2 Organdysfunktionen	33,9 %	26,5 %	0,006	14
+ Disseminierte intravasale Gerinnung (25,6 %)	49,7 %	31,6 %		
Mit Heparin (65 %)	33,0 %	26,6 %		
Ohne Heparin (35 %)	35,8 %	26,3 %		

ten die Studienmedikation (Verum oder Placebo) begonnen hatten. Bei Studieneinschluss waren die wesentlichen Patientencharakteristika wie Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Begleiterkrankungen und Anzahl der qualifizierenden Organdysfunktionen vergleichbar (Tab. 2). Auch die Lo-

kalisationen und die Erreger waren bei beiden Patientengruppen vergleichbar. Die hämostaseologischen Ausgangsparameter zeigten mit einem Median von 4,15 µg/ml (Placebo) und 4,22 µg/ml (Drotrecogin alfa [aktiviert]) bei praktisch allen Patienten erhöhte Ausgangswerte an D-Dimer. Auch die Serum-In-

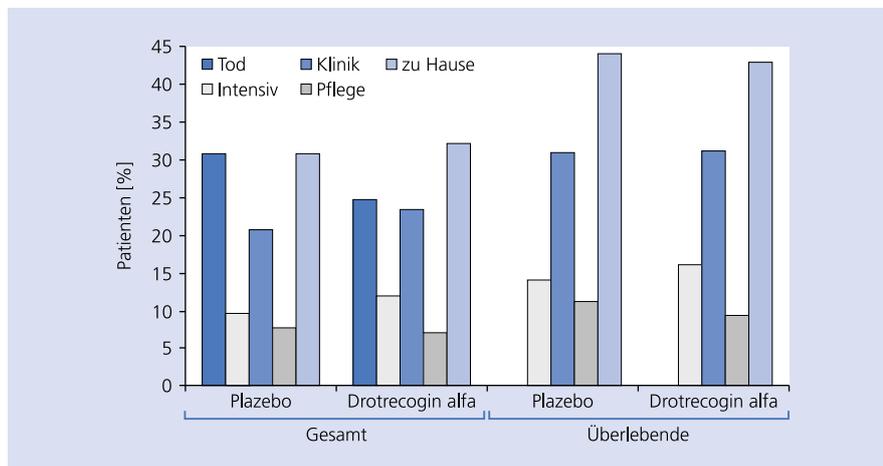


Abb. 4. PROWESS-Studie: Patientenaufenthalt an Tag 28

terleukin-6-Spiegel waren bei nahezu allen Patienten erhöht, die Medianspiegel betragen 484 pg/ml in der Placebo- und 497 pg/ml in der Verum-Gruppe. In Übereinstimmung mit Literaturangaben war die Protein-C-Plasmaaktivität mit einem Median von 50 % in der Placebo- und 47 % in der Verum-Gruppe bei mehr als 80 % der Patienten erniedrigt [17].

Die definitive Studienauswertung ergab eine 28-Tage-Sterblichkeit von 30,8 % in der Placebo- und 24,7 % in der Drotrecogin-alfa-Gruppe. Dies entspricht einer statistisch signifikanten (p = 0,005) Risikoreduktion von absolut 6,1 % und relativ 19,4 %. Dabei zeigen die beiden Kaplan-Meier-Überlebenskurven einen bei Studienbeginn einsetzenden divergierenden Verlauf (Abb. 3). In der Studie mussten 16 Patienten mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt werden, um ein zusätzliches Überleben im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu erreichen (number needed to treat, NNT = 16). Bei den Subgruppenanalysen – statistisch limitiert durch die Größe der Subgruppen – fand sich kein Anhaltspunkt für einen fehlenden oder gefährdenden Effekt der Drotrecogin-alfa-Infusion. Die bisher bekannt gewordenen Datenanalysen bestätigen ein zunehmendes Letalitätsrisiko mit zunehmender Anzahl von neu aufgetretenen, Sepsis-bedingten Organdysfunktionen. Für Patienten mit zwei oder mehr neu aufgetretenen Sepsis-bedingten Organdysfunktionen wurde eine Reduktion der Sterblichkeit von 34 auf 27 % (NNT = 14) durch Drotrecogin alfa (aktiviert) erreicht (Tab. 3). Die Höhe des Interleukin-6-Spiegels als Kenngröße der Entzündungsreaktion war ohne Einfluss auf die Wirksamkeit von Drotrecogin alfa (aktiviert); vielmehr zeigt sich für die Subgruppen mit mehr oder weniger als 1000 ng/ml IL-6-Ausgangswerten jeweils vergleichbare Reduktionen der Sterblichkeit durch Drotrecogin alfa (aktiviert). Auch für die kleinen Subgruppen der Patienten mit initial normalen Protein-C- oder Antithrombin-Aktivitäten zeigt sich eine Abnahme der Sterblichkeit durch Drotrecogin alfa (aktiviert) im Vergleich zu Placebo.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

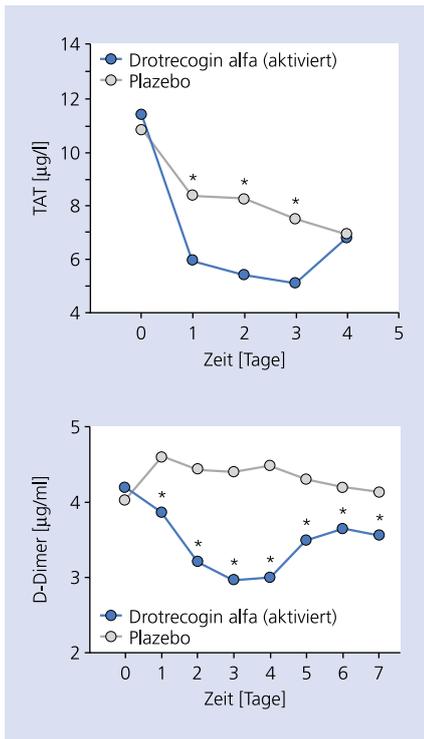


Abb. 5. PROWESS-Ergebnisse: TAT- (oben) und D-Dimer-Werte (unten) unter Placebo und Drotrecogin alfa (aktiviert)

Weitere statistische Auswertungen zu Organfunktionsveränderungen sind erschwert durch die unmittelbar mit Infusionsbeginn einsetzenden Unterschiede in der Sterblichkeit der beiden Gruppen. Sie belegen dennoch einen positiven Effekt von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf Kreislauf-, Lungen- und Hämostasefunktion innerhalb der ersten Therapiewoche. Am Studienende zeigte sich keine Zunahme von überlebenden Patienten mit schweren Residualzuständen (Abb. 4). Eine Nacherhebung über den Tag 28 hinaus zeigt einen parallelen weiteren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven mit reduzierter Sterblichkeit durch Drotrecogin alfa (aktiviert) nach 3 Monaten (33,9 versus 37,6 %;  $p < 0,05$ ) sowie nach 2,5 Jahren (47,4 versus 50,7 %;  $p < 0,1$ ). Die durchschnittliche Krankenhausbehandlungszeit (16 bis 17 Tage) und auch die durchschnittliche Intensivbehandlungsbedürftigkeit (9 Tage) waren vergleichbar für beide Patientengruppen.

Während der Drotrecogin-alfa-Infusion wurden im Median Plasmaspiegel von 45 ng/ml erreicht. Unter Verummedi-

Tab. 4. PROWESS-Studie: Nebenwirkungen

	Placebo (n = 840)	Drotrecogin alfa (n = 850)	p-Wert
Blutungen	149 (17,7 %)	212 (24,9 %)	0,001
≥ 1 schwere Nebenwirkung	102 (12,1 %)	106 (12,5 %)	0,84
Schwere Blutung*	17 (2,0 %)	30 (3,5 %)**	0,06
– Intrakraniell (fatal)	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	
Thromboembolien	25 (3,0 %)	17 (2,0 %)	0,20

\* Intrakranielle Blutung, lebensbedrohende Blutung, als schwere Blutung durch Kliniker definiert, Notwendigkeit für 3 oder mehr Erythrozytenkonzentrate innerhalb zweier aufeinander folgender Tage  
\*\* Mit Heparin 3,5 %; ohne Heparin 3,7 %

kation waren die Plasmaspiegel an D-Dimeren und Thrombin-Antithrombin-Komplexen signifikant niedriger als unter Placebo (Abb. 5). Die Serum-Interleukin-6-Werte fielen in der Verum-Gruppe deutlicher ab als in der Placebo-Gruppe [6].

Die Studientherapie war gut verträglich. Der Anteil an Patienten, die mindestens eine *schwere Nebenwirkung* erlitten, war in beiden Gruppen gleich. In Übereinstimmung mit anderen großen Studien bei schwerer Sepsis zeigte sich ein krankheitsimmanentes Risiko zum Teil schwerer und sehr selten, tödlicher Blutungskomplikationen, wobei die antithrombotische und antiinflammatorische Therapie mit aktiviertem Protein C dieses krankheitsimmanente Blutungsrisiko erhöhte (Tab. 4). *Schwerere Blutungskomplikationen* traten in der Drotrecogin-alfa-(aktiviert)-Gruppe mit 2,0 beziehungsweise 3,5 % während der Studienmedikationsphase oder im 28-Tage-Zeitraum häufiger als in der Placebo-Gruppe (1,0 bzw. 2 %;  $p = 0,24$  bzw. 0,06) auf. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine *Interaktion* von Drotrecogin alfa (aktiviert) mit Heparin in prophylaktischer Dosis. Die Inzidenz schwerer Blutungen war bei Patienten, die nur Drotrecogin alfa (aktiviert) (3,7 %) und denen, die Drotrecogin alfa (aktiviert) plus Heparin (3,5 %) erhielten, vergleichbar. Klinisch bedeutsam ist, dass schwere Blutungskomplikationen im Wesentlichen bei Patienten mit *identifizierbarem Blutungsrisiko* wie gastrointestinalen Ulze-

rationen, stark verlängerter aPTT oder Prothrombinzeit, mit Thrombozytenabfall unter 30 000/µl oder nach Traumatisierung eines Blutgefäßes oder eines gut durchbluteten Organs auftraten. Es wurden drei tödliche intrakranielle Blutungskomplikationen, zwei in der Drotrecogin-alfa-Gruppe (Tag 1 und Tag 4) und eine in der Placebo-Gruppe (Tag 10), beobachtet. Glücklicherweise sind tödliche Blutungskomplikationen bei schwerer Sepsis insgesamt selten, ihre nicht signifikante Zunahme in der PROWESS-Studie lässt die signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit bei schwerer Sepsis unverändert.

Nach Adjustierung für das unterschiedliche Überleben in beiden Gruppen ergab sich kein Unterschied für den *Transfusionsbedarf* in beiden Gruppen. Die Inzidenz klinischer thrombotischer Ereignisse war – nicht signifikant – größer in der Placebo-Gruppe (3 %) als in der Verum-Gruppe (2 %).

Literatur

1. Abraham E, Reinhard K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Critical Care Medicine* 2001;29:2081-9.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont D, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
3. Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2002;75:540-7.
4. Bajzar L, Nesheim M, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996;88:134-9.
  5. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;11:2051-9.
  6. Bernard GR, Vincent JL, Laterrre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2000;10:699-709.
  7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
  8. Bone RC, Fisher CJ Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389.
  9. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
  10. Brun-Buisson C for the French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
  11. Camerer E, Kolsto A-B, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 1996;81:1-41.
  12. Carvalho AC, Freeman NJ. How coagulation defects alter outcome in sepsis. Survival may depend on reversing procoagulant conditions. *J Crit Illness* 1994;9:51-75.
  13. Creasey AA, Chang AC, Feigen L, et al. Tissue pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin Invest* 1993; 91:2850-6.
  14. De Jonge E, Dekkers PEP, Creasey AA, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood* 2000;95:1124-9.
  15. Edbrook DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, et al. The patient-related costs of care for sepsis patients in an United Kingdom adult general intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1760-7.
  16. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Medicine* 1998;24:663-72.
  17. Eli Lilly and Company. Briefing document for Xigris™ for the treatment of severe sepsis (online). URL: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1\\_01\\_Sponsor.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_01_Sponsor.pdf)
  18. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. Mutual regulation by protein C. *Immunologist* 1998;6:84-9.
  19. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;6:408-16.
  20. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994;269:26486-91.
  21. Grey ST, Tsuchida A, Hau H, et al. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994;153:3664-72.
  22. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120:915-22.
  23. Hermans PWM, Hibberd ML, Booy R, et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet* 1999;354:556-60.
  24. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996;5:223-8.
  25. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993;103:1536-42.
  26. Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH. Activation of purified prothrombin to auto-prothrombin I or autoprothrombin II (platelet cofactor II) or autoprothrombin II-A. *Thromb Diath Haemorrh* 1960;5:218-50.
  27. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al. Activated protein C attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in rats. *Blood* 1996;87: 642-7.
  28. Oliver JA, Monroe DM, Church FC, et al. Activated protein C cleaves factor Va more efficiently on endothelium than on platelet surfaces. *Blood* 2002;100:539-46.
  29. Ostermann H. Antithrombin III in sepsis. New evidences and open questions. *Minerva Anestesiol* 2002;68:445-8.
  30. Østerud B, Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:605-17.
  31. Pittet D, Rangel-Frauso S, Li N, Tarara D, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Int Care Med* 1995;21:302-9.
  32. Quartin AA, Schein RMH, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 1997;277:1058-63.
  33. Riess H. Antithrombin in severe sepsis – „new” indication of an „old” drug? *Intens Care Med* 2000;26:657-9.
  34. Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:53-9.
  35. Rychlik R, Pfeil B. Sozioökonomische Relevanz der Sepsis in Deutschland. *Gesundheit Ökon Qual Manage* 2000;5:67-72.
  36. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econom* 2000;3:77-82.
  37. Taylor Jr. FB, Chang A, Esmon CT, et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987;79:918-25.
  38. Unpublished study results, Firma Lilly.
  39. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:33-44.
  40. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis. *JAMA*;2001;286: 1869-78.
  41. Yan SB, Dhainaut J-F. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;7:S69-74.
  42. Yan SB, Grinell BW. Antithrombotic and anti-inflammatory agents of the protein C anticoagulant pathway. *Ann Rep Med Chem* 1994;11:103-12

**Die Arzneimitteltherapie im Internet:**  
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

# Orale Eisensubstitution bei Anämie

## Fe-II-Sulfat oder Fe-III-Saccharose-Präparate?

Peter Nielsen, Hamburg

**Orale Eisen-II-Salze können gastrointestinale Störungen auslösen, die von den Patienten als sehr unangenehm empfunden werden und die Compliance negativ beeinflussen. Bedeuten neue Eisen-III-Präparate wie Selectafer® N Liquidum oder Ferroinfant® Neu liquidum eine Verbesserung der Eisentherapie mit geringen Nebenwirkungen? Sollten Sie Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung ausschließlich empfohlen werden?**

*Arzneimitteltherapie 2003;21:73-4.*

Die Antwort auf diese Fragen ist ein klares *Nein*. Es gibt leider keine Erkenntnisse, dass die genannten Präparate vergleichbar wirksam und besser verträglich sind. Ganz im Gegenteil, wie nachfolgend dargestellt, besteht unverändert äußerste Skepsis gegenüber der therapeutischen Wertigkeit oraler Fe-III-Präparate.

Wie man heute weiß, wird ionisches Eisen aus der Nahrung und aus pharmazeutischen Eisenpräparaten über den DMT1-Rezeptor (DMT=divalenten Metallionentransporter) aufgenommen. Dreiwertiges Nahrungseisen kann offenbar vorher durch das Enzym DcytB in der Bürstensaummembran zu zweiwertigem Eisen reduziert werden. Ob diese Vorreaktion allerdings bei großen Eisenmengen eines dreiwertigen Eisenpräparats effizient genug ist, bleibt unklar. Alle unabhängigen Studien zur Bioverfügbarkeit von Eisenpräparaten weltweit zeigen immer wieder, dass orale Fe-III-Präparate im Vergleich zu Fe-II-Verbindungen nur sehr schlecht aufgenommen werden. Der Grund liegt vor allem in der extrem schlechten Löslichkeit von ionischem Fe-III im Milieu des Dünndarms (pH 6,3 bis 6,8): Es stehen nur geringe Mengen an löslichem Eisen für die Reduktion zur Verfügung.

Einen nur scheinbaren Ausweg lieferte in den 80er Jahren die Herstellung von Fe-III-Hydroxid-Zuckerkomplexen, die sehr gut löslich bei fast jedem pH-Wert sind. Zu diesem Typ von Eisenpräpara-

ten gehört auch Fe-III-Saccharose, der Wirkstoff in den beiden neuen Präparaten Selectafer® N Liquidum und Ferroinfant® Neu liquidum.

Diese Verbindungen sind hochmolekular und sehr beständig, nur starke Reduktionsmittel wie Vitamin C können daraus langsam Eisen freisetzen. Für die *parenterale* Eisenmedikation sind diese Eigenschaften erwünscht und gerade Fe-III-Saccharose wird für diesen Zweck häufig verwendet.

Am Beispiel des Fe-III-Hydroxy-Polymaltose-Komplexes wurde mit aufwendigen Methoden (z.B. <sup>59</sup>Fe-markierte Präparate) gezeigt, dass Eisen aus diesen Zuckerkomplexen bei Nüchterngabe praktisch *nicht absorbiert* wird [1, 2]. Eine Therapie von Patienten mit schwerer Eisenmangelanämie über 4 Wochen (Nüchternernahme) war wirkungslos, erst das Umsteigen auf ein zweiwertiges Eisenpräparat (z. B. ferro sanol duodenal® oder Eryfe®) zeigte einen raschen Hb-Anstieg. Als gute Wirkung kann man einen Hb-Anstieg von 1 g/dl in einer Woche ansehen. Nur die Einnahme von Fe-III-Hydroxid-Polymaltose zusammen mit einer Vitamin-C-reichen Nahrung könnte möglicherweise bei solchen Verbindungen einen gewissen Effekt bringen, indem in einer chemischen Reaktion Fe-II aus der Verbindung freigesetzt wird.

Bislang kann man daraus den Schluss ziehen, dass eine bekannt gut charakterisierte Eisen-II-Verbindung vorzuziehen

ist, bevor man unkontrollierbare Reaktionen im Darmtrakt eines Patienten voraussetzen muss, um ein Therapieerfolg zu erwarten. Andere Eisen-III-Zuckerpräparate, wie Fe-III-Saccharose sind weniger exakt untersucht, doch steht aufgrund der chemischen Ähnlichkeit der Verbindungen die begründete Vermutung, dass diese Verbindungen ebenfalls nur schlecht wirksam sind.

### Praktikabilität, Verträglichkeit und Preis-Leistungs-Verhältnis von Eisen-Saccharose-Verbindungen?

Im Moment findet eine Renaissance der oralen Eisen-III-Präparate statt, die aber wissenschaftlich betrachtet sehr verwundert. In vielen Ländern, zum Beispiel den USA, gibt es wieder einen relevanten Eisen-III-Markt, weil sich kaum jemand wissenschaftlich mit Eisenbioverfügbarkeit auseinandersetzt und die falsche Meinung vorherrscht, „Eisen sei gleich Eisen“. Wegen der begrenzten Löslichkeit von Eisen im Darmmilieu und des komplizierten Eisenabsorptionsmechanismus spielt die *Galenik* von Eisen-Präparaten im Gegensatz zu anderen Spurenelementen, Vitaminen und vielen Arzneimitteln eine entscheidende Rolle. Leider gibt es für dieses praxisrelevante Thema zurzeit keine Forschungsgelder, auch Publikati-

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Nielsen,  
Martinistraße 52 (Hs N41), 20246 Hamburg,  
E-Mail: nielsen@uke.uni-hamburg.de

onen in guten Zeitschriften sind mit diesem Thema kaum zu erreichen. Deshalb bleiben die Marketing-Aussagen der Pharmafirmen von Expertenseite meist unwidersprochen.

In einer Dosis von 3 x 1 Esslöffel/Tag Selectafer® N sind etwa 20 g Flüssigkeit entsprechend 16 mg Eisen enthalten. Diese Dosis ist zur Behandlung einer Eisenmangelanämie viel zu niedrig. Hinzu kommt noch die geringe Bioverfügbarkeit. Für die Wirkstoffmenge, die in einer Kapsel ferro sanol duodenal® enthalten ist (100 mg Fe) benötigt man 125 g Selectafer® N, also eine halbe Flasche N1 (250 ml), diese kostet 3,40 € gegenüber 0,33 € für eine Kapsel ferro sanol duodenal®.

FERROinfant® ist deutlich konzentrierter, hier wird eine Dosis bei Erwachsenen von 3 x 2 Teelöffel entsprechend etwa 25 g (= 100 mg Fe-III/Tag) empfohlen, was der normalen Tagesdosis für orales Eisen entspricht. 100 mg Fe-III kosten dabei 0,75 €, also deutlich weniger als bei Selectafer® N. Geht man jedoch von einer wesentlich geringeren Wirkung aus, so sind beide Produkte auch von der Kostenseite abzulehnen.

### Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist das Duodenum, also der Ort der Eisenabsorption, selten direkt beteiligt. Patienten, bei denen aufgrund chronischer gastrointestinaler Blutverluste eine Eisenmangelanämie besteht, sprechen in der Regel deshalb gut auf eine richtig dosierte orale Eisentherapie an (Tagesdosis max. 100 mg Fe-II). Häufig wird überdosiert, was Unverträglichkeiten provoziert. Die Standardtherapie sollte aus einem Eisen-II-Präparat bestehen, denn sonst kann man den erhöhten Eisenverlust nicht ausgleichen, und es bleibt als Alternative nur eine parenterale Eisentherapie oder eine Transfusionstherapie.

Die parenterale Eisentherapie ist ebenfalls problematisch, auf Dauer kaum praktikabel und sollte nur in Einzelfällen, bei denen alle Versuche mit einer oralen Eisentherapie scheitern, eingesetzt werden [4]. In diesen seltenen

Fällen kann zuvor eine geringere Dosis eines Fe-II-Präparats, möglicherweise auch mit der Empfehlung das Eisen mit einer Mahlzeit einzunehmen, versucht werden. Mikropellets (z. B. *ferro sanol duodenal*) sind sehr gut portionierbar.

Fe-III-Saccharose kann möglicherweise als eine Art Placebo oder zusammen mit Vitamin-C-reicher Nahrung versucht werden, um in schwierigen Fällen zumindest etwas Eisen zuzuführen. Allerdings sind diese Säfte mit durchaus eigentümlichem Geschmack nicht frei von Nebenwirkungen. Die Dickdarmbakterien spalten diese Verbindungen, sodass Verstopfung und Durchfall auftreten können.

### Gelten die Argumente auch für Ferric Trimaltol?

Dieses Präparat entstammt aus einer anderen Entwicklung, es ist von *Eisenchelatoren* abgeleitet, also von Verbindungen, die Eisen im Körper binden und zur Ausscheidung bringen sollen. Hier bildet sich zwischen Fe-III und Maltol eine definierte, niedermolekulare (1 : 3) Verbindung. Diese Verbindung wird offenbar *ausreichend gut absorbiert* und führt zu einem signifikanten Serum-Eisen-Anstieg nach oraler Dosis von 30 mg Fe-III. In einer Anwendungsstudie bei Patienten mit bekannter oraler Unverträglichkeit für übliche Eisenpräparate kam es nach drei Monaten zu einem signifikanten Hb-Anstieg. Umfangreiche Studien mit dieser Substanz, die in Deutschland nicht auf dem Markt ist, gibt es bisher nicht. Unklar ist, ob der stark eisenbindende Maltol-Teil nicht nach Absorption die gleiche Menge Eisen wieder über die Nieren ausscheiden lässt. Außerdem sind toxische Reaktionen durch den Eisenchelator Maltol denkbar, ähnlich wie bei anderen Eisen-Chelatoren auch. So gibt es Daten, die eine Mutagenität von Maltol zeigen. Bei dieser möglicherweise vielversprechenden Substanz besteht also noch Klärungsbedarf. Bisher kann man auch dieses Präparat nicht empfehlen.

### Ursachen einer Therapieresistenz

In manchen Fällen mit scheinbar therapieresistentem Eisenmangel liegt mög-

licherweise keine reine oder auch überhaupt keine Eisenmangelanämie vor, sondern eine stark entzündliche Komponente, die eine Anämie erzeugt wie bei chronischer Erkrankung. In solchen Fällen ist der Nachweis einer bestehenden Eisenmangelkomponente schwierig (Serum-Ferritin erniedrigt, löslicher Transferrinrezeptor erhöht). Mit einer begrenzten parenteralen Eisentherapie kann geprüft werden, ob Eisen als Therapieprinzip überhaupt zu einem Hb-Anstieg führt.

### Fazit

Die erhofften Vorteile von Fe-III-Saccharose sind solange nicht zu erkennen, bis es unabhängige Studien gibt, die die Wirksamkeit dieser Verbindung experimentell eindeutig belegen. Dabei muss sich die Wirksamkeit mit den bekannten wirksamen Präparaten vergleichen lassen, wobei dann auch Häufigkeit von Nebenwirkungen, notwendige Therapiedauer, und Medikamentenkosten zu beachten sind. Mit den angesprochenen Eisen-III-Präparaten zeigt sich leider keine Revolution, sondern hier wird „alter Wein in neuen Schläuchen“ serviert.

Die Bezeichnung von FERROinfant® Neu Liquidum für eine Fe-III-Präparat könnte außerdem irreführend sein, da viele Ärzte, die sich mit Eisenpräparaten nicht so gut auskennen, im Studium gelernt haben, dass *Ferro* die einzige orale Eisenform ist, die eine Wirksamkeit verspricht. Korrekterweise müsste es eigentlich FERRIinfant® heißen.

### Literatur

1. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneim Forsch* 1994;44: 743-78.
2. Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittel-Forsch* 1987;37(1A):122-9.
3. Harvey RSJ, Reffitt DM, Doig LA, Meenan J, Ellis RD, Thompson RPH, Powell JJ. Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:845-8.
4. Nielsen P. Zur oralen Eisentherapie heute: Substitution mit Maß. *Editorial, Münch Med Wochenschr* 1996,138:352.

# Fortschritte bei der Therapie viraler Erkrankungen

Wolfgang Preiser und Hans Wilhelm Doerr, Frankfurt/Main

In den vergangenen Jahren gab es bei der Entwicklung antiviraler Wirkstoffe große Fortschritte, und zwar nicht nur bei der gegen die HIV-Infektion und -Erkrankung gerichteten antiretroviralen Chemotherapie. Auch die gezielte antivirale Behandlung anderer, wichtiger viraler Infektionskrankheiten ist mittlerweile möglich. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die wesentlichen Entwicklungen. Neu entwickelte Wirkstoffe mit teilweise völlig neuen Wirkungsprinzipien – viele davon durch gezieltes „Drug Design“ entwickelt – stehen pharmakologischen Weiterentwicklungen bereits bekannter Substanzen gegenüber. Zu letzteren zählen Prodrugs mit erhöhter Bioverfügbarkeit und chemische Modifikationen. Die Verwendung von Kombinationstherapien – heute obligat bei HIV-Infektionen – und prophylaktische Therapieschemata brachten ebenfalls erhebliche Verbesserungen mit sich, erfordern aber immer aufwendigere begleitende Laboruntersuchungen.

*Arzneimitteltherapie 2003;21:75-83.*

## Grundlagen der antiviralen Chemotherapie

Durch die weitgehende Nutzung zellulärer Enzyme und Stoffwechselwege können die Viren als subzelluläre Infektionserreger und obligate Zellparasiten mit einem Minimum an genetischer Information als Voraussetzung für ihre geringe Größe auskommen. Ähnlich der Krebsbekämpfung ergibt sich daraus für die antivirale Chemotherapie die Schwierigkeit, eine signifikante Hemmung der Virusreplikation ohne eine allzu starke Zelltoxizität zu erreichen. Daher ist es erforderlich, Substanzen zu entwickeln, die *gezielt* nur *virusspezifische Schritte* im viralen Replikationszyklus hemmen, das heißt, die mit vom Virusgenom kodierte Enzymen oder Strukturproteinen interferieren.

Daher setzt die antivirale Forschung die detaillierte Kenntnis viraler Replikationsmechanismen voraus und konnte erst nach den großen Fortschritten der Molekularbiologie und anderer Bereiche der Virusforschung ihren Aufschwung nehmen [1]. Aus diesem Grund hat sie in den vergangenen Jahren eine erhebliche Beschleunigung erfahren, Jahrzehnte

nachdem eine Fülle von antibakteriellen Chemotherapeutika und Antibiotika verfügbar wurde [2, 3].

Nur einige der verschiedenen Abschnitte des viralen Replikationszyklus werden bis heute therapeutisch genutzt; Tabelle 1 listet verschiedene Stadien der Virusvermehrung als potentielle Angriffspunkte auf und enthält Beispiele für antivirale Chemotherapeutika [4].

Die Mehrzahl der heute klinisch verwendeten antiviralen Chemotherapeutika interferiert mit der viralen Nucleinsäure-Synthese. Meist handelt es sich um Nucleosid- oder Nucleotid-Analoga, die anstelle der physiologischen Basen von viralen Polymerasen als Substrat angenommen werden und zur Enzymblockade oder zum Abbruch der wachsenden Nucleinsäure-Ketten führen. Pyrophosphat-Analoga und allosterische Polymeraseblocker (z. B. NNRTI bei HIV) hemmen ebenfalls die virale Nucleinsäure-Synthese. Weitere Angriffspunkte antiviraler Medikamente sind die virale Proteinsynthese, die Reifung („Cleavage“) neugebildeter viraler Vorläuferproteine, die Freisetzung von neugebildeten Viruspartikeln sowie das „Andocken“ von neugebil-

deten Virionen an zelluläre Rezeptoren und die Freisetzung („Uncoating“) der viralen Nucleinsäure aus dem umgebenden Kapsid.

## Resistenzentwicklung

Ein wichtiges und ständig weiter an Bedeutung gewinnendes Problem der antiviralen Chemotherapie ist die Resistenzentwicklung [5]. Diese beruht auf dem klassischen Prinzip von *Mutation und Selektion*; das heißt, zufällig entstandene und eine Unempfindlichkeit gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff bedingende Mutationen haben unter dem Einfluss eben dieses Wirkstoffs einen Selektionsvorteil gegenüber dem ursprünglichen „Wild“-Virus (und anderen, keine Resistenz vermittelnden Mutationen). Es gilt die Faustregel: Je spezifischer ein Medikament nur mit viruskodierten Metaboliten in der infizier-

*Für die Verfasser:*

*Dr. med. Wolfgang Preiser, Institut für Medizinische Virologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Paul Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main, E-Mail: W.Preiser@em.uni-frankfurt.de*

Tab. 1. Schritte der Virusreplikation in der Zelle und klinisch bereits eingesetzte Möglichkeiten der spezifischen Hemmung	
Schritt der Virusreplikation	Hemmstoff und Anwendung (Beispiele)
Virusadsorption an die Wirtszelle, Viruspenetration und Freisetzung der viralen Nucleinsäure („Uncoating“)	Pleconaril – Picorna-Viren Amantadin – Influenza A Enfuvirtid (T-20) – HIV
Replikation der viralen Nucleinsäure	Inhibitoren der DNS-Polymerase, z. B.: Nucleosid-Analoga – Herpesviren Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (RTI): Nucleosidische (NRTI) – HIV Nicht-nucleosidische (NNRTI) – HIV
Translation der viralen mRNA (Proteinsynthese)	Interferon – Hepatitis B und C „Antisense“-Präparate, z. B. Fomiviren – Zytomegalie
Reifung und Zusammenbau („Maturation, Cleavage and Assembly“) der neu synthetisierten viralen Proteine	Protease-Inhibitoren – HIV
Ausschleusung und Freisetzung der neu gebildeten Virionen	Neuraminidase-Hemmer – Influenza

ten Zelle interferiert, desto „anfälliger“ ist es für eine Resistenzentwicklung. Beim HI-Virus bedingen die relativ hohe Fehlerrate des viralen Enzyms reverse Transcriptase und sein fehlender „Proofreading“-Mechanismus eine hohe Mutationsrate bei der Bildung der intermediären proviralen DNS und begünstigen so die Entstehung resistenter Virusvarianten. Daher muss das Ziel einer jeden antiretroviralen Therapie – die obligatorisch eine Kombinationstherapie ist – eine möglichst *vollständige Suppression* der Virusreplikation

sein, klinisch gemessen am Absinken der Viruskonzentration („Viruslast“) unter die Nachweisgrenze. Weitere, einer Resistenzentwicklung förderliche Faktoren sind starke Replikationsaktivität, reduzierte Immunüberwachung und suboptimale Suppression, zum Beispiel durch ungenügende Wirkstoffspiegel aufgrund schlechter Compliance oder zellulärer Anti-Drug-Mechanismen. Einer Resistenzentwicklung entgegen wirken eine mögliche Beeinträchtigung der viralen „Fitness“ durch Resistenzassoziierte Mutationen und eine hohe

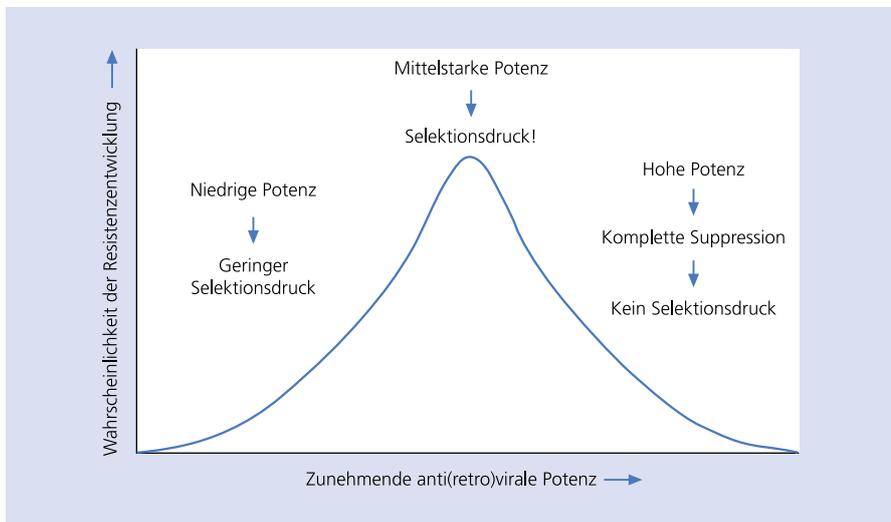


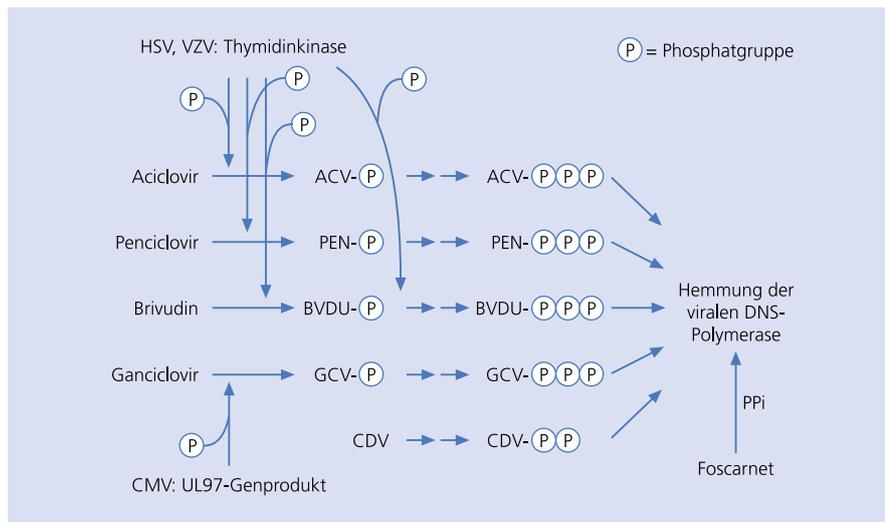
Abb. 1. Zusammenhang zwischen anti(retro)viraler Potenz der Behandlung und Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung

anti(retro)virale Potenz des Medikaments (Abb. 1) [6].

Die Problematik der Resistenzentwicklung erfordert somit vermehrte Aufmerksamkeit. Die virologische Überwachung (Monitoring) des Therapie-Erfolgs („Viruslast“-Testung) ist bei HIV, aber auch etwa beim Zytomegalie-Virus wesentlich. Phäno- oder genotypische Methoden zur frühzeitigen Erkennung im Patienten neu entstandener, therapieresistenter Virusvarianten sind zu wichtigen zusätzlichen Aufgabenfeldern der virologischen Laboratoriumsdiagnostik geworden. Obwohl das Resistenzproblem bei anderen Viren nicht dasselbe Ausmaß erreicht wie bei HIV, kommt es auch hier mitunter zur Entstehung einer antiviralen Resistenz.

Abbildung 2 illustriert die prinzipiellen Möglichkeiten der antiviralen Resistenzentstehung bei Herpes-Viren: Nucleosid-Analoga müssen zunächst intrazellulär von (virus- oder zell-kodierten) Kinasen zu Nucleotiden phosphoryliert werden, um der viralen Polymerase als „falsches“ Substrat zu dienen. Daher kann eine Mutation des für die Kinasen kodierenden viralen Gens (z. B. für die Thymidinkinase des Herpes-simplex-Virus, das UL97-Genprodukt des CMV) mit resultierender veränderter Substratspezifität zu einem Ausfall der Phosphorylierung und auf diesem Wege zur Resistenz führen. Hier können Nucleotid- und Pyrophosphat-Analoga, welche nicht auf eine initiale Phosphorylierung angewiesen sind, erfolgreich eingesetzt werden. Mutationen der viralen Polymerase selbst jedoch führen oft zu Resistenzen gegenüber allen genannten Stoffgruppen.

Nicht jedes Therapieversagen darf mit einem Medikamentenversagen gleichgesetzt werden. Bevor eine Resistenztestung erfolgt, sollten zunächst Wirtsfaktoren wie mangelnde Compliance, pharmakokinetische Einflüsse (z. B. verminderte Absorption) und Änderungen des intrazellulären Arzneistoffmetabolismus als Ursache ausgeschlossen werden. Allerdings begünstigen diese Faktoren ihrerseits wiederum die Entstehung resistenter Virusstämme.



**Abb. 2. Aktivierung Herpesvirus-wirksamer Chemotherapeutika durch intrazelluläre Phosphorylierung:** Die Nucleosid-Analoga Aciclovir (ACV), Penciclovir (PCV, orales Prodrug: Famciclovir) und Ganciclovir (GCV) müssen zunächst von Virus-kodierten Enzymen monophosphoryliert werden, bei Brivudin (BVDU) erfolgen sogar die ersten beiden Phosphorylierungsschritte durch die virale Thymidinkinase. Diese Phosphorylierung entfällt bei dem bereits monophosphorylierten Nucleosid-Analogen CDV (Cidofovir) und dem allosterischen DNS-Polymerasehemmer Foscarnet (PFA), weswegen diese Substanzen gegen Mutationen in der viralen Thymidinkinase beziehungsweise dem UL97-Genprodukt unempfindlich sind. Mutationen der viralen Polymerasen selbst können bei allen Substanzgruppen zu Resistenzen führen.

## Antiretrovirale Therapie

Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) etwa ab 1996 haben sich Prognose und Epidemiologie der HIV-Infektion zumindest in den reichen Ländern grundlegend geändert. Dies spiegelt sich in den stark zurückgegangenen Zahlen der AIDS-Neuerkrankungen und AIDS-Todesfälle, bei zugleich steigenden HIV-Prävalenzraten (da Neuinfizierte hinzukommen, aber zugleich weniger Patienten an AIDS sterben) wider. Leider beschränkt sich diese positive Entwicklung bislang so gut wie ausschließlich auf die Industrieländer, und die breite Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie in den am stärksten betroffenen Ländern ist ein aktuelles und brennendes Problem.

Zidovudin als erster Reverse-Transcriptase-Inhibitor (RTI) vermag alleine die HIV-Replikation (gemessen als so genannte „Viruslast“ im Plasma) nur über einen kurzen Zeitraum zu unterdrücken. Dabei kommt es rasch zur Selektion resistenter Virusvarianten, und spezifische Mutationen im Reverse-Transcriptase-(RT)-Gen des HIV-1 können mit diesem

Therapieversagen korreliert werden. Die Einführung weiterer kompetitiv wirkender nucleosidischer und nucleotidischer RTI (NRTI und NtRTI), der allosterisch nicht-kompetitiv die RT hemmenden nicht-nucleosidischen NNRTI und der Protease-Inhibitoren (PI) brachte den Durchbruch in der HIV-Therapie (Abb. 3). Prinzipiell muss die antiretrovirale Behandlung – wie bei antituberkulösen – stets als Kombinationstherapie mit mindestens drei verschiedenen antiretroviralen Substanzen erfolgen. Der Grund hierfür liegt in der extrem hohen Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung unter Einfach- oder Doppeltherapie [7].

Eine HAART umfasst daher *mindestens drei Wirkstoffe*: zwei NRTI plus ein PI, zwei NRTI plus ein NNRTI oder drei NRTI. Problematisch sind in der Praxis die *Nebenwirkungen*, die zum Teil klassentypisch, zum Teil substanzspezifisch sind. Zudem kommt es zu vielfältigen *Interaktionen* untereinander wie auch mit weiteren, bei HIV-Patienten oft eingesetzten Medikamenten. Eine sorgfältige Auswahl unter Berücksichtigung der individuellen Vor- und Begleiterkrankungen ist daher wesentlich,

ebenso wie eine engmaschige Kontrolle diverser biochemischer und hämatologischer Werte. Wesentlich ist natürlich auch die Überwachung des Therapieerfolgs durch regelmäßige Verlaufuntersuchungen sowohl der CD4-Zellzahl (Immunrestitution?) als auch der Viruskonzentration (optimale Suppression der Virusreplikation?).

Die – meist gegen HIV-1 und HIV-2 wirksamen – NRTI werden zunächst durch zelluläre Enzyme zum Triphosphat phosphoryliert und dann von der viralen reversen Transcriptase als unphysiologisches Substrat verwendet. Bei den NtRTI entfällt der erste Phosphorylierungsschritt; diese greifen wie die NRTI kompetitiv am katalytischen Zentrum der reversen Transcriptase an. Die NNRTI interagieren hingegen allosterisch ohne vorhergehende Aktivierung mit der reversen Transcriptase, allerdings nur bei HIV-1.

Die Protease-Hemmer binden peptidomimetisch anstelle der Virusproteine an die virale Protease und blockieren somit die zur Bildung von infektiösen Viruspartikeln erforderliche Prozessierung von viralen Vorläufer-Strukturproteinen und dadurch die „Reifung“ der neugebildeten Viruspartikel.

Bis heute sind 16 Wirkstoffe aus den drei Gruppen NRTI, NNRTI und Protease-Hemmer zur HIV-Therapie zugelassen; als Angriffsziele dienen die spezifisch retroviralen Enzyme reverse Transcriptase (bei den NRTI und den NNRTI) und Protease (bei den PI).

In Kürze ist mit der Zulassung des Fusions-Inhibitors *Enfuvirtid* (T-20, Fuzeon®) als erstem Vertreter einer völlig anderen Wirkstoffgruppe zu rechnen. Es handelt sich um ein Peptid aus 36 Aminosäuren, welches mit der homologen Region auf dem viralen Glykoprotein gp41 interagiert und so die Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran verhindert, welche zur Infektion der Zelle notwendig ist. Als Peptid muss Enfuvirtid subkutan injiziert werden und natürlich auch stets als Komponente einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung eingesetzt werden.

Virologisches Ziel der HAART ist, wie erwähnt, die vollständige Unterdrü-

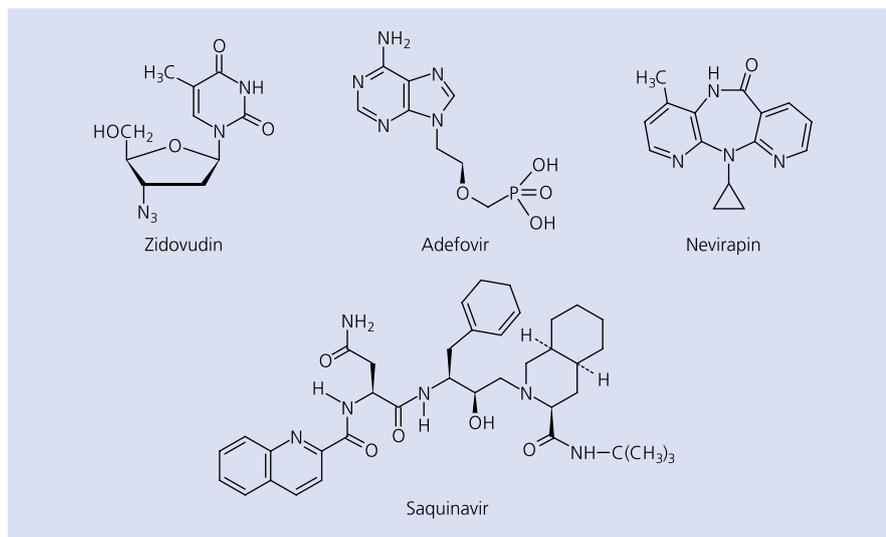


Abb. 3. Strukturformeln von Zidovudin (nucleosidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer – NRTI), Adefovir (nucleotidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer – NtRTI), Nevirapin (nicht-nucleosidischer Reverse-Transcriptase-Hemmer – NNRTI) und dem Protease-Inhibitor Saquinavir

ckung der aktiven Virusreplikation, gemessen als Viruskonzentration, welche unter der Nachweisgrenze hochempfindlicher Tests liegen sollte. Der optimale Zeitpunkt zum Therapiebeginn ist umstritten; einerseits kann ein frühzeitiger Beginn die Entwicklung einer Immunsuppression verhindern, andererseits setzt er den Patienten lange den Nebenwirkungen der Substanzen aus und birgt die Gefahr einer Resistenzentwicklung. Nichtsdestotrotz gibt es eine Reihe von allgemein anerkannten Kriterien [8, 9].

Ein wichtiger Aspekt bei HIV ist die Möglichkeit einer wirksamen Postexpositions-Prophylaxe (HIV-PEP). Die möglichst umgehende (innerhalb von Stunden) Einnahme antiretroviraler Substanzen senkt das Risiko einer Infektionsübertragung stark. Eine HIV-PEP ist im beruflichen Bereich (Nadelstichverletzungen im Krankenhaus) und zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung bereits Standard. Sogar Kurzzeit-Therapien mit Zidovudin oder die Einmalgabe von Nevirapin bewirken eine deutliche Senkung des perinatalen Infektionsrisikos und kommen auch für einen Einsatz in Entwicklungsländern in Betracht [10].

Da trotz aller Fortschritte bei einigen HIV-Infizierten – aufgrund von Resistenzen oder Kontraindikationen – alle

derzeitigen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind, setzt man große Hoffnung auf neue antiretrovirale Substanzen mit neuen Angriffspunkten. Unter den Kandidaten sind Adsorptions-(gp120-) Inhibitoren, Korezeptor-Antagonisten, Fusions-(gp41-)Inhibitoren (wie das in Kürze eingeführte T-20), Antisense-Oligonucleotide, Integrase-Inhibitoren, Transkriptions-(Transaktivations-)Inhibitoren und die Gentherapie.

### Medikamente gegen Alpha-Herpesviren

Aciclovir ist als erstes Medikament überhaupt mit hochspezifischer antiviraler Wirkung zur Ursubstanz einer ganzen Reihe von Nucleosid-Analoga geworden. Sein Spektrum umfasst vornehmlich die Alpha-Herpesviren (Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, Varizella-Zoster-Virus). Die Substanz ist kaum toxisch. Aciclovir ermöglicht die Behandlung schwerer Erkrankungen wie der Herpes-simplex-Enzephalitis, kann aber auch im Rahmen einer prophylaktischen (supprimierenden) Behandlung eines häufig rezidivierenden Herpes genitalis die Lebensqualität Betroffener erheblich steigern. Nachteilig ist die geringe orale Bioverfügbarkeit.

Der Valin-Ester des Aciclovir, Valaciclovir, wird als Prodrug besser aus dem

Darm resorbiert und ermöglicht eine bequemere und sicherere orale Verabreichung. Analog wird Famciclovir als 6-Desoxy-Diacetylerster von Penciclovir aufgrund seiner guten Bioverfügbarkeit als orales Prodrug eingesetzt. Beide Wirkstoffe verringern das Risiko einer postzosterischen Neuralgie und sind zur Behandlung des primären wie des rezidivierenden Herpes genitalis zugelassen [11, 12].

Ein weiteres Nucleosid-Analogon, Brivudin, hat eine gute orale Bioverfügbarkeit und ist zur Behandlung des Herpes zoster zugelassen [13].

### Medikamente gegen das Zytomegalie-Virus (CMV)

Mittel der Wahl gegen CMV-Erkrankungen ist das Nucleosid-Analogon Ganciclovir. Es hat eine deutlich größere Toxizität und geringe therapeutische Breite als Aciclovir. Die schlechte orale Bioverfügbarkeit wirkt insbesondere bei der notwendigen langfristigen Erhaltungstherapie von AIDS-Patienten mit CMV-Retinitis Probleme auf, die durch die Einführung des Valin-Esters Valganciclovir behoben werden sollten (Abb. 4).

Wie in Abbildung 2 gezeigt, ist bei den Nucleosid-Analoga eine intrazelluläre Phosphorylierung zum eigentlich wirksamen, das heißt die DNS-Polymerase hemmenden Triphosphat (Nucleotid) erforderlich. Eine Resistenzentwicklung kann, wie bereits beschrieben, durch Mutationen der viruskodierten Enzyme Thymidinkinase (bei den Alpha-Herpesviren) beziehungsweise des UL97-Genprodukts des CMV bedingt sein. Dies ist glücklicherweise relativ selten, kommt aber bei immunkompromittierten Patienten vor, die über lange Zeiträume antiviral therapiert werden müssen, ohne dass ihre körpereigene Abwehr imstande ist, der floriden Infektion Herr zu werden [14].

Bei Verdacht auf eine antivirale Resistenz (oder wenn die Ganciclovir-induzierte Knochenmarktoxizität problematisch ist, z. B. bei Knochenmarktransplantierten) kann das Phosphonat Foscarnet eingesetzt werden

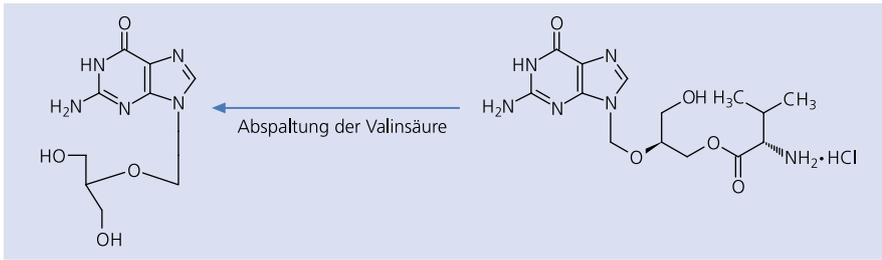


Abb. 4. Strukturformel von Ganciclovir (links) und seinem Valin-Ester Valganciclovir, der als orales Prodrug Verwendung findet.

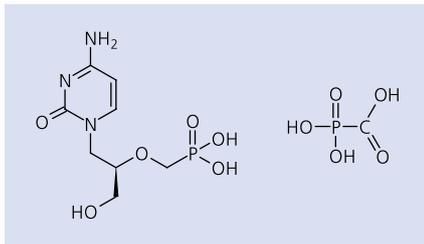


Abb. 5. Strukturformeln von Cidofovir (links) und Foscarnet (rechts). Man beachte die beim Cidofovir als Nucleotid-Analogon bereits in der Grundsubstanz vorhandene Phosphatgruppe und den einfachen Aufbau des allosterischen Polymerasehemmers Foscarnet.

(Abb. 5). Diese Substanz umgeht die Phosphorylierung und wirkt als allosterischer DNS-Polymerasehemmer direkt hemmend auf die virale Polymerase, ist allerdings sehr toxisch.

Auch *Cidofovir* ist nicht auf ein virales Enzym zur Phosphorylierung angewiesen. Es handelt sich hierbei um ein Nucleosidphosphonat-Analogon (Abb. 5). Die für die Phosphorylierung zum Cidofovir-Diphosphat, dem funktionellen Analogon zum Nucleosid-Triphosphat, erforderlichen zwei Phosphorylierungen erfolgen durch zelluläre Enzyme. Als Cidofovir-Diphosphat inhibiert Cidofovir die virale DNS-Polymerase und konkurriert mit dem natürlichen Substrat Desoxycytosin-Triphosphat. Wegen der fehlenden Monophosphorylierung durch eine virale Kinase ist Cidofovir weniger CMV-spezifisch als Ganciclovir, daher zytotoxischer (Nebenwirkungen!) und auch gegen eine Reihe anderer DNS-Viren wirksam. Aufgrund der langen intrazellulären Halbwertszeit wird es in Wochenabständen intravenös verabreicht, zur Verminderung der Nephrotoxizität

zusammen mit physiologischer Kochsalzlösung und Probenecid [15].

Cidofovir ist eine attraktive Substanz in vitro und in vivo gegen zahlreiche DNS-Viren: Neben den Herpesviren zählen hierzu Adeno-, Papilloma-, Polyoma- und Pockenviren, das heißt Genera, gegen die derzeit sonst keine spezifischen Virustatika verfügbar sind und die teilweise als potentielle bioterroristische Waffen gefürchtet werden. In Studien wurde teilweise erfolgreich eine topische Anwendung von Cidofovir auf Haut und Schleimhaut, zum Beispiel gegen Papillomavirus-induzierte Läsionen, und die intravitreale Injektion bei CMV-Retinitis durchgeführt.

*Fomivirsin* (ISIS 2922) ist das weltweit erste klinisch verwendete Antisense-Präparat. Es handelt sich um ein 21 Nucleotide langes Phosphorothioat-Oligonucleotid (Abb. 6). Die Basenfolge des Fomivirsin ist komplementär zu einer Teilsequenz der Boten-RNS-Transkripte der „major immediate early“ Region 2 (IE2) des CMV. Durch die Komplementarität des Fomivirsin zur transkribierten Virus-RNS wird die Synthese des IE2-Proteins gehemmt; dieses steuert die virale Genexpression und ist daher notwendig für die Replikation des CMV.

Fomivirsin wird bei anderweitig nicht behandelbaren Patienten mit CMV-Retinitis intravitreal injiziert. Seine Stabilität ist durch Austausch eines Sauerstoffatoms in der Phosphatgruppe gegen ein Schwefelatom erhöht. Durch den grundlegend anderen Wirkungsmechanismus besteht keine Kreuzresistenz mit den aufgeführten Chemotherapeutika. Aufgrund der im Zeitalter der hochaktiven

5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCG-3'

Abb. 6. Basensequenz des Fomivirsin (ISIS 2922): modifiziertes Oligonucleotid, das intravitreal appliziert bei CMV-Retinitis an die mRNA der „major immediate early“ Region 2 (IE2) des CMV bindet und deren Translation verhindert.

antiretroviralen Therapie (HAART) stark zurückgegangenen Inzidenz und Prävalenz der CMV-Retinitis spielt dieses innovative Medikament allerdings derzeit nicht die ursprünglich erwartete große Rolle.

Bei einer zunehmend wichtigen Risikogruppe für CMV-induzierte Erkrankungen, immunsupprimierten Patienten nach Knochenmark- oder Organtransplantation, spielen neben neuen Chemotherapeutika auch *verbesserte Management-Schemata* eine wichtige Rolle. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Optionen mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen [16, 17].

### Neue Medikamente gegen Influenza-Viren: Neuraminidase-Hemmer

Schon seit geraumer Zeit sind *Amanadin* und *Rimantadin* zur prophylaktischen und frühtherapeutischen Chemotherapie der echten Virusgrippe verfügbar. Ihr Prinzip ist die Inhibition des „virus uncoating“, also der Freisetzung des Virusgenoms in der infizierten Zelle durch Blockierung des M2-Protonenkanals des Influenza-A-Virus. Gegen Influenza B oder C haben sie keine Wirkung, und es kommt recht schnell zur Resistenzentstehung [18].

Die Neuraminidase-Inhibitoren wurden als gänzlich neue Substanzgruppe durch gezieltes Drug Design entwickelt. Es handelt sich um Analoga der Sialinsäure, die selektiv das virale Enzym *Neuraminidase* (auch Sialidase genannt) und auf diese Weise die Freisetzung neu gebildeter Influenza-Virionen von der infizierten Epithelzelle und ihre Ausbreitung im Respirationstrakt hemmen. Sie sind sowohl gegen Influenza-A- als auch -B-Viren und auch gegen für den Menschen neue, potentiell pandemisch

**Tab. 2. Optionen zum Management von CMV-Infektionen bei Knochenmarkstransplantierten****1. Antivirale Behandlung der manifesten CMV-assoziierten Erkrankung**

- + Keine „unnötige“ (mit Toxizität und hohen Kosten verbundene) antivirale Therapie
- Bleibt oft erfolglos

**2. Prophylaktische Therapie: alle Risikopatienten (z. B. nach Knochenmarkstransplantation)**

- + Vermeidet CMV-Erkrankungen
- Exponiert Patienten gegenüber dem Chemotherapeutikum, die keine CMV-Erkrankung entwickeln würden

**3. Suppressiv/prophylaktische Therapie**

Bei Nachweis einer peripheren (z. B. aus Urin, Abstrich) oder systemischen CMV-Infektion (z. B. aus dem Blut mittels pp65-Antigenämietest oder PCR) im Rahmen einer regelmäßigen „Surveillance“

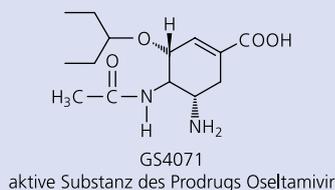
- + Verbindet Vorteile von 2. (Vermeidung von CMV-Erkrankungen durch frühzeitige Therapie der Infektion) mit denen von 1. (antivirale Therapie nur für die Patienten mit dem höchsten Erkrankungsrisiko, somit Vermeidung „unnötiger“ Medikamenten-Exposition).

Jedoch ungelöste Frage des optimalen (zuverlässigen, schnellen und empfindlichen) Testverfahrens zur „Surveillance“!

Hinweis: 2. und 3. werden eingesetzt, bevor es zur Erkrankung kommt

auf tretende Influenza-Stämme aus dem Tierreich wirksam [19].

Bislang sind zwei Neuraminidase-Inhibitoren verfügbar, *Zanamivir* und *Osetamivir* (Abb. 7). Ersteres wird topisch als Pulver inhaliert, während die gute Bioverfügbarkeit des Osetamivirs eine orale Gabe zulässt (aktiver Metabolit GS4071). Beide Substanzen sind gut verträglich und beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit einer gleichzeitigen Influenza-Vakzinierung, können also während Epidemien zur „Überbrückung“ dienen. Die jährliche Influenza-Impfung von Patienten aus Risikogruppen und von medizinischem Personal darf aber wegen dieser nun möglichen Therapieform keinesfalls unterbleiben [20].

**Abb. 7. Neuraminidase-Hemmer Zanamivir und Osetamivir-Metabolit GS4071**

Neuraminidase-Inhibitoren werden klinisch zur Prophylaxe wie auch zur Frühbehandlung – innerhalb von maximal zwei Tagen nach Krankheitsbeginn – etablierter Influenza-Erkrankungen eingesetzt [21]. Bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn lassen sich die Krankheitsdauer verkürzen und der Schweregrad verringern. Eine bislang ungelöste Frage ist die *Indikationsstellung*; prinzipiell kann diese aufgrund eines positiven Virusnachweises oder aufgrund des klinischen Bildes in Kenntnis der epidemiologischen Situation erfolgen. Wegen der erforderlichen Schnelligkeit sind herkömmliche Labortests ungeeignet. Neu entwickelte *Schnelltests* zum Virusantigennachweis in der Praxis oder am Patientenbett sind bislang für die individuelle Diagnose oft zu unempfindlich und nicht ausreichend spezifisch, haben jedoch ihren Wert bei Epidemien. Es ist zu hoffen, dass die Verwendung der neuen Mittel zu einer Verringerung unnötiger *Antibiotika-Verordnungen* beiträgt und so die Gefahr der bakteriellen Resistenzentwicklung verringert.

**Medikamente gegen Enteroviren**

Der so genannte Kapsid-Inhibitor oder Canyon-Blocker *Pleconaril*, ein kleines Molekül mit guter oraler Bioverfügbarkeit, bindet in einer auf dem Picorna-

virus-Kapsidprotein VP1 gelegenen hydrophoben Tasche und behindert so die Funktion des so genannten „Canyon“ [22]. Da dieser für die Interaktion von Picorna-Viren mit dem Rezeptor auf der Zielzelle sowie für die Freisetzung der viralen Nucleinsäure aus dem umgebenden Kapsid erforderlich ist, besitzt Pleconaril eine antivirale Aktivität gegenüber Viren aus der Familie Picornaviridae. Hierzu gehören Vertreter wie die Rhinoviren als Erreger von Erkältungskrankheiten, die Enteroviren als Erreger von Sommergrippe, Hand-Fuß-Mund-Krankheit, Morbus Bornholm, aseptischer Meningitis und Myokarditis sowie viele andere [23].

Trotzdem ist eine Zulassung bislang weder in den USA noch in Europa erfolgt, da klinische Studien bisher anscheinend nicht den Nachweis überzeugender Vorteile erbringen konnten [24]. Die Gabe von Pleconaril sollte aber bei schweren, durch Picorna-Viren ausgelösten Erkrankungen, wie etwa chronischer Meningoenzephalitis bei Immunsupprimierten, Myokarditis, Rhinovirusbedingter Pneumonitis, Poliomyelitis und Post-Polio-Syndrom, erwogen werden [25].

**Therapie der chronischen Virushepatitis B und C**

Zur antiviralen Therapie der chronischen Virushepatitis B oder C – insbesondere zur Vermeidung der Langzeitfolgen Leberzirrhose und Leberzellkarzinom – werden bereits seit geraumer Zeit Interferone (Interferon alfa) in Form einer subkutanen Injektion eingesetzt; die Ansprechraten sind hierbei insgesamt jedoch unbefriedigend. Interferone können aufgrund ihres natürlichen Ursprungs als „antivirale Antibiotika“ bezeichnet werden. Sie werden als Antwort auf bestimmte Stimuli – unter anderem im Verlaufe einer akuten viralen Infektion – von Zellen als Zytokine ausgeschüttet. Sie induzieren verschiedene antiviral wirksame Mechanismen, darunter eine Immunmodulation (erhöhte MHC-Klasse-I- und -II-Molekülexpression auf der Zelloberfläche und dadurch verstärkte Antigenpräsentation, Induk-

Tab. 3. In Deutschland derzeit (Stand: Dezember 2002) verfügbare systemische antivirale Chemotherapeutika mit Preisen (Stand: Januar 2002)

INN	Handelsname (Beispiel®), Hersteller	Darreichungsform und Preis [€]	Anmerkung
<b>Alpha-Herpesviren: Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HSV-1, HSV-2); Varizella-Zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV)</b>			
Aciclovir (ACV)	Zovirax, GlaxoSmithKline	35 Tabletten à 400 mg 53,41	Geringe Toxizität; schlechte orale Bioverfügbarkeit ⇒ bei vitaler Indikation i. v.!
Valaciclovir (Val-ACV)	Valtrex, GlaxoSmithKline	42 Tabletten à 500 mg 174,01	ACV-Prodrug mit verbesserter oraler Bioverfügbarkeit
Famciclovir (FAM)	Famvir, Novartis Pharma	15 Tabletten à 250 mg 170,49	Orales Prodrug von Penciclovir (PCV)
Brivudin (BVDU)	Zostex, Berlin Chemie	35 Tabletten à 125 mg 115,03	Gute orale Bioverfügbarkeit; nicht gegen HSV-2
Ganciclovir (DHPG, GCV)	Cymeven, Syntex/Roche	1 Injektions-Flasche à 500 mg 87,15 168 Kapseln à 250 mg 1 022,66	Geringe orale Bioverfügbarkeit; höhere Toxizität als ACV
Valganciclovir (Val-GCV)	Valcyte, Roche	60 Tabletten à 450 mg 1 668,43	GCV-Prodrug mit guter oraler Bioverfügbarkeit (60 %)
Foscarnet (PFA)	Foscavir, Astra Zeneca	6 Infusions-Flaschen (250 ml) à 15,4 mg 525,39	Nicht-kompetitiver (allosterischer) DNS-Polymerase-Hemmer
Cidofovir (HPMPC, CDV)	Vistide, Pharmacia	5 ml Infusionslösungs-Konzentrat à 375 mg 1 115,15	Phosphonat: initiale Monophosphorylierung durch virales Enzym entfällt
Fomiviren	Vitravene, Isis/Ciba Vision	1 Durchstichflasche à 1,65 mg Fomiviren-Natrium 1 140,47	Nur intravitreal anwendbar; bisher einziges „Antisense“-Medikament
<b>Hepatitis-B-(HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)</b>			
Interferon alfa-2a	Roferon-A, Roche	3 Patronen (à 0,6 ml) à 18 Mio I.E. 881,48	Starke und oft als sehr unangenehm empfundene unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Interferon alfa-2b (rekombinant)	Intron A, Essex Pharma	2 Durchstichflaschen (à 3 ml) à 18 Mio I.E. 624,92	
Interferon alfacon-1	Inferax, Yamanouchi	6 Eindosis-Durchstichflaschen à 9 µg 284,98	Dto.
Peginterferon alfa-2b	PegIntron, Essex Pharma	4 Durchstichflaschen à 80 µg 940,45	Durch Pegylierung verbesserte Pharmakokinetik: gleichmäßigere Wirkstoffspiegel
Peginterferon alfa-2a	Pegasys, Roche	1 Fertigspritze à 180 µg 361,43	Gegen HBV wirksames Nucleosidanalogon (gegen HIV: Eпивir®)
Lamivudin (3TC)	Zeffix, GlaxoSmithKline	28 Tabletten à 100 mg 140,23	
Ribavirin	Rebetol, Essex Pharma	84 Kapseln à 200 mg 652,85	Oral kombiniert mit Interferon gegen HCV
<b>Respiratorisches Synzytialvirus (RSV)</b>			
Ribavirin	Virazole, ICN	3 x 6 g Trockensubstanz (k.A.)	Als Inhalation bei schweren Infektionen
<b>Influenzaviren</b>			
Amantadin	Amantadin beta, betapharm; Infex, Merz	100 Tabletten à 100 mg 23,79 20 Tabletten à 100 mg 7,15	Nur Influenza A
Zanamivir	Relenza, GlaxoSmithKline	5 x 4 Einzeldosen 29,74	Influenza A und B; per inhalationem
Oseltamivir	Tamiflu, Roche	10 Kapseln à 75 mg 21,56	Influenza A und B; oral

tion eines „antiviralen Zustands“ der Zelle) und eine Hemmung der viralen Proteinsynthese und -glykosylierung, etwa über die Inaktivierung von viraler Boten-RNS durch Aktivierung einer Ribonuclease [26].

Das *pegylierte Interferon* stellt eine chemische Modifikation des natürlich vorkommenden Interferon alfa dar; die kovalente Anbindung von Polyethylenglykol (Pegylierung) beeinträchtigt das aktive Zentrum von Interferon alfa nicht, verzögert jedoch seine Inaktivierung durch enzymatische Proteolyse,

wodurch die Plasmahalbwertszeit zehnmal länger wird. Die auf diese Weise verbesserte Pharmakokinetik erlaubt eine seltenere Verabreichung (einmal wöchentlich anstatt alle zwei bis drei Tage) und erreicht durch einen längerfristig konstanten Wirkstoffspiegel eine bessere Ansprechrate.

Zur Behandlung der Hepatitis B wurde kürzlich das auch als antiretrovirales Nucleosid-Analogon verwendete *Lamivudin* (3TC) zugelassen. Wie bei HIV hemmt es auch beim Hepatitis-B-Virus (HBV) die Reverse-Transcriptase-

Aktivität der viralen DNS-Polymerase. Leider bereitet die schnelle Resistenzentwicklung Probleme; sie ist meist – wie auch bei HIV – mit einer Mutation des „YMDD“-Motivs (Aminosäuresequenz YMDD = Tyr-Met-Asp-Asp) der aktiven Region der viralen Polymerase assoziiert und betrifft bis zu ein Fünftel der Behandelten während des ersten Behandlungsjahres.

Zahlreiche andere Polymerase-Hemmer, darunter *Penciclovir* und *Adefovir-Dipivoxil*, zeigen ebenfalls eine anti-HBV-Aktivität und befinden sich in verschie-

**Tab. 4. In Deutschland derzeit (Stand: Dezember 2002) verfügbare antiretrovirale Chemotherapeutika mit Preisen (Stand: Januar 2002)**

INN	Handelsname® (Beispiel), Hersteller	Darreichungsform und Preis [€]
<b>Kompetitive Hemmstoffe der reversen Transcriptase: nucleosidische RTI (NRTI)</b>		
Zidovudin (ZDV, AZT)	Retrovir, GlaxoSmithKline	60 Tabletten à 300 mg 422,25
Didanosin (ddl)	Videx, Bristol-Myers Squibb	30 Kapseln à 250 mg 236,72
Zalcitabin (ddC)	HIVID, Roche	100 Tabletten à 0,75 mg 281,08
Stavudin (d4T)	Zerit, Bristol-Myers Squibb	56 Kapseln à 30 mg 324,57
Lamivudin (3TC)	Epivir, GlaxoSmithKline	60 Tabletten à 150 mg 318,27
Abacavir (ABC)	Ziagen, GlaxoSmithKline	60 Tabletten à 300 mg 476,03
Fixe Kombinationen:		
Zidovudin + Lamivudin	Combivir, GlaxoSmithKline	60 Tabletten 740,52
Zidovudin + Lamivudin + Abacavir	Trizivir, GlaxoSmithKline	40 Tabletten 811,04
<b>Kompetitive Hemmstoffe der reversen Transcriptase: nucleotidische RTI (NtRTI)</b>		
Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF)	Viread, Gilead	30 Tabletten à 245 mg 577,07
<b>Nichtkompetitive Hemmstoffe der reversen Transcriptase: nicht-nucleosidische RTI (NNRTI)</b>		
Nevirapin (NVP)	Viramune, Boehringer Ingelheim	60 Tabletten à 200 mg 438,61
Delavirdin (DLV)	Rescriptor, Pharmacia Upjohn/Pfizer	k. A.
Efavirenz (EFV)	Sustiva, Bristol-Myers Squibb	30 Kapseln à 100 mg 82,93
<b>Hemmer der Protease (PI)</b>		
Saquinavir (SQV)	Invirase, Fortovase®, Roche	270 Kapseln à 200 mg 584,21
Ritonavir (RTV)	Norvir, Abbott	336 Kapseln à 100 mg 602,44
Indinavir (IDV)	Crixivan, MSD	135 Kapseln à 333 mg 294,56
Nelfinavir (NFV)	Viracept, Roche	270 Tabletten à 250 mg 595,89
Amprenavir (APV)	Agenerase, GlaxoSmithKline	480 Kapseln à 150 mg 797,92
Lopinavir (LPV; plus niedrig dosiertem Ritonavir: „Boosterung“)	Kaletra, Abbott	180 Kapseln à 133 mg 746,27

denen Stadien der klinischen Erprobung. Erfolgt die Behandlung chronisch HBV-Infizierter mit dem Ziel der Ausheilung, so ist ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet – zusätzlich zu hohen Dosen HBV-Hyperimmunglobulin – die Gabe nach Lebertransplantation, um eine Re-Infektion der Transplantatleber mit HBV zu verhindern [27, 28].

Bei der *chronischen Hepatitis C* sind die Erfolgchancen einer Interferon-Monotherapie mit weniger als 20 % sehr ma-

ger. In Kombination mit dem – allein gegen HCV wirkungslosen – *Ribavirin* steigt die Chance für eine dauerhafte Beendigung der Virusreplikation auf knapp 50 % [29]. Daher wird eine solche Kombinationstherapie in den aktuellen Richtlinien empfohlen [30]. Eine aktuelle Neuerung ist der Befund, dass eine frühzeitige Therapie der akuten HCV-Primärinfektion die Chronifizierungsrate senkt (unbehandelt etwa 70 %).

## Ausblick

Erhebliche Fortschritte der Virusforschung, insbesondere auf molekularbiologischem Gebiet, haben die Entwicklung neuer antiviraler Wirkstoffe stark vorangebracht.

Diese Weiterentwicklung des antiviralen Wirkstoffarsenals stützt sich zum einen auf die Nutzbarmachung *neuer Angriffspunkte* im viralen Replikationszyklus. Beispiele sind der Fusions-Inhibitor *Enfuvirtid* (T-20) gegen HIV-1, die Neuraminidase-Inhibitoren *Zanamivir* und *Oseltamivir* gegen Influenza-Viren sowie der Canyon-Blocker *Pleconaril* gegen Picorna-Viren. Oft liegt diesen Substanzen gezieltes Drug Design zugrunde, das heißt die Entwicklung neuer Wirkstoffe anhand genau charakterisierter viraler Strukturen. Auch bei bereits pharmakologisch verwendeten Targets ist mit Neuentwicklungen zu rechnen, wie etwa den Nucleosid-Phosphonat-Analogen *Adefovir* und *Tenofovir*.

Derzeit ist ein breites Spektrum neuer Wirkstoffe in unterschiedlichen Stadien der präklinischen Erprobung. Allerdings kommt es auch immer wieder zu Rückschlägen, etliche Stoffe erreichen trotz guter antiviraler Wirksamkeit nie das Stadium des klinischen Einsatzes: So musste eine Phase-II-Studie des zunächst gegen chronische HBV-Infektionen vielversprechenden Nucleosid-Analogs *Fialuridin* wegen unerwarteter, erheblicher Toxizität vorzeitig abgebrochen werden. Eine Phase-III-Studie des Guanosin-Nucleosid-Analogs *Lobucavir* musste ebenfalls beendet werden, nachdem sich im Tierversuch Kanzerogenität gezeigt hatte.

Andererseits können vergleichsweise einfache Modifikationen (etwa zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit) zu signifikanten Verbesserungen führen. Beispiele chemisch modifizierter Derivate bekannter Arzneimittel sind die als besser bioverfügbare Prodrugs gegebenen Valinester *Valaciclovir* gegen das Herpes-simplex- und *Valganciclovir* gegen das Zytomegalie-Virus sowie *pegylierte Interferone* mit optimierter Pharmakokinetik und dadurch verbesserter Ansprechrate gegen chro-

## Links

Wissenschaftlich begründete Leitlinien für Diagnostik und Therapie: Leitlinien von Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): <http://www.awmf.org/>

International Herpes Management Forum (IHMF): <http://www.ihmf.org/>

Antiviral Agents Fact File: <http://www.mediscover.net/hivbycat.cfm>

<http://www.mediscover.net/Antiviral.cfm>

Antiviral Agents Bulletin: <http://www.bioinfo.com/antiviral.html>

“All the Virology on the www”: <http://www.virology.net/garryfaweb1.html>

HIV-Therapie-Richtlinien in der jeweils aktuellen Version, abzurufen beim Robert Koch-Institut, Berlin: [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/BR\\_LINIE/BR\\_LINIE.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM)

Informationen zur HIV/AIDS Postexpositionsprophylaxe: [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/EXPO/HIV.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.HTM)

International Society for Antiviral Research: <http://www.isar-icar.com/>

International AIDS Society – USA: <http://www.iasusa.org/>

u. a. mit: HIV Drug Resistance Mutation [http://www.iasusa.org/resistance\\_mutations/index.html](http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html)

nische Virushepatitis. Ein Beispiel einer pharmakologischen Optimierung ist die Protease-Inhibitor-„Boosterung“ durch Hemmung des Cytochrom-P450-Metabolismus (Kaletra®: Lopinavir plus niedrig dosiertes Ritonavir gegen HIV). Nicht zuletzt haben neue Therapiestrategien – darunter die obligatorische, synergistische antiretrovirale Kombinationstherapie gegen HIV, das präemptive Vorgehen bei CMV-Risikopatienten sowie eine kontinuierliche Überwachung des Therapie-Erfolgs – zu bedeutenden Verbesserungen geführt.

Während sich abzeichnet, dass in absehbarer Zeit gegen zahlreiche zuvor kausal nicht behandelbare Viruserkrankungen relativ gut verträgliche und er-

schwingliche Präparate zur Verfügung stehen, wird die *Resistenzentwicklung* gewiss erhebliche Probleme bereiten. Die Anforderungen an die virologische Laboratoriumsdiagnostik werden weiter steigen; denn eine spezifische Therapie akuter Virusinfektionen setzt eine schnelle und zuverlässige Diagnosestellung voraus (u. a. durch Point-of-care-Tests). Tests zur Überwachung des Therapieerfolgs und zur Feststellung möglicher antiviraler Resistenzen werden ebenfalls an Bedeutung gewinnen [31, 32].

## Literatur

- Weber B, Stürmer M, Preiser W. Grundlagen der Therapie. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg.): Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Gustav Thieme Verlag, 2002:100-15.
- De Clercq E. Antiviral drugs: current state of the art. J Clin Virol 2001;22:73-89.
- Preiser W, Berger A, Doerr HW. Neue Ansätze in der Therapie viraler Erkrankungen. Dtsch Ärztebl 2000;97:A3433-9.
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Hrsg.). Arzneiverordnungen. Virusinfektionen. 19. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2000.
- Pillay D, Zambon M. Antiviral drug resistance. BMJ 1998;317:660-2.
- Stürmer M. Korrelation von Genotyp und phänotypischer Resistenz gegen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bei HIV-1. In: Cinatl J jr., Doerr HW, Gröschel B (Hrsg.). Wege zur Aufklärung der Therapieresistenz bei Erkrankungen durch HIV-Infektion: Virale und zelluläre Faktoren. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2001:81-160.
- Brockmeyer NH, Salzberger B, Doerr HW, Marcus U, et al. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Dtsch Ärztebl 2001;98:A175-81.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. (Stand Juni 1999). Abrufbar unter: [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/AZ.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/AZ.HTM).
- Lange CG, Stelbrink H-J, van Lunzen J. Indikationen zur Therapie der HIV-Infektion. Dtsch Ärztebl 2002;99:A570-6.
- Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. Bull World Health Organ 2001;79:1138-44.
- Naessens L, de Clercq E. Recent developments in herpesvirus therapy (Review). Herpes 2001;8:12-6.
- Wutzler P, Petersen EE, Doerr HW, Gross G, et al. Der Herpes genitalis. Dtsch Ärztebl 1999;96:A2358-64.
- Wutzler P, Doerr HW. Antivirale Therapie des Zoster. Dtsch Ärztebl 1998;95:A95-7.
- Mousavi-Jazi M, Schloss L, Drew WL, Linde A, et al. Variations in the cytomegalovirus DNA polymerase and phosphotransferase genes in relation to foscarnet and ganciclovir sensitivity. J Clin Virol 2001;23:1-15.
- Albrecht H. Cidofovir. Arzneimitteltherapie 1997;9:267-74.
- Peggs KS, Preiser W, Kottaridis PD, McKeag N, et al. Extended routine polymerase chain reaction surveillance and pre-emptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation. Br J Haematol 2000;111:782-90.
- Preiser W, Bräuninger S, Schwerdtfeger R, Ayliffe U, et al. Evaluation of diagnostic methods for the detection of cytomegalovirus in recipients of allogeneic stem cell transplants. J Clin Virol 2001;20:59-70.
- Johnston SL. Anti-influenza therapies (Mini Review). Virus Research 2002;82:147-52.
- Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy: neuraminidase inhibitors. Drugs 1998;56:537-53.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999;354:1277-82.
- The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) study group: Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. Lancet 1998;352:1877-81.
- Romero JR. Pleconaril: a novel antipicornaviral drug. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:369-79.
- Hayden FG, Coats T, Kim K, Hassman HA, et al. Oral pleconaril treatment of picornavirus-associated viral respiratory illness in adults: efficacy and tolerability in phase II clinical trials. Antivir Ther 2002;7:53-65.
- Senior K. FDA panel rejects common cold treatment. Lancet Infect Dis 2002;2:264.
- Bauer S, Gottesman G, Sirota L, Litmanovitz I, et al. Severe Cocksackie virus B infection in preterm newborns treated with pleconaril. Eur J Pediatr 2002;161:491-3.
- Tossing G. New developments in interferon therapy. Eur J Med Res 2001;6:47-65.
- Zoulim F, Trepo C. New antiviral agents for the therapy of chronic hepatitis B virus infection. Intervirology 1999;42:125-44.
- Alberti A, Brunetto MR, Colombo M, Craxi A. Recent progress and new trends in the treatment of hepatitis B. J Med Virol 2002;67:458-62.
- Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994;107:812-7.
- Manns M. Europäischer Konsens zu Hepatitis C: Epidemiologie, Diagnose und Therapie. Dtsch Ärztebl 1999;96:A3252.
- Linde A. The importance of specific virus diagnosis and monitoring for antiviral treatment (Review). Antiviral Res 2001;51:81-94.
- Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. J Antimicrob Chemother 2002;49:713-21.

# Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

## Dosisabhängigkeit von Blutdrucksenkung, Organprotektion und Prognoseverbesserung

Rainer Düsing und Udo Schmitz, Bonn

Eine Vielzahl von klinischen Befunden zeigt, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten organprotektive und Prognose-verbessernde Effekte entfalten können, die teilweise Blutdruck-unabhängig sind. Die optimale Dosis für solche Zusatzeffekte bei Patienten mit hypertensiven und/oder diabetischen Organschäden und bei solchen mit Herzinsuffizienz und Zustand nach Myokardinfarkt ist höher als die Dosis, die bei unkomplizierter Hypertonie Blutdrucksenkung gewährleistet und üblicherweise eingesetzt wird. Umgekehrt weisen AT<sub>1</sub>-Antagonisten in der blutdrucksenkenden Wirkung eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve auf. Für eine wirksamere Blutdrucksenkung stellt entsprechend die Kombination mit einem Diuretikum anstelle einer Dosiserhöhung des jeweiligen AT<sub>1</sub>-Antagonisten die effektivere Therapieanpassung dar. Höhere Dosen des AT<sub>1</sub>-Antagonisten zur effektiveren Organprotektion und Prognose-Verbesserung, Kombination von AT<sub>1</sub>-Antagonisten mit Hydrochlorothiazid zur verstärkten Blutdrucksenkung – diese Faustregel könnte als therapeutische Leitlinie beim Umgang mit den unterschiedlichen Dosen von AT<sub>1</sub>-Antagonisten und den Kombinationen mit Hydrochlorothiazid dienen.

*Arzneimitteltherapie 2003;21:84-7.*

Mit der Einführung des ACE-Hemmers Captopril begann 1981 die Erfolgsgeschichte der therapeutischen Intervention in das Renin-Angiotensin-System (RAS) bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen. ACE-Hemmstoffe sind aufgrund der Ergebnisse aus großen klinischen Studien heute neben der arteriellen Hypertonie auch für die Herzinsuffizienz, den Zustand nach Myokardinfarkt, die kardiovaskuläre Sekundärprävention sowie die Nephropathie insbesondere bei Typ-1-Diabetes und die nicht-diabetische Nephropathie indiziert. Seit 1994/95 steht mit den Angiotensin-II-Typ-1-Antagonisten (AT<sub>1</sub>-Antagonisten) eine alternative Intervention in das RAS zur Verfügung, die im Vergleich zur ACE-Hemmung wichtige Unterschiede im Wirkungsmechanismus aufweist. Bei der Entwicklung der AT<sub>1</sub>-Antagonisten stand daher von Beginn an die Frage im Vordergrund, ob das therapeutische Potential dieser neuen Substanzgruppe ebenfalls über

die Blutdrucksenkung hinausreicht. Neben einer Vielzahl kleinerer Untersuchungen sind daher mit den unterschiedlichen Vertretern dieser neuen Substanzklasse eine Reihe *großer Interventionsstudien* mit harten Endpunkten initiiert worden, deren Ergebnisse erst teilweise vorliegen (Tab. 1). Die zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossenen Studien (ELITE II [26], IRMA-2 [24], IDNT [13], LIFE [5, 10, 15], MARVAL [29], OPTIMAAL [6], RENAAL [3], SCOPE [8], VAL-HEFT [4]) bestätigen die Ergebnisse aus experimentellen und kleineren klinischen Untersuchungen, dass AT<sub>1</sub>-Antagonisten organprotektive und Prognose-verbessernde Effekte entfalten, deren Mechanismus von der Blutdruck-senkenden Wirkung dieser Substanzgruppe unabhängig ist. Darüber hinaus drängt sich der Eindruck auf, dass in Bezug auf effektive Organprotektion und Prognose-Verbesserung der Einsatz hoher Dosen des jeweiligen AT<sub>1</sub>-Antagonisten notwendig ist.

### Blutdrucksenkung mit AT<sub>1</sub>-Antagonisten

Die Dosis-Wirkungs-Kurve aller AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei der Blutdrucksenkung ist *flach*. Auch bei hohen Dosen unterschiedlicher AT<sub>1</sub>-Antagonisten ist die Ansprechrate einer solchen Monotherapie mit der anderer antihypertensiv wirksamer Substanzen vergleichbar. Beispielhaft sei eine Dosisfindungsstudie mit verschiedenen Dosen Valsartan, Hydrochlorothiazid und diesen beiden Substanzen in Kombination dargestellt [2]. In dieser Untersuchung kommt es sowohl bei Steigerung der Hydrochlorothiazid-Dosis von 12,5 auf 25 mg/Tag als auch bei Steigerung der Valsartan-Dosis von 80 auf 160 mg/Tag in Monotherapie zu einer gering verstärkten

Prof. Dr. Rainer Düsing, Dr. Udo Schmitz, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Wilhelmstr. 35-37, 53111 Bonn, E-Mail: [dusing@uni-bonn.de](mailto:dusing@uni-bonn.de)

**Studien-Akronyme und ihre Bedeutung**

**ABCD-2V:** Appropriate blood pressure control in diabetes – part 2 with valsartan

**CHARM:** Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality [28]

**ELITE II:** Evaluation of losartan in the elderly study [26]

**IDNT:** Irbesartan diabetic nephropathy trial [13]

**HEAAL:** Heart failure endpoint evaluation with the angiotensin II antagonist losartan

**I-PRESERVE:** Irbesartan in heart failure with preserved systolic function

**IRMA-2:** Irbesartan microalbuminuria study [24]

**LIFE:** Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension [5, 10, 15]

**MARVAL:** Microalbuminuria reduction with valsartan study [29]

**ONTARGET:** Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial [32]

**OPTIMAAL:** Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan [6]

**RENAAL:** Reduction in endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan [3]

**SCOPE:** Study on cognition and prognosis in the elderly [8]

**VAL-HEFT:** Valsartan heart failure trial [4]

**VALIANT:** Valsartan in acute myocardial infarction trial [25]

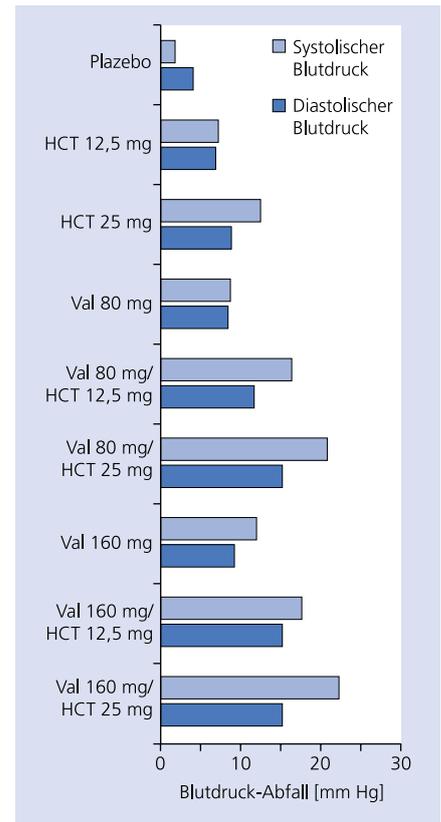
**VALUE:** Valsartan long term use evaluation [17]

Blutdrucksenkung. Kombinationen von Valsartan plus Hydrochlorothiazid in verschiedenen Dosierungen sind den beiden untersuchten Monotherapien auch in der jeweils höheren Dosierung jedoch in der Wirkung auf die Blutdrucksenkung deutlich überlegen (Abb. 1). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer weiteren Untersuchung an 631 Patienten, deren diastolischer Blutdruck unter einer Monotherapie mit Valsar-

tan (1 x 80 mg/Tag) noch  $\geq 95$  mmHg betrug [7]. Eine Erhöhung der Valsartan-Dosis auf 160 mg konnte in diesem Patientenkollektiv nach 8 Wochen Therapie die Ansprechraten nur gering beeinflussen. Im Gegensatz dazu führte die Kombination von 80 mg Valsartan sowohl mit 12,5 mg als auch 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag zu einer deutlich effektiveren Blutdrucksenkung. Auch bei Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck unter 12,5 mg Hydrochlorothiazid pro Tag unzureichend eingestellt ist, bewirkt die Zugabe von 80 mg Valsartan zu dieser niedrig dosierten Diuretika-Therapie eine stärkere Blutdrucksenkung als die Steigerung der Diuretika-Dosis auf 25 mg/Tag [27]. Diese und andere Untersuchungen belegen am Beispiel von Valsartan, dass die Zugabe von Hydrochlorothiazid zu einem niedrig dosierten AT<sub>1</sub>-Antagonisten eine effektivere Blutdrucksenkung bewirkt als die weitere Dosiserhöhung des AT<sub>1</sub>-Antagonisten [11, 30].

**Dosis-Wirkungs-Beziehung von AT<sub>1</sub>-Antagonisten bei Organprotektion und Prognoseverbesserung**

Ein erster Hinweis auf die Möglichkeit einer eigenständigen, von der Blutdrucksenkung unabhängigen Dosis-Wirkungs-Beziehung von AT<sub>1</sub>-Antagonisten bei Organprotektion und Prognoseverbesserung ergibt sich aus dem klinischen Studienprogramm mit *Losartan*. In zwei Studien, in denen die Losartan-Zieldosis mit 50 mg festgelegt war, der ELITE-II-Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [26] und der OPTIMAAL-Studie an Patienten mit Myokardinfarkt [6], war der AT<sub>1</sub>-Antagonist dem ACE-Hemmer Captopril in hoher Dosis (150 mg/Tag) nicht überlegen. Zwei weitere Losartan-Studien, in denen dieser AT<sub>1</sub>-Antagonist mit 100 mg/Tag dosiert war, die RENAAL-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester Nephropathie [3] und die LIFE-Studie bei Hypertoniepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie [5, 10, 15], konnten im Gegensatz dazu einen Blutdruck-unabhängigen Nutzen



**Abb. 1. Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei 871 Patienten mit Hypertonie und diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 115 mmHg. Dargestellt sind die Blutdruckänderungen nach 8 Wochen Therapie mit Plazebo und verschiedenen Dosen Hydrochlorothiazid (HCT) und Valsartan (Val) sowie deren Kombination [2].**

der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zeigen. In der HEAAL-Studie wird das Konzept einer Dosisabhängigkeit des Prognose-verbessernden Effekts von Losartan an über 3 000 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Auswurfraction von <40 % untersucht. In dieser Studie erhalten Patienten mit Unverträglichkeit für einen ACE-Hemmer in einem doppelblinden, randomisierten Design eine Zieldosis von entweder 50 oder 150 mg/Tag Losartan über mindestens 24 Monate. Primärer Studienendpunkt ist eine Kombination aus kardiovaskulärer Letalität und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz.

In einer weiteren kleineren Studie erhielten Patienten mit klinisch stabiler Herzinsuffizienz unter Langzeitbehandlung mit ACE-Inhibitoren zusätzlich Plazebo oder Valsartan in einer Dosis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

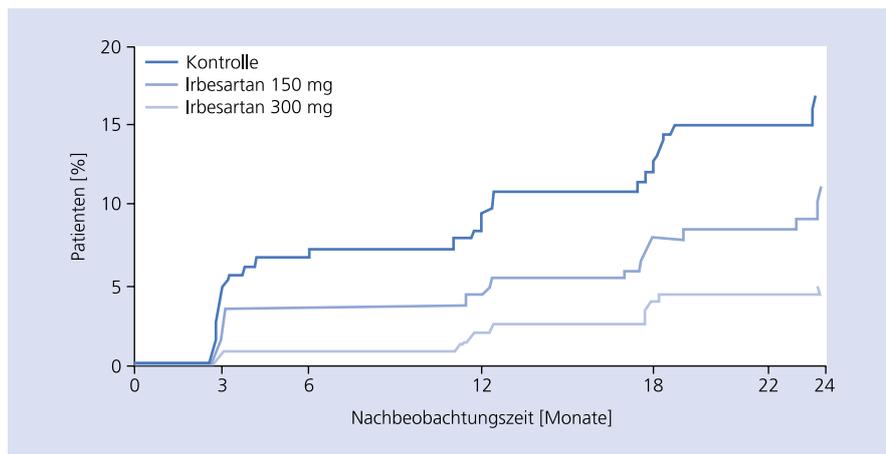


Abb. 2. Patienten [%] mit primärem Endpunkt (manifeste Proteinurie) in den drei Behandlungsarmen der IRMA-2-Studie [24].

von 80 oder 160 mg zweimal täglich. Die höhere Dosis von Valsartan induzierte dabei sowohl akut als auch nach vier Wochen Therapie deutlich günstigere hämodynamische Veränderungen [1].

In der IRMA-2-Studie wurden insgesamt 590 Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie und ansonsten normaler Nierenfunktion in drei Behandlungsarmen entweder mit konventionellen Antihypertensiva (keine Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten) oder mit dem AT<sub>1</sub>-Antagonisten Irbesartan in einer Dosis von entweder 150 oder 300 mg pro Tag über knapp zwei Jahre behandelt. Primärer Endpunkt war das Fortschreiten der

Mikroalbuminurie zur manifesten Proteinurie. Obwohl der Blutdruck in den drei Behandlungsgruppen gleich war, wurde dieser Endpunkt in der Gruppe mit 150 mg Irbesartan gegenüber der Gruppe mit Placebo oder konventioneller Therapie um 39 % und in der Gruppe mit 300 mg Irbesartan um 70 % reduziert (Abb. 2) [24].

Ähnliche Ergebnisse hatte eine kleinere Studie, in der Patienten mit nephrotischem Syndrom ohne Diabetes mellitus über jeweils sechs Wochen 50, 100 und 150 mg Losartan pro Tag erhielten. Bei nur sehr kleinen Unterschieden des arteriellen Blutdrucks lag in dieser Studie die optimale antiproteinurische Dosis von Losartan bei 100 mg [12].

## Grundlagen und Mechanismen

Warum zu einer effektiven Organprotektion und Prognoseverbesserung hohe Dosen von AT<sub>1</sub>-Antagonisten notwendig sind, ist noch weitgehend unklar. Von großem Interesse in diesem Zusammenhang ist jedoch die Tatsache, dass die Dichte der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren nicht konstant ist. Experimentelle Daten zeigen, dass die pressorische Antwort auf exogenes Angiotensin II variiert, wobei ein negativer Feedback von Angiotensin-II-Konzentration und Expression des AT<sub>1</sub>-Rezeptors beschrieben wurde. Dementsprechend führen hohe Konzentrationen von Angiotensin II zu einer Abnahme und geringe Konzentrationen des Agonisten zu einer Zunahme der AT<sub>1</sub>-Rezeptordichte. In jüngerer Zeit ist darüber hinaus eine Vielzahl von Faktoren und Umständen beschrieben worden, die mit einer Veränderung der AT<sub>1</sub>-Rezeptordichte einhergehen [20].

Als Beispiel sei eine gesteigerte Bildung verschiedener Komponenten des RAS einschließlich einer vermehrten Expression von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren in Kardiomyozyten nach mechanischem Stress genannt [16]. Darüber hinaus zeigen experimentelle und klinische Befunde eine erhöhte Expression von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren in glatten Gefäßmuskulzellen nach Zugabe von Low-Density-Lipoproteinen

Tab. 1. Organprotektion/Prognose-Studien mit AT<sub>1</sub>-Blockern (Stand: Dezember 2002). Dunkelblau unterlegte Studien laufen noch, die anderen Studien sind abgeschlossen. Erklärung der Abkürzungen siehe Kasten Seite 85.

INN	Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	Hypertonie	Nephropathie	Sekundärprävention
Losartan	ELITE II HEAAL	OPTIMAAL	LIFE	RENAAL	
Valsartan	Val-HEFT	VALIANT	VALUE	ABCD-2V MARVAL	
Candesartan	CHARM		SCOPE		
Irbesartan	I-PRESERVE			IRMA-2 IDNT	
Telmisartan					ONTARGET

(LDL) in vitro [22] und bei hypercholesterolämischen Kaninchen ex vivo [20, 23]. Auch oxidiertes LDL [9, 14] sowie Insulin [21] vermögen die Expression von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren an isolierten Zellkulturen zu steigern. Weiterhin sind experimenteller Myokardinfarkt [18, 19] sowie Myokardischämie-Reperfusion [31] ebenfalls mit einer gesteigerten Expression von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren in Verbindung gebracht worden. Diese wenigen Befunde illustrieren, dass unter einer Vielzahl von pathologischen Umständen wie Hypercholesterolämie, Hyperinsulinämie, oxidativem Stress sowie Ischämie und Reperfusion die Zahl der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren gesteigert sein kann. Eine gesteigerte Rezeptordichte könnte unter solchen Umständen zur effektiven Ausschaltung AT<sub>1</sub>-vermittelter Effekte entsprechend höhere Dosierungen von AT<sub>1</sub>-Antagonisten erfordern.

**Literatur**

1. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, et al. V-HeFT Study Group. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999;99:2658-64.
2. Benz JR, Black HR, Graff H. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a multiple dose, double-blind, placebo-controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens* 1998;12:861-6.
3. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345: 861-9.
4. Cohn J, Tognogni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345: 1667-75.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, et al. The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
6. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360: 752-60.

7. Hall WD, Montoro R, Littlejohn T. Efficacy and tolerability of valsartan in combination with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1998;16:203-10.
8. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, et al. Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999;8:177-83.
9. Keidar S, Heinrich R, Kaplan M, Aviram M. Oxidative stress increases the expression of the angiotensin II receptor type 1 in mouse peritoneal macrophages. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:24-30.
10. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, et al. LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
11. Langtry HD, McClellan KJ. Valsartan/hydrochlorothiazide. *Drugs* 1999;57:751-5.
12. Lavermann GD, Henning RH, de Jong PE, Navis G, et al. Optimal antiproteinuric dose of losartan in nondiabetic patients with nephrotic range proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1381-4.
13. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851-60.
14. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappa-B. *Circulation* 2000;102:1970-6.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004-10.
16. Malhotra R, Sadoshima J, Brosius FC, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999;85:137-46.
17. Mann J, Julius S. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press* 1998;7:176-83.
18. Meggs LG, Coupet J, Huang H, Cheng W, et al. Regulation of angiotensin II receptors on ventricular myocytes after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1993;72:1149-62.
19. Mento PF, Pica ME, Hilepo J, Chang J, et al. Increased expression of glomerular AT<sub>1</sub>-receptors in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1998;275:H1247-53.
20. Nickenig G, Harrison DG. The AT<sub>1</sub>-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part II: AT<sub>1</sub> receptor regulation. *Circulation* 2002;105:530-6.
21. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT<sub>1</sub> receptor gene expression by posttran-

**Buchtip**

**Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten.** Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Von Horst Grobecker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999.

scriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98: 2453-60.

22. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F, Böhm M, et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997;95:473-8.
23. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin II AT<sub>1</sub>-receptor expression. *Am J Physiol* 1997;272:H2701-7.
24. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
25. Pfeffer M, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-34.
26. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II). *Lancet* 2000;355:1582-7.
27. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, et al. Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. *Blood Pressure* 2001;10:230-7.
28. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999;5:276-82.
29. Viberti G, Wheeldon NM, MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
30. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide. A review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the treatment of hypertension. *Drugs* 2002;62: 1983-2005.
31. Yang B, Li D, Phillips MI, Mehta P, et al. Myocardial angiotensin II receptor expression and ischemia-reperfusion injury. *Vasc Med* 1998;3:121-30.
32. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89: 18A-25A.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Klinische Studien

## PTCA bei koronarer Herzkrankheit

### Langzeittherapie mit ASS plus Clopidogrel besser als ASS allein

**Patienten mit einer PTCA benötigen eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung. In der CREDO-Studie wurde gezeigt, dass durch die Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel über ein Jahr die Therapieergebnisse im Vergleich zu ASS allein verbessert werden können. Dabei sollte Clopidogrel nach Möglichkeit mehr als 6 Stunden vor der Intervention gegeben werden.**

Die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (z. B. Aspirin®) und Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) über vier Wochen ist bereits seit vielen Jahren bei Patienten mit Stent-Implantation etabliert. Ob diese Kombination auch als Langzeittherapie bei Koronarpatienten nach einer Ballondilatation sinnvoll ist, wurde im Rahmen der CREDO-Studie (Clopidogrel for the reduction of events during observation) untersucht. Eingeschlossen in diese randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie wurden 2118 Patienten, bei denen eine Ballondilatation durchgeführt wurde. Sie erhielten ASS alleine oder ASS plus Clopidogrel. Die Clopidogrel-Therapie wurde 3 bis 24 Stunden vor der PTCA und zwar mit einer „Loading-Dosis“ von 300 mg begonnen. Anschließend erhielten alle Patienten, auch die der Placebo-Gruppe, täglich 75 mg Clopidogrel über 4 Wochen. Danach wurde die Clopidogrel-Therapie nur in der Verum-Gruppe über zwölf Monate mit 75 mg täglich fortgeführt. Während der gesamten Studiendauer erhielten beide Gruppen Acetylsalicylsäure.

**Primäre Endpunkte** waren die Kombination aus Tod, Herzinfarkt und notfallmäßiger Revaskularisation nach vier Wochen und die Kombination von Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall nach einem Jahr.

Die Vorbehandlung mit Clopidogrel führte zu einer geringen, statistisch

nicht signifikanten Abnahme des kombinierten Endpunkts nach 28 Tagen von relativ 18,5 % (95 %-Konfidenzintervall: -14,2 bis 41,8;  $p = 0,32$ ). Allerdings wurden die Ergebnisse wesentlich von der *Dauer* der Clopidogrel-Vorbehandlung beeinflusst. Bei Patienten, die Clopidogrel *mehr als sechs Stunden vor der Ballondilatation* erhalten hatten, war nach vier Wochen eine signifikante relative Risikoreduktion von 38,6 % (95 %-Konfidenzintervall: -1,6 bis 62,9;  $p = 0,05$ ) zu beobachten. Die Auswertung nach einem Jahr ergab eine

relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall durch die Langzeittherapie mit Clopidogrel von 27 % (95 %-Konfidenzintervall: -3,9 bis 44,4;  $p = 0,032$ ).

Eine Langzeitkombinationsbehandlung mit ASS und Clopidogrel nach PTCA über ein Jahr senkt das Risiko eines ischämischen Ereignisses signifikant im Vergleich zur bisher praktizierten Vorgehensweise, die eine solche Kombination nur über vier Wochen vorsieht. Um auch die Kurzzeitergebnisse der PTCA zu optimieren, ist es sinnvoll, dass Clopidogrel bereits mehr als 6 Stunden vor der Intervention in einer Loading-Dosis von mindestens 300 mg gegeben wird.

#### Quelle

Steinhuibl SR. CREDO: Clopidogrel for the reduction of events during observation – 1 year follow-up results. 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 18. November 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Akutes Koronarsyndrom

### Kein Nutzen durch längere präinterventionelle antithrombotische Therapie

**Bei Hochrisiko-Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt ist eine möglichst rasche invasive Therapie anzustreben. Diese sollte immer unter dem Schutz einer intensiven kombinierten antithrombotischen Therapie erfolgen. Durch eine Verlängerung der präinterventionellen antithrombotischen Therapie („cooling off“) kann das Behandlungsergebnis nicht verbessert werden, so das Ergebnis der ISAR-COOL-Studie.**

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt ist eine möglichst rasche invasive Therapie dann anzustreben, wenn Risikoindikatoren wie ein positiver Troponin-Test oder ST-Streckensenkungen vorliegen. Eine Koronarintervention sollte im-

mer zusammen mit einer antithrombotischen Therapie erfolgen, zum Beispiel mit *Acetylsalicylsäure* (ASS, z. B. Aspirin®), *Clopidogrel* (Plavix®, Iscover®), *Heparin* oder *Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten* wie Tirofiban (Aggrastat®).

In der ISAR-COOL-Studie (The intracoronary stenting with antithrombotic regimen cooling-off) wurde prospektiv und randomisiert untersucht, ob durch eine Verlängerung der antithrombotischen Therapie vor der Koronarintervention der Behandlungserfolg verbessert werden kann. 410 Patienten mit typischen pektanginösen Beschwerden, ST-Strecken-Senkung und/oder Troponin-Erhöhung wurden in zwei Zentren in Detuschland in die Studie aufgenommen. Randomisiert wurden sie entweder innerhalb von 6 Stunden nach Einleitung der antithrombotischen Therapie der Ballonangioplastie zugeführt (n = 203) oder die präinterventionelle antithrombotische Therapie wurde über 72 bis 120 Stunden vor der geplanten Maßnahme durchgeführt (n = 207). Die antithrombotische Behandlung bestand in beiden Gruppen aus Acetylsalicylsäure (500 mg initial i. v., dann 100 mg zweimal täglich), Clopidogrel (600 mg initial, dann 75 mg zweimal täglich), Tirofiban (10 µg/kg als Bolus,

dann 0,1 µg/kg/min) und Heparin. Nach der Koronarintervention wurden die Patienten 24 h mit Tirofiban, 4 Wochen mit Clopidogrel und als Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure weiter behandelt. *Primärer Endpunkt* der Studie war die Kombination aus Tod und nicht-tödlichem Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen. In der Gruppe, die innerhalb von 6 Stunden invasiv behandelt wurde, trat der primäre Endpunkt bei 5,9% der Patienten auf (kein Todesfall, 12 Herzinfarkte), dagegen wurde er in der länger präinterventionell antithrombotisch behandelten Gruppe bei 11,6% der Patienten registriert (3 Todesfälle, 21 Myokardinfarkte) (95%-Konfidenzintervall: 1,01–3,94; p = 0,04). In der länger antithrombotisch behandelten Gruppe kam es in 13 Fällen vor dem interventionellen Eingriff zu einem Ereignis. Bei den sofort interventionell Behandelten trat nur ein Ereignis vor der Ballondilatation auf. Nach der interventionellen Therapie wurden in beiden Gruppen gleich viel,

nämlich 10 Ereignisse beobachtet (p = 0,96). Andere als kardiale Komplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, *Blutungskomplikationen* jedoch häufiger in der länger antithrombotisch behandelten Gruppe (3,4 % vs. 1,0 %).

Die Ergebnisse der ISAR-COOL-Studie zeigen, dass es keinesfalls sinnvoll ist, bei Hochrisiko-Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt die präinterventionelle antithrombotische Therapie zu verlängern, da durch wertvolle Zeit bis zur Koronarintervention verloren geht, was wiederum die Komplikationsrate vor dem Eingriff erhöht.

**Quelle**

Neumann FJ. ISAR-COOL: The intracoronary stenting with antithrombotic regimen cooling-off trial. 75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 20. November 2002.

Dr. Peter Stiefelwagen,  
Hachenburg

**Herzinfarkt**

**Prähospitale Therapie verringert ischämische Ereignisse im Krankenhaus**

**Durch die prästationäre Gabe von Tenecteplase plus Enoxaparin wird das Risiko eines ischämischen Ereignisses im Krankenhaus stärker reduziert als bei Kombination des Fibrinolytikums mit unfraktioniertem Heparin. Bei über 75-Jährigen fand sich jedoch ein signifikant erhöhtes zerebrales Blutungsrisiko.**

In der ASSENT-3-Studie (Assessment of the safety and efficacy of new thrombolytic regimens 3), in die 6 000 Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt aufgenommen wurden, erwies sich die prähospitaler Therapie mit Tenecteplase (Metalyse®) plus Enoxaparin (Clexane®) den beiden anderen Therapieregimen, nämlich Tenecteplase plus unfraktioniertes Heparin oder Tenecteplase plus Abciximab (ReoPro®) überlegen. In der ASSENT-3-PLUS-Studie (Assessment of the safety and efficacy of new thrombolytic regimens 3 plus) wurden die Ergebnisse von 1 639 Infarkt-Patienten ausgewertet, die zwischen Juli 2000 und Juli 2002 in 88 Zentren in

12 Ländern Europas offen im Parallelgruppen-Design behandelt worden wa-

ren. Die Patienten erhielten alle prähospital als Fibrinolytikum Tenecteplase in voller Dosierung und randomisiert entweder das niedermolekulare Heparin Enoxaparin (initialer Bolus von 30 mg i. v., gefolgt von 1 mg/kg zweimal täglich s. c. bis zur Entlassung, aber maximal 7 Tage) oder unfraktioniertes Heparin (initialer Bolus von 60 I.E./kg mit anschließender Infusion mit 12 I.E./kg/h aPTT [aktivierte partielle Thromboplastinzeit] adjustiert). Für die Auswertung wurden zwei primäre Endpunkte

**Tab. 1. Endpunkte in der ASSENT-3-PLUS-Studie (KI = Konfidenzintervall)**

Endpunkt	Enoxaparin		Unfrakt. Heparin		p-Wert
	[%]	95 %-KI	[%]	95 %-KI	
Erster primärer Endpunkt (Wirksamkeit)	14,2	1,8–16,6	17,4	14,8–20,0	0,080
Zweiter primärer Endpunkt (Wirksamkeit und Sicherheit)	18,3	15,6–20,9	20,3	17,5–23,1	0,297
Tod nach 30 Tagen	7,21	5,44–8,99	5,48	3,92–7,04	0,151
Reinfarkt im Krankenhaus	3,55	2,28–4,81	5,85	4,24–7,45	0,028
Erneute Ischämie im Krankenhaus	4,40	3,00–5,81	6,46	4,77–8,14	0,067
Schlaganfall	2,93	1,78–4,09	1,34	0,55–2,13	0,026
Intrakraniale Blutungen im Krankenhaus	2,20	1,20–3,21	0,97	0,30–1,65	0,047

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

festgesetzt, nämlich einmal die Wirksamkeit bezogen auf die 30-Tage-Sterblichkeit, die intrahospitalen Reinfarkte oder wiederkehrende Myokardischämien. Der zweite primäre Endpunkt war die kombinierte Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit, wobei größere Blutungskomplikationen und intrakranielle Blutungen in die Beurteilung mit einbezogen wurden.

Wie Tabelle 1 zeigt, waren die beiden Therapieregime in den beiden primären Endpunkten nicht signifikant unterschiedlich.

Unter Enoxaparin in Kombination mit Tenecteplase fand sich eine intrahospital Reinfarktrate von 3,55 %, in der Patienten-Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin dagegen von 5,85 % ( $p = 0,028$ ). Auch erneute therapierefraktäre Ischämien im Krankenhaus waren unter Enoxaparin seltener. Hier standen 4,40 % in der Enoxaparin-Gruppe, 6,46 % in der Gruppe mit dem unfraktionierten Heparin ( $p = 0,067$ ) gegenüber. Unter Enoxaparin traten jedoch bei über 75-jährigen Patienten signifikant häufiger *zerebrale Blutungen* auf,

nämlich 2,2 % gegenüber 0,97 % in der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin ( $p = 0,047$ ). Insgesamt konnte durch das prähospital Therapiemanagement ein Zeitgewinn von über 40 Minuten erreicht werden.

#### Quelle

Wallentin L. ASSENT III Plus: Assessment of the safety and efficacy of new thrombolytic regimens III plus.75. Jahrestagung der American Heart Association, Chicago, 20. November 2002.

Dr. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Malignes Melanom

### Nutzen von Interferon alfa unklar

**Ob eine Therapie mit Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) bei Patienten mit malignem Melanom die Überlebensrate erhöht, ist nach wie vor nicht geklärt. Das geht aus einer systematischen Überprüfung mehrerer randomisierter kontrollierter Studien hervor.**

Die Prognose metastasierender Melanome ist schlecht. Nach wie vor gibt es keine Standardtherapie im Sinne einer systemischen adjuvanten Behandlung mit nachgewiesenem Überlebensvorteil.

Ein möglicher Ansatz für die adjuvante Behandlung von Melanom-Patienten nach einer Operation ist Interferon alfa. Die Substanz wurde bereits in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Ziel der vorliegenden systematischen Überprüfung dieser Studien war es nun, den Nutzen einer Therapie mit Interferon alfa bei malignen Melanomen zu beurteilen – insbesondere vor dem Hintergrund, dass Interferon alfa die Lebensqualität der Patienten mindert.

Ausgewertet wurden acht randomisierte, kontrollierte Studien mit knapp 3 200 Patienten. In diesen Studien wurden adjuvante Therapie-Regime mit und ohne IFN- $\alpha$  bei Patienten ohne Lymphknotenbefall (Stadium I oder II gemäß des American Joint Committee on Cancer, AJCC) nach Entfernen des primären Melanoms und bei Patienten mit Lymphknotenbefall (Stadium III) nach

Entfernen der regionalen Lymphknoten untersucht.

IFN- $\alpha$  wurde als Monotherapie in Dosierungen zwischen 3 MU/m<sup>2</sup> dreimal pro Woche (niedrig dosiert) bis hin zu 20 MU/m<sup>2</sup> pro Tag (hoch dosiert) verabreicht. Die Behandlung dauerte zwischen 12 Wochen bis zu drei Jahren. In drei Studien wurde IFN- $\alpha$  hoch dosiert eingesetzt, in den anderen niedrig dosiert.

Der Einfluss von IFN- $\alpha$  auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, das Wiederauftreten von Melanomen und die Verträglichkeit von IFN- $\alpha$  wurden untersucht.

- In einer der acht Studien wurde von einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil unter einer Hochdosis-Therapie mit Interferon alfa berichtet. Dieser konnte aber nicht bestätigt werden.
- Zwei weitere Studien (ebenfalls Hochdosis-Therapie) hatten einen signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien Überleben ergeben. In einem Fall konnte der Vorteil bestätigt werden.

- In nur einer Studie schritt die Erkrankung statistisch signifikant langsamer fort, die Patienten erhielten in dieser Studie eine niedrig dosierte Therapie mit IFN- $\alpha$ .
- Vor allem bei Hochdosis-Therapie musste die Behandlung wegen toxischer Nebenwirkungen häufig aufgeschoben oder die Dosis reduziert werden.

Die ausgewerteten Studien sind im Design sehr unterschiedlich und klinisch als äußerst heterogen einzustufen, deshalb sind sie für eine Metaanalyse, wie sie beispielsweise von Wheatly et al. auf dem Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2001 vorgestellt wurde, nicht geeignet. Dort zeigte sich für Patienten, die mit IFN- $\alpha$  behandelt wurden, ein klarer Vorteil beim krankheitsfreien Überleben.

Um die Wirkung einer Therapie mit IFN- $\alpha$  bei Melanom-Patienten eindeutig zu klären, wäre eine große randomisierte kontrollierte Studie nötig. Sie könnte zeigen, welches Therapieregime wirksam ist oder welche Patientengruppen von einer IFN- $\alpha$ -Behandlung in dem Maße profitieren, dass die Toxizität einer Hochdosis-Behandlung aufgewogen wird.

#### Quelle

Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-25.

Dr. Annette Kloboucek, München

Mammakarzinom

Paclitaxel verbessert Überleben

Eine zweiwöchentliche, so genannte dosisdichte Behandlung mit Paclitaxel zusätzlich zu Doxorubicin und Cyclophosphamid senkte bei Frauen mit Brustkrebs im Vergleich zur herkömmlichen dreiwöchentlichen Gabe der Zytostatika die Rezidivrate um 26 % und die Sterblichkeit um 31 %. Dies zeigten erste Ergebnisse einer großen Phase-III-Studie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB).

Bei Frauen mit nodal positivem Brustkrebs ist die Behandlung aus Doxorubicin plus Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel Standard in der adjuvanten Therapie. In der CALGB-9741-Studie wurde untersucht, ob durch eine Änderung des Therapieschemas und der Dosisintensität von Paclitaxel weitere Vorteile zu erzielen sind.

Bei 2005 Frauen mit nodal positivem, operablem Brustkrebs wurde Doxorubicin plus Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel gegen sequenziell appliziertes Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel entweder im zweiwöchentlichen dosisdichten Behandlungsplan oder im herkömmlichen dreiwöchentlichen Schema verglichen (Tab. 1). Die kumulierte Dosis war in allen vier Armen der Studie gleich.

Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Nach einer

medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten war es bei den Patientinnen in den Gruppen mit der dosisdichten Therapie zu einer relativen Reduktion des Rezidivrisikos um 26 % ( $p = 0,001$ ) gekommen. Das krankheitsfreie Überleben nach vier Jahren lag in den dosisdichten Therapiegruppen bei 82 %, in den herkömmlichen dreiwöchentlichen Therapiegruppen bei 75 %. Das Gesamtüberleben, der sekundäre Endpunkt, wurde ebenfalls beeinflusst. Mit der dosisdichten Therapie konnte das Mortalitätsrisiko um relativ 31 % verringert werden ( $p = 0,013$ ). Die Patientinnen in den dosisdichten Gruppen waren prophylaktisch mit Filgrastim (Neupogen®) behandelt worden, um Infektionen vorzubeugen. Ob die Behandlung gleichzeitig oder sequenziell erfolgte, hatte keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben. Die

Tab. 1. Behandlungsgruppen in der CALGB-9741-Studie

- A: Sequenzielle Gabe: Doxorubicin gefolgt von Paclitaxel, gefolgt von Cyclophosphamid in dreiwöchentlichen Intervallen (konventionelle Therapie)
- B: Sequenzielle dosisdichte Gabe: Doxorubicin gefolgt von Paclitaxel, gefolgt von Cyclophosphamid in zweiwöchentlichen Intervallen plus Filgrastim
- C: Gleichzeitige Gabe: Doxorubicin zusammen mit Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel in dreiwöchentlichen Intervallen
- D: Gleichzeitige Gabe: Doxorubicin zusammen mit Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel in zweiwöchentlichen Intervallen plus Filgrastim

Die kumulative Dosis betrug in allen vier Armen

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>
- Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup>

dosisdichte Behandlung dauerte nur 16 Wochen gegenüber 24 bis 36 Wochen in den dreiwöchentlichen Armen und erwies sich damit für die Frauen ebenfalls als angenehmer.

Quelle

Citron M. Superiority of dose-dense over conventional scheduling and equivalence of sequential vs. combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer (CALGB 9741, INT C9741) 25. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 12. Dezember 2002, Abstract Nr. 15

sh

Gerinnungshemmstoffe

Antithrombin bei schwerer Sepsis nicht wirksam

In einer großen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie profitierten Patienten mit schwerer Sepsis nicht von einer hoch dosierten Antithrombin-Behandlung.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock ist häufig das Gerinnungssystem aktiviert, und endogene Gerinnungshemmstoffe werden in hohem Maße verbraucht. Die Plasmakonzentration des Gerinnungshemmstoffs Antithrombin fällt in der Frühphase einer schweren Sepsis jäh ab. Die Ergebnisse von Phase-2-Studien legen nahe, dass eine Antithrombin-Gabe (z. B. Atenativ®, Kybernin®) Patienten

mit schwerer Sepsis signifikant vor einem Multiorganversagen schützen und ihre Sterblichkeit senken könnte. Deshalb wurde in einer großen Phase-3-Studie geprüft, ob die Patienten einen Überlebensvorteil haben, wenn sie frühzeitig hoch dosiertes Antithrombin erhalten. Die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte KyberSept-Studie fand an 211 Kliniken in 19 Ländern statt. Teilnehmen konnten Patienten, deren

schwere Sepsis zu Therapiebeginn seit höchstens sechs Stunden bestand. Die Patienten bekamen randomisiert vier Tage lang Antithrombin oder Plazebo (1 % Humanalbumin) intravenös infundiert. Insgesamt wurden 30 000 I. E. Antithrombin verabreicht: ein Bolus mit 6 000 I. E., gefolgt von einer Dauerinfusion mit 6 000 I. E. pro Tag. Während der viertägigen Behandlung durfte Heparin nur niedrig dosiert zur Thromboseprophylaxe oder als Gefäßkatheterspülung eingesetzt werden. Primärer Endpunkt war die 28-Tage-Sterblichkeit nach Beginn der Behandlung. Die Analyse erfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens einen Teil der Studienmedikation erhalten hatten. Außerdem fanden Subgruppenanalysen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

statt, unter anderem ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Heparin während der Behandlung.

2314 erwachsene Patienten nahmen teil, die eine Hälfte bekam Antithrombin, die andere Placebo. Die Behandlungsgruppen waren nach Infektionsquelle, Bakteriämie-Häufigkeit und Sepsiserreger vergleichbar. In beiden Gruppen hatten mehr als die Hälfte der Patienten zu Beginn einen Antithrombin-Plasmaspiegel unter 60 % des Normalwerts. Der Plasmaspiegel stieg in der Antithrombin-Gruppe nach 24 Stunden im Mittel um 115 % auf durchschnittlich 180 % des Normalwerts. In der Placebo-Gruppe blieb er unverändert.

Die 28-Tage-Sterblichkeit betrug in der Antithrombin-Gruppe 38,9 % und in der Placebo-Gruppe 38,7 %. Der Unterschied war nicht signifikant. Auch sekundäre Endpunkte, wie die 56- und die 90-Tage-Sterblichkeit und die Liege-

dauer auf Intensivstationen, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Knapp ein Drittel der Patienten hatte während der Behandlung kein Heparin erhalten. In dieser Untergruppe war die 28-Tage-Sterblichkeit mit Antithrombin tendenziell niedriger (37,8 % gegenüber 43,6 %) und die 90-Tage-Sterblichkeit signifikant niedriger als mit Placebo (44,9 % gegenüber 52,5 %).

*Nebenwirkungen* unterschieden sich in Art und Häufigkeit nicht zwischen den Gruppen. Mit einer Ausnahme: In der Antithrombin-Gruppe traten 255 Blutungskomplikationen (22,0 %) auf, in der Placebo-Gruppe 148 (12,8 %). Der Unterschied war signifikant. In der Untergruppe der Patienten, die gleichzeitig Heparin bekamen, war der Unterschied besonders ausgeprägt (23,8 % gegenüber 13,5 %). In beiden Behandlungsgruppen war die 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit Blutungskomplika-

tionen weit höher als bei Patienten ohne Blutungskomplikationen (über 50 % gegenüber rund 36 %).

Mit dieser Studie reiht Antithrombin sich in die Gruppe der zunächst vielversprechenden, in großen klinischen Studien jedoch enttäuschenden Kandidaten für die Sepsis-Therapie. Eine weitere Studie könnte klären, ob Patienten, die zeitgleich kein Heparin erhalten, von der Antithrombin-Therapie profitieren. Eventuell zeigt sich ein Überlebensvorteil auch erst über einen längeren Zeitraum (z. B. 90 Tage statt 28 Tage nach Behandlungsbeginn).

#### Quelle

Warren BL, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. JAMA 2001;286:1869-78.

Susanne Wasielewski,  
Münster

## Lebertransplantation

### Tacrolimus versus Ciclosporin-Mikroemulsion

**Im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation wurde mit Tacrolimus ein besseres klinisches Ergebnis als mit mikroemulgiertem Ciclosporin erzielt. Dies ergab eine randomisierte kontrollierte Studie.**

Die Langzeitergebnisse von Organtransplantationen wurden durch die Einführung wirksamer Immunsuppressiva wesentlich verbessert. Nach einer Lebertransplantation werden heute die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) als Mikroemulsion oder Tacrolimus (Prograf®) eingesetzt, neben Glucocorticoiden (z. B. Prednisolon) und Azathioprin (z. B. Imurek®). Damit sollen akute und chronische Abstoßungsreaktionen unterdrückt werden.

Zum Vergleich der immunsuppressiven Wirkung von Tacrolimus und Ciclosporin-Mikroemulsion wurden aus allen englischen und irischen Transplantationszentren 606 erwachsene Patienten mit orthotoper Leber-Ersttransplantation randomisiert und offen mit Ta-

crolimus (n = 301) oder Ciclosporin (n = 305) behandelt. Beide Gruppen erhielten die gleiche immunsuppressive Begleitmedikation. Ein Jahr nach der Transplantation wurde der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, Re-Transplantation oder Behandlungsversagen aus immunologischen Gründen) erhoben. Dieser trat bei 62 Patienten (21 %), die Tacrolimus bekommen hatten, und bei 99 Patienten (32 %), der Ciclosporin-Gruppe ein (relatives Risiko 0,63 [95 %-KI 0,48–0,84], p = 0,001):

- In der Tacrolimus-Gruppe waren 50 (17 %) Patienten verstorben, in der Ciclosporin-Gruppe 72 Patienten (24 %), meist wegen Sepsis oder multiplem Organversagen.
- Re-transplantiert wurden 11 Patienten (4 %) mit Tacrolimus und 31

(10 %) mit Ciclosporin, meist infolge Leberarterien-Thrombosen.

- Therapieversagen aus immunologischen Gründen kam bei 6 Patienten mit Tacrolimus (2 %) im Vergleich zu 12 Patienten (4 %) mit Ciclosporin vor.

Nierenversagen und Bluthochdruck traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf, Tacrolimus wirkte stärker diabetogen.

Demnach ist eine Immunsuppression auf Tacrolimus-Basis derjenigen auf der Basis mikroemulgierten Ciclosporins nach Lebertransplantation überlegen. Zur Analyse von Risiko-Gruppen, zum Beispiel Hepatitis-C-Infizierten oder Patienten mit Autoimmunkrankheiten, ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

#### Quelle

O'Grady JG, et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1119-25.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

# Therapiehinweise

## Sildenafil

### Fragen zur breiten Anwendung

Inzwischen wurden in über 100 Studien 28 000 Patienten mit Sildenafil (Viagra®) behandelt. Weltweit haben etwa 20 Mio. Menschen Sildenafil eingenommen. Dennoch treten immer wieder neue Fragen für Arzt und Patient auf.

#### Wie erzielt man die bestmöglichen Erfolge mit Sildenafil?

Der Patient sollte wissen, dass eine sexuelle Stimulation Voraussetzung für eine Erektion ist. Sildenafil sollte nicht nach dem Essen eingenommen werden, da die maximale Plasmakonzentration verringert und der Wirkungseintritt verzögert werden können. Außerdem sollte man Paare dahingehend beraten, dass eine sofortige Normalisierung des Sexuallebens nach möglicherweise jahrelanger Abstinenz nur selten möglich ist, 8 bis 10 Wochen sind ein realistischer Zeitrahmen, häufig sind sechs Versuche mit der Höchstdosis von 100 mg Sildenafil nötig, bis der Geschlechtsverkehr erfolgreich verläuft. Die Patienten – am besten die Paare – sollten nachbeobachtet werden.

Zwischen 15 und 40 % sprechen nicht auf eine Sildenafil-Gabe an. Bevor ein Patient nicht die zugelassene Höchstdosis von 100 mg erhalten hat, sollte er allerdings nicht als Nonresponder bezeichnet werden. Falls 100 mg nicht die erwünschte Wirkung bringen, stellen sich folgende Fragen:

- Ist eine Kombination mit einem Alpha-Blocker möglich?
- Dürfen mehr als 100 mg Sildenafil eingenommen werden?
- Darf zusätzlich eine Selbstinjektion durchgeführt werden?
- Kann man Sildenafil 25 mg täglich verabreichen und eine höhere Dosis als zusätzliche Bedarfsmedikation geben?

Zu all diesen Fragen gibt es nur kleine Studien, eine Zulassung gibt es für keine der Optionen. 50 mg Sildenafil gleichzeitig gegeben mit 4 mg Doxazo-

sin verursachten selten Hypotonie, ein Einnahmeabstand von mindestens vier Stunden ist daher empfehlenswert. Eine Dosierung von über 100 mg ist ebenfalls nicht zugelassen, in Studien erhielten gesunde Probanden bis zu 800 mg, dabei waren die aufgetretenen Nebenwirkungen ähnlich wie bei der Normaldosierung, aber Intensität und Schweregrad waren erhöht. Dosierungen von 200 mg führten nicht zu einer erhöhten Wirksamkeit. Soll eine Autoinjektion von Alprostadil (z. B. Caverjekt®) mit Sildenafil kombiniert werden, kann man mit einer Dosierung von 50 mg Sildenafil und 20 mg Alprostadil beginnen und gegebenenfalls die Sildenafil-Dosis auf 100 mg erhöhen.

#### Zusammenhang von erektiler Dysfunktion und Depression

Häufig bestehen depressive Symptome und erektile Dysfunktion nebeneinander. Männer mit unbehandelter leichter bis mittlerer Depression und Impotenz bekamen randomisiert, doppelblind Sildenafil (n = 74) oder Plazebo (n = 78) bei Bedarf. Die erektile Dysfunktion wurde bei 48 Männern, die Sildenafil bekamen erfolgreich behandelt, 18 sprachen nicht auf die Therapie an. Die depressiven Symptome verbesserten sich bei 76 % der Responder um mehr als 50 % (HAMD-Score [Hamilton depressive scale]) im Vergleich zu 14 % bei den Nonrespondern. Daraus ergibt sich, dass Sildenafil auch bei depressiven Patienten wirksam ist und dass eine erfolgreiche Behandlung einer erektilen Dysfunktion auch depressive Symptome verbessern kann. Eine weitere retrospektive Studie ergab, dass Sildenafil

#### Patienten möchten über Impotenz sprechen

Viele und verschiedenste Referenten riefen auf dem 4. europäischen Sexual- und Impotenzforschungskongress Ärzte dazu auf, Patienten nach ihrer Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben zu befragen. Patienten würden sich oft nicht trauen, den Anfang zu machen, würden aber Umfragen zufolge gern vom Arzt befragt werden. Nur 10 bis 15 % der Männer suchen wegen erektiler Dysfunktion einen Arzt auf. Außerdem vergehen häufig mehrere Jahre, bis eine Therapie begonnen wird, obwohl ein ungewollt fehlendes Sexualleben auf die Persönlichkeit des Mannes und auch seiner Partnerin schwere Auswirkungen haben kann. Die Anzahl der Männer mit Potenzproblemen betrug 1995 152 Mio. und wird sich aufgrund der steigenden Lebenserwartung weiter erhöhen. Die Experten auf dem Gebiet der Impotenz forderten Ihre Kollegen außerdem auf, in die Beratung nach Möglichkeit auch die Partnerin einzubeziehen oder zumindest dem Patienten, dem sie einen PDE-5-Hemmer rezeptieren, zu raten, seine Partnerin über die Medikation zu informieren. Außerdem ist eine Nachbeobachtung und eine realistische Erwartungshaltung nach möglicherweise jahrelanger „Eiszeit“ im Bett wichtig.

auch bei depressiven Patienten, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt werden, wirksam ist.

#### Erektile Dysfunktion und ihre Behandlung bei Diabetikern

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben ein etwa dreifach höheres Risiko, eine erektile Dysfunktion zu entwickeln als Vergleichsgruppen ohne Diabetes mellitus. Dabei können die Ursachen sehr vielfältig sein. Vaskuläre Erkrankungen, diabetische Neuropathien, Hormonstörungen oder psychogene Faktoren können Ursache oder Mitursache sein. In einer randomisierten, doppelblinden Studie bekamen Männer mit Diabetes mellitus und erektiler Dysfunktion Sildenafil 25 bis 100 mg (n = 110) oder Plazebo (n = 109) über 12 Wochen bei Bedarf. Im Vergleich zu Plazebo wurde die erektile Dysfunktion bei den Diabetikern signifikant verbessert unabhängig von ihrem HbA<sub>1c</sub>-Wert.

Die Erfolgsraten sind allerdings etwas schlechter als bei Nicht-Diabetikern.

### Sildenafil bei Patienten mit behandelter Hypertonie

Bei 3414 Männern aus 18 doppelblinden randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien, von denen 1218 Antihypertensiva einnahmen, wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil untersucht. Die Patienten mit Hochdrucktherapie nahmen eine oder mehrere Substanzen, zum Beispiel Diuretika, Beta-blocker, Alpha<sub>1</sub>-Blocker, ACE-Hemmer oder Calciumantagonisten ein. Dabei war die Wirksamkeit von Sildenafil in beiden Gruppen vergleichbar, 70 % der Patienten mit behandelter Hypertonie und 72 % der Patienten ohne Blut-

druckmedikation hatten zum Zeitpunkt der Beendigung der Sildenafil-Therapie eine verbesserte Erektionsfähigkeit (p = 0,97). Unerwünschte Wirkungen waren unter antihypertensiver Therapie (34 %) nicht häufiger als ohne antihypertensive Therapie (38 %). Auch die Nebenwirkungen, die möglicherweise auf blutdrucksenkende Eigenschaften zurückzuführen sind, wie Hypotonie, Schwindel oder Ohnmacht waren ähnlich häufig. Die Ergebnisse waren unabhängig von der Art und der Anzahl der Antihypertonika.

Kontraindiziert sind dagegen alle PDE-5-Hemmer bei Therapie mit Nitraten, da deren blutdrucksenkende Wirkung durch PDE-5-Hemmer potenziert wird.

### Quellen

Seidman SN, et al. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry* 2001;158:1623-30.

Nurnberg GH. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2001;158:1926-8.

Kloner RA, et al. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *AJH* 2001;14:70-3.

Francesco Montorsi, Mailand, Italien, Hartmut Porst, Hamburg, David Price, Swansea, UK, Edson Moreira, Bahia, Brasilien, „Oral therapy for ED: First and Best treatment for a multifactorial condition“, veranstaltet von der Firma Pfizer im Rahmen des 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, Hamburg, 1. bis 4. Dezember 2002.

Bettina Polk,  
Stuttgart

## Schizophrenie

### Erstes atypisches Neuroleptikum in Depotform

Als Nachteil der atypischen Antipsychotika galt bisher, dass sie nicht als Depotformulierung zur Verfügung standen. Diese therapeutische Lücke wurde jetzt durch Einführung von Risperidon-Microspheres geschlossen.

Mit der Entwicklung einer intramuskulär injizierbaren Depotform des Wirkstoffs Risperidon (Risperdal Consta®) steht nunmehr erstmals ein atypisches Antipsychotikum in Depotformulierung für die Langzeittherapie der Schizophrenie zur Verfügung. Das Ziel, die neuroleptische Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten,

wird durch die Einbettung von Risperidon in so genannte *Microspheres* erreicht. Diese bestehen aus einer biologisch abbaubaren Polymermatrix, die im Organismus allmählich zerfällt und in Form von Wasser und Kohlendioxid vollständig eliminiert wird. Risperidon wird aus den *Microspheres* nach der Applikation nach und nach freigesetzt.

Therapeutische Spiegel werden etwa drei Wochen nach der Erstinjektion erreicht, sodass der Patient während dieser Zeit zusätzlich mit Risperidon-Tabletten behandelt werden sollte. Danach reicht eine Applikation im Abstand von zwei Wochen für eine wirksame Langzeittherapie aus.

Im Unterschied zu den herkömmlichen Depotpräparaten auf Ölbasis werden Risperidon-Microspheres in einer wässrigen Lösung suspendiert. Daher ist mit deutlich weniger lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle zu rechnen. Da die besondere galenische Zubereitung sehr gleichmäßige Plasmaspiegel gewährleistet, ist möglicherweise auch eine noch bessere klinische Wirksamkeit als bei der oralen Medikation zu erzielen.

Dafür sprechen die Langzeiterfahrungen im Rahmen einer offenen Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation. Stabil auf Risperidon eingestellte Patienten mit Schizophrenie (n=615) oder schizoaffektiver Störung (n=110) waren von der täglichen oralen Medikation auf die zweiwöchentliche intramuskuläre Applikation umgestellt worden.

Die Depotbehandlung sowohl mit 25 mg als auch 50 mg führte zu einem weiteren Rückgang des PANSS-Scores (Positive and negative syndrome scale) um durchschnittlich zehn Punkte. Die statistisch

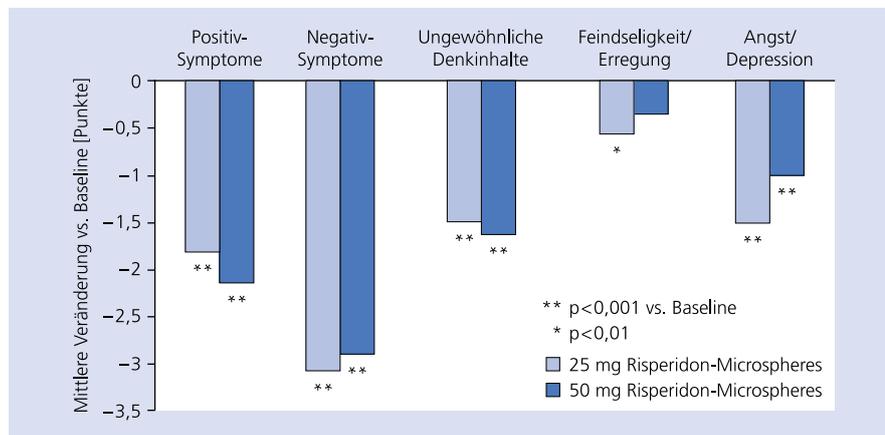


Abb. 1. Veränderung der PANSS-Subscores nach Umstellung von Risperidon-Tabletten auf Risperidon-Depot [nach Fleischhacker et al. Schizophr Res 2002/Suppl]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

signifikante Veränderung galt für alle fünf Subskalen (Abb. 1).

Die Ansprechrate, definiert als Besserung des PANSS-Score um mehr als 20 %, lag bei 55 bzw. 56 % nach zwölf Monaten. Ebenfalls deutlich niedriger als in der Zeit vor Umstellung der Risperidon-Therapie war die Hospitalisierungsrate.

Parallel dazu wurde eine Besserung der Lebensqualität (gemessen über das SF 36/Short form 36 health survey questionnaire) dokumentiert. Die Verträglichkeit war gut bei nur geringer Gewichtszunahme – im Mittel 0,5 kg unter 25 mg Risperidon und 1,2 kg unter 50 mg Risperidon nach zwölf Wochen, ohne Steigerung im weiteren Verlauf.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Dieter Naber, Hamburg, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München, Pressekonferenz „Durchbruch in der Langzeit-Therapie der Schizophrenie – Risperdal Consta<sup>®</sup>, das erste Atypikum in Depotform“, Hamburg, 18. September 2002, veranstaltet von Janssen-Cilag.

Gabriele Blaeser-Kiel,  
Hamburg

## Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

### Zulassung von Docetaxel plus Cisplatin zur First-Line-Therapie

**Die Kombination von Cisplatin mit Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIb und IV verlängert im Vergleich zu Vinorelbin das Überleben um etwa einen Monat und verringert die Häufigkeit von Anämie und Erbrechen vom Grad 3/4, wie eine Studie mit 1218 Patienten ergab. Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Docetaxel zur First-Line-Therapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Bronchialkarzinom.**

Der Nutzen einer Platin-haltigen Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie im Vergleich zur bestmöglichen Pflege bei nicht operablem Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC, Stadium IIIb/IV) wurde in mehreren Studien belegt. Eine Standardchemotherapie gibt es derzeit nicht, die Daten sprechen allerdings für bestimmte Vorgehensweisen:

- Docetaxel, Gemcitabin, Irinotecan, Paclitaxel und Vinorelbin in Kombination mit Platin haben Ansprechraten und Überleben verbessert. Mit ihrem Einsatz in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin ist ein Wirksamkeits-Plateau erreicht.
- Zweifach-Kombinationen mit Platin sind Dreifach-Kombinationen und Monotherapie vorzuziehen.
- Vier bis sechs Therapiezyklen sind Standard.
- Carboplatin ist etwas weniger wirksam als Cisplatin, wird aber besser vertragen.
- Eine Umstellung auf Platin-freie Kombinationen ist zurzeit nicht notwendig.

Zur Second-Line-Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie zur Behandlung des Mammakarzinoms

ist Docetaxel bereits seit einiger Zeit zugelassen. Die Ergebnisse einer neueren Phase-III-Studie (TAX 326) rechtfertigen auch den Einsatz als First-Line-Therapie in Kombination mit Cisplatin bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIb/IV).

In die Studie wurden 1218 vorher nicht mit Chemotherapie behandelte Patienten mit einem Karnofsky-Index über 70 % aufgenommen. Sie erhielten über bis zu 6 Zyklen randomisiert eine der drei folgenden Therapien:

- 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel plus 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin alle 3 Wochen
- 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel plus Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen
- Vinorelbin/Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15 und 22 plus 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin alle 4 Wochen

Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil von insgesamt etwas mehr als einem Monat für Docetaxel/Cisplatin gegenüber der Kombination mit Carboplatin sowie dem Kontroll-Arm mit Vinorelbin/Cisplatin: Die mediane Überlebensdauer betrug 11,3 Monate im Vergleich zu 10,4 und 9,9 Monaten (p = 0,044). Auch die Ansprechrate insgesamt lag

mit 32 % versus 24 % und 25 % signifikant höher (p = 0,029). Der Anteil der Patienten, der zwei Jahre überlebte, lag bei 21 % vs. 18% und 14%.

Docetaxel/Cisplatin führte signifikant seltener zu schwerer Anämie (Grad 3/4; 7 vs. 10 und 24 %) und zu schwerem Erbrechen (8 vs. 4 % und 16 %). Ansonsten war die Toxizität in den Studien-Armen vergleichbar, etwa drei Viertel der Patienten entwickelten eine Grad-3/4-Neutropenie. Die Lebensqualität verbesserte sich ebenfalls.

Die Kombination von Docetaxel mit Cisplatin wurde im Januar 2003 von der EMEA europaweit zur Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen.

Welche Substanzen bei einer Erst-Behandlung mit Docetaxel für die Second-Line-Therapie eingesetzt werden sollten, ist noch unklar. Möglicherweise kommt Gemcitabin in Frage.

Problematisch bleibt die Therapie von Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, der den Einsatz von Cisplatin nicht ermöglicht. Zu Erwägen ist eine Platin-freie Monotherapie mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin.

#### Quellen

Christian Manegold, Heidelberg, Thierry Le Chevalier, Villjuif/Frankreich, Frances A. Shepherd, Toronto/Kanada. International Investigator's Meeting. New strategies in the treatment of advanced non small cell lung cancer, veranstaltet von Aventis, Berlin, 11. Januar 2003.

Belani CP, for the TAX 326 Study Group. Docetaxel in combination with platinum (cisplatin or carboplatin) in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002;29(suppl 12):4-9.

Alexandra Hennemann,  
Stuttgart

Brustkrebs

## Prophylaxe mit Anastrozol

**Die Möglichkeiten zur Prävention von Brustkrebs bei Hochrisiko-Patientinnen mit einer Anastrozol-Therapie über 5 Jahre werden in einer Studie untersucht. Tamoxifen hatte sich als wirksam zur Brustkrebsverhütung erwiesen, hatte jedoch teilweise erhebliche Nebenwirkungen. Bisherigen Studien zufolge hat Anastrozol weniger Nebenwirkungen als Tamoxifen.**

In der IBIS-I-Studie (International breast intervention study) wurde das Antiestrogen *Tamoxifen* (z. B. Nolvadex®) zur Prävention bei Patientinnen nach der Menopause mit erhöhtem Brustkrebsrisiko untersucht. Die Wirksamkeit dieser Prophylaxe konnte nachgewiesen werden, das Brustkrebsrisiko sank um 32 %. Wegen erheblicher unerwünschter Wirkungen (v. a. Thromboembolien) traten jedoch mehr Todesfälle mit Tamoxifen auf. Tamoxifen wird daher in dieser Indikation nicht weiter verfolgt. In der ATAC-Studie (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) zur adjuvanten Brustkrebstherapie war der Aromatasehemmer *Anastrozol* Tamoxifen bei Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate überlegen. Daher soll Anastrozol (Arimidex®) ab Januar 2003 in der IBIS-II-Studie zur Prophylaxe bei 10 000 Patientinnen mit unauffälliger Mammographie, aber erhöhtem Risiko untersucht werden. *Risikofaktoren* sind andere an Brustkrebs erkrankte Familienmitglieder, Kinderlosigkeit, späte letzte Periodenblutung, Vorstufen von Brustkrebserkrankungen und erhöhte Gewebedichte der Brust bei der Mammographie. Die IBIS-II-Studie hat zwei Studienarme: Im einen wird Anastrozol zur Prävention bei gesunden Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko mit Placebo verglichen (IBIS II Prävention). Im zweiten Studienarm wird die Kontrolle und Prävention durch Anastrozol bei

duktalem Carcinoma in situ (DCIS) mit Tamoxifen, jeweils nach Operation und Bestrahlung verglichen, (IBIS II DCIS). Die Frauen erhalten 5 Jahre einmal täglich 1 mg Anastrozol und werden 5 Jahre nachbeobachtet. Primäre Ziele der Studie sind

- die Wirksamkeit in der Prävention
  - die Nebenwirkungsprofile
- Sekundärziele sind
- Wirksamkeit und Rezeptorstatus von Primär- und Rezidivkarzinomen
  - Brustkrebsfälle nach Absetzen
  - Mortalität
  - Auswirkung auf nicht durch Brustkrebs hervorgerufene Todesfälle
  - Verträglichkeit und Akzeptanz von Nebenwirkungen

Zu der internationalen Studie, die im Januar 2003 begonnen hat, gibt es weitere Information unter <http://www.gabg.de>. Anastrozol ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach der Menopause sowie seit Dezember 2002 zur adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms.

**Quelle**

Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt/Main, Priv.-Doz. Dr. Gunter von Minckwitz, Frankfurt/Main, Prof. Dr. Wolfgang Eiermann, München. Pressekonferenz „IBIS II: Wegweisende Studie zur Brustkrebs-Prophylaxe mit Anastrozol“, Veranstaltung von der German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG), Frankfurt/Main, 5. Dezember 2002.

Alexandra Hennemann,  
Stuttgart

## Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

**Herausgeber**

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz  
Prof. Dr. Dr. Gerhard Thevs †

**Redaktion**

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

**Regelmäßige Textbeilage:** Neue Arzneimittel

**Anzeigen**

Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart,  
Tel. (07 11) 25 82-2 42

**Anzeigenvertretung**

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (0 83 95) 9 28-28, Fax (0 83 95) 76 44. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (0 52 41) 23 46 88-1, Fax (0 52 41) 23 46 88-8

**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

**Abonnenten-Service**

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-3 53/3 52/3 57, Telefax (07 11) 25 82-2 90

**Bezugsbedingungen**

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

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

**Verantwortlich für den Anzeigenteil:** N.N., Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

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



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.  
Printed in Germany

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart