Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von

H. C. Diener

K. Kochsiek

E. Mutschler

J. Schölmerich

C. Unger





- Nephrogene systemische Fibrose
- Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten
- Akutes Koronarsyndrom: Ticagrelor wirksamer als Clopidogrel
- Intrathekale Baclofen-Therapie bei Kindern
- Prostatakarzinom neuer GnRH-Agonist als 12-Monats-Implantat

1

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
28. Jahrgang · Heft 1 Januar 2010
Junuar 2010
Herausgegeben von
Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,
Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Gründungs-Herausgeber
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,
Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †
Redaktion
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Tanja Liebing
Dr. med. Mirjam Tessmer
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de
Beirat
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald Prof. Dr. med. DiplPsych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Gelistet in: **EMBASE** Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Editorial	
Hans Christoph Diener, Essen	
Publikation von negativen oder neutralen Studien	1
Übersichten	
Marcel Kaiser, Frankfurt a. M.	
Inkretin-basierte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	2
Zertifizierte Fortbildung	9
Astrid Breitschaft und Ralf Stahlmann, Berlin	
Nephrogene systemische Fibrose	11
Consensus	
Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten Zusammenfassung der neuen DGHO-Leitlinie	17
Klinische Studie Akutes Koronarsyndrom: Ticagrelor wirksamer als Clopidogrel	20
Referiert & kommentiert	
Aus Forschung und Entwicklung	23
Postoperative Thromboembolieprophylaxe: Neuer Faktor-Xa-Inhibitor mit gutem Nutzen-Risiko-Profil?	
Therapiehinweise	24
Antibiotikatherapie: Neue Einteilung der parenteralen Cephalosporine – Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen: Famotidin verhindert Magen- und Duodenalulzera unter Acetylsalicylsäure – Diabetes mellitus Typ 2: Aggressive Senkung erhöhter Blutglucosewerte	
Kongresse, Symposien, Konferenzen	26
Perioperative Schmerztherapie bei Kindern: Einfach, schonend und praktikabel – Schwere Spastik: Intrathekale Baclofen-Therapie bei Kindern – Hypertonie: Blutdrucksenkung mit Dreierkombination – Experten diskutieren neue Erkenntnisse: Halten Immuntherapien maligne Gliome in Schach? – Neuroonkologie: Aktuelle Studien zu malignen Hirntumoren – Trastuzumab: Überlebens-	

vorteil bei HER2-positivem Magenkarzinom - Lokal fortgeschrittenes und

Impressum

metastasiertes Prostatakarzinom: Neuer GnRH-Agonist als 12-Monats-Implantat

34

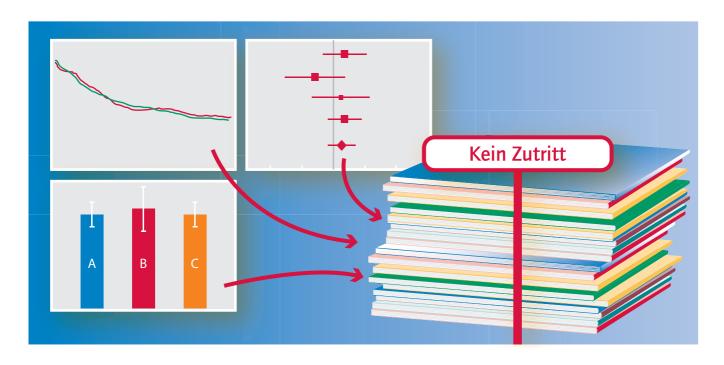
Publikation von negativen oder neutralen Studien

In den letzten Monaten gab es eine richtiggehende Welle von Publikationen, die darauf hinwiesen, dass eine ganz klare Tendenz besteht, dass positive Studien publiziert werden und negative Studien nicht. Sehr schnell wurde unterstellt, dass dahinter eine Absicht von Wissenschaftlern, Klinikern und gegebenenfalls der Pharma-Industrie stecke mit dem Ansinnen, diese neutralen oder negativen Studienergebnisse der wissenschaftlichen Welt vorzuenthalten. Die meisten dieser Publikationen und Editorials waren sehr vorwurfsvoll und formulieren auch einen gewissen Generalverdacht, dass in der medizinischen Wissenschaft allgemein so verfahren würde.

In vielen Fällen ist die Wahrheit aber sehr viel trivialer. Ich habe selbst die Erfahrung gemacht, als ich versuchte, eine Studie, die negativ ausgegangen war, zu publizieren. Ich musste sie über einen Zeitraum von zwei Jahren bei insgesamt sieben wissenschaftlichen Zeitschriften mit großem Aufwand einreichen, mich jeweils stundenlang durch Fragebögen zu potenziellen Interessenkonflikten quälen, die bei jeder Zeitschrift anders aufgebaut sind, und die Publikation siebenmal überarbeiten, um den jeweiligen Reviewern Genüge zu tun. Erst die achte Zeitschrift war dann bereit - und wahrscheinlich auch nur über den persönlichen Kontakt mit dem Herausgeber –, die Studie letztendlich zu publizieren.

Ich kann mir vorstellen, dass viele meiner Kolleginnen und Kollegen bereits zu einem früheren Zeitpunkt das Handtuch werfen und, nachdem sie sich mehrere Absagen von wissenschaftlichen Journalen eingehandelt haben, darauf verzichten, die negative Studie zu publizieren. Bei dieser Thematik sind auch die Herausgeber von wissenschaftlichen Journalen gefragt. Es kann nicht das einzige Ziel einer Zeitschrift sein, durch möglichst viele positive Studien den Impactfaktor zu erhöhen. Zur wissenschaftlichen Ehrlichkeit gehört auch der Wille, neutrale und negative Studien zu publizieren. Vielleicht wäre eines Tages die Lösung, das "Journal of Negative Trials" herauszubringen.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen



Inkretin-basierte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Konsequenzen aus den Konsensuskonferenzen von ADA und EASD

Marcel Kaiser, Frankfurt a. M.

Bereits 6% der Weltbevölkerung sind an Typ-2-Diabetes erkrankt, die Inzidenz steigt jährlich. Da anhaltend pathologisch erhöhte Blutzuckerspiegel die Mortalität durch makro- und mikroangiopathische Folgeerkrankungen deutlich erhöhen, ist eine effektive Behandlung der Hyperglykämie Hauptziel aller Diabetes-Therapien. Aber auch der Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme kommt eine essenzielle Bedeutung zu. Dabei handelt es sich jedoch um therapielimitierende Bedingungen, die unter einer Therapie mit den meisten verfügbaren Antidiabetika auftreten. Außerdem sind die meisten Antidiabetika nicht in der Lage, die beiden dem Typ-2-Diabetes zugrunde liegenden Defekte, die fortschreitende Betazell-Dysfunktion und die Insulinresistenz, aufzuhalten. Zurzeit richtet sich die Aufmerksamkeit vieler Therapeuten und Patienten deshalb auf die Inkretin-basierten Therapien, vor allem die GLP-1-Agonisten. Aus dieser Substanzklasse sind Exenatid und seit Juni 2009 Liraqlutid zugelassen, das im umfangreichen LEAD-Studienprogramm untersucht wurde. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die GLP-1-Agonisten und eine Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, basierend auf der vorhandenen Datenlage und unter Berücksichtigung der neuen Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Arzneimitteltherapie 2010;28:2-8.

Leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Weltweit liegt die Zahl der an Typ-2-Diabetes Erkrankten bei etwa 250 Millionen - das entspricht etwa 6% der Weltbevölkerung. Die Zahl der bereits Betroffenen und vor allem die deutliche Zunahme der Inzidenz sind besorgniserregend. Bereits im Jahr 2030 rechnet man mit etwa 366 Millionen Erkrankten [29]. Hauptverursacher ist, basierend auf einer genetischen Prädisposition, die Zunahme an Übergewicht durch Fehlernährung und mangelnde Bewegung, die vor allem in Industrieländern, aber verstärkt auch in den Schwellenländern zu beobachten ist. Zahlreiche epidemiologische Studien konnten belegen, dass Übergewicht und die Inzidenz von Insulinresistenz kausal zusammenhängen [30]. Diese Ursachen und die verminderte sekretorische Kapazität der Betazellen führen letztendlich zu dem heterogenen Krankheitsbild Typ-2-Diabetes. Kerncharakteristikum ist die Hyperglykämie, eine durch zunehmende Insulinresistenz und relativen Insulinmangel bedingte Entgleisung des Zuckerstoffwechsels.

Ein anhaltend pathologisch erhöhter Blutzuckerspiegel steigert deutlich die Morbidität und Mortalität durch makro- und mikroangiopathische Folgeerkrankungen. Deshalb wurde die effektive Behandlung der Hyperglykämie – prinzipiell unabhängig von den Krankheitsursachen - zum Hauptziel aller Diabetes-Therapien [1, 6, 17]. Begründet wird dies unter anderem durch prospektive epidemiologische Langzeitstudien wie die UKPDS-Studie (United Kingdom prospective diabetes study) [23, 27, 28] und die ADVANCE(Action in diabetes and vascular disease)-Studie [26]. So zeigen 10-Jahresdaten der UKPDS-Studie den langfristigen Nutzen einer intensivierten antihyperglykämischen Therapie für die Reduktion makrovaskulärer Endpunkte wie Myokardinfarkt [11]. Andere Untersuchungen belegen, dass bereits bei einem Anstieg des HbA_{1c}-Werts um 1 Prozentpunkt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 18% [22], das Mortalitätsrisiko um 12 bis 14% [9] und das Risiko für Retinopathie oder Nierenversagen um 37% steigt [23]. Mit der ADVANCE-Studie, an der über 11 000 Patienten teilgenommen hatten, konnte nachgewiesen werden, dass

Dr. med. Marcel Kaiser, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Triebstraße 43, 60388 Frankfurt am Main, E-Mail: m.kaiser@praxis-drmkaiser.de

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

fünf Jahre intensivierte Glucosekontrolle (HbA_{1c}≤6,5%) das Risiko für Nierenerkrankungen gegenüber der Standardtherapie um ein Fünftel reduzieren [26]. Darüber hinaus zeigte die Studie einen Trend in Richtung Reduzierung der Gefahr eines kardiovaskulär bedingten Todes (12%), wenngleich dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Die Beurteilung von Diabetes-Therapien beruht deshalb in erster Linie auf ihrer Fähigkeit, normnahe Blutzuckerspiegel einzustellen. Als Hauptparameter hat sich die Messung des Glykohämoglobins (HbA_{1c}) als Maß für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel etabliert. Die therapeutische Strategie, die auf die Senkung des HbA_{1c}-Werts abzielt, wurde bisher von den meisten klinischen Studien gestützt. Nach der geltenden Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) wird ein Hb A_{1c} -Zielwert von < 6,5 % angegeben [5]. Als sekundäre Wirksamkeitsparameter gelten koinzidierende Merkmale des Diabetes wie Dyslipidämie, Hypertonie, Hyperkoagulopathie, Übergewicht und Insulinresistenz.

Nach den Ergebnissen der ACCORD(Action to control cardiovascular risk in diabetes)-Studie wird jedoch klar, dass auch der Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme eine essenzielle Bedeutung zukommt [25]. Diese Studie, an der über 10000 Patienten teilnahmen, ergab in der mit intensivierter Therapiestrategie behandelten Patientengruppe mehr schwere Hypoglykämien und eine stärkere Gewichtszunahme (> 10 kg) als in der mit Standardtherapie behandelten Gruppe (HbA_{1c}-Zielwert <7,0%). Außerdem war die Anzahl der Todesfälle unter intensivierter Therapie höher als unter Standardtherapie. Die genaue Ursache hierfür konnte nicht angegeben werden. Es kann aber darüber spekuliert werden, dass starke Gewichtszunahme und häufige Hypoglykämien damit in Zusammenhang stehen.

Gewichtszunahme und andere Nebenwirkungen sind aber therapielimitierende Bedingungen, die unter einer Therapie mit den meisten verfügbaren Antidiabetika auftreten. Vor allem unter Sulfonylharnstoffen und Gliniden sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Der Einsatz von Thiazolidindionen (Rosiglitazon [Avandia®], Pioglitazon [Actos®]) zur Erhöhung der Insulinsensitivität ist durch kardiale Nebenwirkungen und ein gesteigertes Frakturrisiko bei Frauen eingeschränkt. Metformin (z. B. Glucophage®) als bestuntersuchtes Biguanid bewirkt zwar keine Gewichtszunahme, bringt aber nur bei Monotherapie kein Hypoglykämierisiko mit sich. Alpha-Glukosidasehemmer wie Acarbose (Glucobay®) senken den HbA_{1c}-Wert oft nicht ausreichend und verursachen zudem häufig gastrointestinale Nebenwirkungen. Kompliziert wird die Behandlung zusätzlich durch die Tatsache, dass Diabetes mellitus eine chronisch-progrediente Erkrankung mit einem ausgesprochen heterogenen Krankheitsbild ist. Problematisch ist außerdem, dass keine der genannten Therapien in der Lage ist, den dem Typ-2-Diabetes zugrunde liegenden Defekt, die fortschreitende Betazelldysfunktion, aufzuhalten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass sich zurzeit die Aufmerksamkeit vieler Therapeuten und Patienten auf die Inkretin-basierten Therapien konzentriert, die das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitert haben. Eine auf der vorhandenen Datenlage basierende Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

der bereits erhältlichen und der zu erwartenden Therapeutika ist daher unabdingbar.

Inkretin-basierte Antidiabetika

Gastrointestinale Hormone spielen eine bedeutende Rolle im komplexen Zusammenspiel zwischen Blutzucker, Insulin und Betazelle. Das von den L-Zellen des Ileums nach Nahrungsaufnahme sezernierte Inkretin Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) bedingt glucoseabhängig an der Betazelle eine verstärkte Insulinsekretion sowie an der Alphazelle einen Rückgang der Glucagonsekretion. Durch seinen glucoseabhängigen Wirkungsmechanismus ist das Risiko für Hypoglykämien intrinsisch minimiert. Außerdem verlangsamt GLP-1 die Magenentleerung und reduziert über zentrale Effekte den Appetit, was zu einer Gewichtsabnahme führt. Darüber hinaus konnten tierexperimentelle Studien zeigen, dass GLP-1 die Betazellmasse durch Inhibition der Apoptose und Verstärkung der Betazellteilung erhöht [12]. Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes belegen zudem eine mögliche Verbesserung der Betazelldysfunktion im Sinne einer akuten Erhöhung der Insulinsekretionsrate und Verbesserung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses [24].

Natives GLP-1 wird durch die Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) innerhalb von ein bis zwei Minuten abgebaut. Dieser Effekt hat zur Entwicklung der DPP-IV-resistenten und dadurch länger wirksamen GLP-1-Agonisten geführt. Ein Beispiel aus dieser Substanzklasse ist Exenatid (Byetta®), das mit einer Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden zweimal täglich (je 10 µg) injiziert werden muss [4]. Zugelassen ist es zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximalen täglichen Dosis dieser oral applizierten Pharmaka keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte. Liraglutid (Victoza®) gehört ebenfalls zur Gruppe der GLP-1-Agonisten. Es hat eine Halbwertszeit von 13 Stunden und weist eine Wirksamkeit über 24 Stunden nach einmal täglicher Injektion auf.

Eine andere Option zur Nutzung des Inkretinmechanismus ist die Hemmung des Abbaus der Inkretinhormone. Durch die Inhibierung des Enzyms DPP-IV kommt es zu einer Erhöhung der Konzentration des körpereigenen GLP-1 [15]. Aus dieser Substanzklasse bereits verfügbar sind die Wirkstoffe Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Vildagliptin (Galvus®) und Saxagliptin (Onglyza[®]) als orale Antidiabetika.

Für alle verfügbaren Inkretin-basierten Therapien konnte eine gute antihyperglykämische Wirksamkeit (HbA1c-Senkung im Bereich 0,5-1,1 Prozentpunkte) in Monotherapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika gezeigt werden. Einen Vergleich zeigt Tabelle 1. Exenatid hat gegenüber den DPP-IV-Hemmern den Vorteil, dass es einen gewichtsreduzierenden Effekt hat (2-3 kg nach 6 Monaten), und zwar unabhängig davon, ob die Substanz mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder einer Kombination von beiden angewendet wird. Zwei Vergleichsstudien mit Insulin konnten für Exenatid Nichtunterlegenheit bezüglich der Blutzuckerspiegelkontrolle zeigen [10, 18]. Darüber hinaus hat Exenatid regenerative Effekte auf die pankreatischen Betazellen (verbesserte HOMA-Werte [s. Kasten] und besseres Proinsulin/Insulin-Verhältnis). Häufigste Nebenwir-



kungen unter einer Exenatid-Therapie sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Hypoglykämien treten vor allem bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff auf. Der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) lagen bis August 2008 36 Fälle von akuter Pankreatitis vor, von denen in einigen Fällen ein Zusammenhang mit Exenatid nicht ausgeschlossen ist. Aus diesem Grund ist Exenatid bei bestehender oder bei Verdacht auf Pankreatitis kontraindiziert.

Die DPP-IV-Hemmer haben den Vorteil, dass sie oral eingenommen werden können. Sie haben keinen Einfluss auf das

Tab. 1. Pharmakologische Eigenschaften der Inkretin-basierten Therapien [mod. nach 1, 5]

	GLP-1-Agonisten	DPP-IV-Hemmer
Verabreichung	i. v.	p. o.
Modus/ Dosierung	Exenatid: 2 × täglich 10 μg Liraglutid: 1 × täglich 1,2 mg	Vildagliptin: in Kombination mit Metformin oder einem Thiazolidindion 2 × täglich 50 mg; in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff 1 × täglich 50 mg Sitagliptin: 1 × täglich 100 mg Saxagliptin: 1 × täglich 5 mg
Homologie zu humanem GLP-1	Exenatid: 53% Liraglutid: 97%	-
HbA _{1c} - Senkung	0,8-1,1 Prozentpunkte	0,5-0,8 Prozentpunkte
Nüchternblut- zuckerspiegel	Geringfügig, aber signifikant gesenkt	Gesenkt
Postprandialer Blutzucker- spiegel	Gesenkt	Gesenkt
Gewichtsre- duktion	2-3 kg nach 6 Monaten; bis 5,3 kg nach 3 Jahren	Neutral
Betazellen	Menschen (HOMA-Index, Proinsulin/Insulin-Verhältnis)	Verbesserte Zellfunktion beim Menschen (HOMA-Index, Pro- insulin/Insulin-Verhältnis) Verbesserte Morphologie (nur im Tiermodell)
Blutdruckab- fall	Systolisch –5 mm Hg	-
Hypoglykämie risiko	-Sehr gering, kein intrinsisches Risiko	Sehr gering, kein intrinsisches Risiko
Nebenwir- kungen	In bis zu 50 % der Fälle gastrointestinale Symptome Antikörperbildung in bis zu 45 % der Fälle	Kopfschmerzen Gehäufte Inzidenz für Naso- pharyngitis und Harnwegs- infekte Sehr selten: Leberfunktionsstö- rung (nur Vildagliptin)
Kontraindikati onen	-Pankreatitis oder Risikofak- toren für Pankreatitis	Mäßige oder schwere Niereninsuffizienz
Nachteile	1-2 × tägliche Injektionen Keine Langzeiterfahrung Häufige gastrointestinale Nebenwirkungen Teuer	Keine Endpunktstudien Keine Langzeiterfahrung Teuer

HOMA(Homeostasis Model Assessment)-B-Index:

Der HOMA-B-Index dient zur Beurteilung der Betazellfunktion und wird nach folgender Formel berechnet:

 $HOMA-B [\%] = 20 \times Insulin [mU/I]/(Blutzucker [mmol/I] - 3,5)$

Insulin- und Blutzuckerspiegel müssen im Nüchternzustand gemessen werden.

Körpergewicht. In Tiermodellen zeigten DPP-IV-Hemmer günstige Einflüsse auf Betazellfunktion und -masse [7]. In Studien beim Menschen wurde die Betazellfunktion über Surrogatmarker erfasst, die sich unter der Therapie verbesserten (z. B. Proinsulin/Insulin-Verhältnisse signifikant vermindert, p < 0,001 [20]). Genau wie Exenatid birgt auch diese Substanzklasse kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Bei einer Monotherapie mit Sitagliptin berichteten die Patienten über Kopfschmerzen, Erkältungen, Entzündungen im Nasen-Rachen-Raum oder an den Gelenken, wobei sich die meisten Nebenwirkungen allerdings auf Plazebo-Niveau bewegten [2]. Ob bei langfristiger Anwendung neue unerwünschte Effekte auftreten, wird die zunehmende Erfahrung in den nächsten Jahren zeigen.

Liraglutid

Das GLP-1-Analogon Liraglutid, das Ende Juni 2009 von der European Medicines Agency (EMEA) die Zulassung erhalten hat, wurde im LEAD-Studienprogramm (Liraglutide effect and action in diabetes) klinisch geprüft. Das Programm besteht aus insgesamt sechs Studien, in die über 4000 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen wurden. Alle Studien wurden kontrolliert und randomisiert durchgeführt. Bei fünf Studien betrug die Studiendauer 26 Wochen, eine Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Das Studiendesign berücksichtigte die Progression der Erkrankung, indem die Patienten mit der für Diabetes mellitus typischen Therapieeskalationsstrategie behandelt wurden: Mit Liraglutid als Monotherapeutikum nach Versagen von Diät und Bewegung (LEAD 3), gefolgt von Liraglutid in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika (LEAD 1, 2, 4 und 5). In LEAD 6 wurde Liraglutid direkt mit Exenatid verglichen. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse aus den Studien LEAD 1-6 [2, 8, 14, 19, 21, 31].

Zusammengefasst zeigen die Studien, dass unter Behandlung mit Liraglutid in Mono- oder in Kombinationstherapie

- der HbA_{1c}-Wert signifikant gegenüber Plazebo gesenkt wird,
- ein geringes Risiko für Hypoglykämien besteht,
- das Gewicht klinisch relevant reduziert wird und
- der systolische Blutdruck gesenkt wird.

Die LEAD-Studien bekräftigen zudem die im Tierexperiment und in den Phase-II-Studien gewonnene Erkenntnis, dass mit Liraglutid offensichtlich kausal die Betazelldysfunktion behandelt wird.

Die Substanz war generell gut verträglich. Nebenwirkungen betrafen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt. Diese traten aber zumeist nur in den ersten Wochen nach

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

Tab. 2. Wichtigste publizierte Ergebnisse aus dem LEAD-Studienprogramm zu Liraglutid

	6	6 1	6				
	LEAD-1 [13]	LEAD-2 [18]	LEAD-3 [8]	LEAD-4 [30]	LEAD-5 [20]	LEAD-6 [3]	Zusammenfassung
Anzahl randomisierter Patienten	1041	1 0 9 1	746	533	581	464	Daten von >4400 Patienten mit Typ-2- Diabetes
Studiendesign	Kombination ¹ mit SH (Glimepirid) Plazebo-kontrolliert Rosiglitazon-Vergleichsarm 21 Länder in Europa, Asien	Kombination ¹ mit Met- formin Plazebo-Kontrolliert Climepirid-Vergleichsarm 21 Länder	Monotherapie ² Plazebo-kontrolliert Glimepirid-Vergleichsarm	Kombination ² mit Metformin und Rosiglitazon Plazebo-kontrolliert USA und Kanada	Kombination ² mit Metfor- Kombination ³ mit Metfor- min und Climepirid min und/oder Glimepirid Plazebo-kontrolliert Exenatid-Vergleichsarm USA und Kanada Insulin-Vergleichsarm	Kombination ³ mit Metformin und/oder Glimepirid Exenatid-Vergleichsarm	
Studiendauer	26 Wochen	26 Wochen	52 Wochen	26 Wochen	26 Wochen	26 Wochen + 14 Wochen 26-52 Wochen Verlängerung	26–52 Wochen
HbA _{1c} -Senkung	1,1 Prozentpunkte*	1,0 Prozentpunkte*	0,84 Prozentpunkte [‡]	1,5 Prozentpunkte*	1,3 Prozentpunkte*†	1,12 Prozentpunkte*	Effektive Blutzuckersenkung
Nüchternblutzucker	-1,59 mmol/l*	-1,6 mmol/I [§]	-0,8 mmol∕l§	-2,2 mmol/1*	-1,6 mmol/1*	-1,6 mmol/1‡	
Postprandialer Blut- zucker	-2,7 mmol/1*	-2,3 mmo ∕ §	-1,7 mmol/I§	-2,6 mmol/1*	-1,81 mmol/1*	ı	
Gewichtsreduktion	0,2 kg [§]	2,6 kg*	ca. 2,1 kg	-1,0 kg	-1,8 kg*#	-3,2 kg	Gewichtsreduktion
Proinsulin/Insulin	*60'0-	*1,0	-0,011	-0,029 (p <0,05)*	1	0'0	Verbesserte Betazellfunktion
HOMA-B (△)	34% (p=0,051)*	23%*	30%	27% (p<0,05)*	ı	32,12%*	
Systolischer Blutdruck	Bis – 2,8 mm Hg (p > 0,05)	-3,2 mm Hg‡	-2,1 mm Hg	-5,6 mm Hg*	-4,0 mm Hg [‡]	-2,51 mm Hg	Systolischer Blutdruck vermindert
Fettreduktion ⁴	1	Viszeral 13–17 % [‡] Subkutan 5–9 % [‡]	ı	ı	1	1	Vermindert Fettmasse (v. a. viszeral) und prozentualen Fettanteil
Nebenwirkungen	Übelkeit: 10,5% (anfangs)	Übelkeit. 19% (anfangs) Erbrechen: 5-7% Diarrhö: 15% Pankreatitis: 2 Fälle (davon 1 Fall in der mit Climepirid behandelten Vergleichsgruppe)	Übelkeit: anfangs 29%, nach 52 Wochen 10% Pankreatitis: 2 Fälle	Übelkeit: 40% Erbrechen: 17% Pankreatitis: keine	Übelkeit: anfangs 13,9%, nach 3 Wochen 1,5% Diarrhö: 10% Erbrechen: 6,5% Pankreatitis: keine	Übelkeit: anfangs 13,9%, Gastrointestinale Nebennach 3 Wochen 1,5% wirkungen: 45,5% Diarrhö: 10% Infektionen: 33,2% Erbrechen: 6,5% ZNS: 18,3% Pankreatitis: keine Pankreatitis: 1 leichte	Häufigste Nebenwirkung: Übelkeit, transient sient Pankreatitis
Antikörperbildung	9-13%	1	5,4%	6,7%	%8′6	1	Geringfügige Antikörperbildung
Hypoglykämien	1 schwere Geringfügige: <10%	Keine schwere Geringfügige: 0,8%	Keine schwere Geringfügige: 8%	Keine schwere Geringfügige: 0,64 %	5 schwere Geringfügige: 27 %	2 schwere Geringfügige: 1,9%	Geringes Hypoglykämierisiko
O agood ago ai bitulacai II	11 in alon Daton Of ma 12 ma ode, 10 ma receive tind die Daton file I in along	and dio Daton file Lie		n don Doson 12 ma odor 1	9 mg. gozoiat cind dio Dat	on für Livaclutid 1 2 mg. 31;	12 mar 21 iranlitid in dan Docan 12 ma odar 18 mar pazaigt eind dia Datan für Liranlitid 12 mar 31 iranlitid in dar Docis 18 mar Apräsantiart

Liraglutid in den Dosen 0,6 mg, 1,2 mg oder 1,8 mg; gezeigt sind die Daten für Liraglutid 1,2 mg; ²Liraglutid in den Dosen 1,2 mg oder 1,8 mg; gezeigt sind die Daten für Liraglutid in der Dosis 1,8 mg; ⁴präsentiert auf der Jahrestagung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft [13]; Signifikanzen: *gegenüber Plazebo, [§]gegenüber Ausgangswert, [‡]gegenüber Vergleichsarm; SH: Sulfonylharnstoff

Therapiebeginn auf und führten selten zu einem Abbruch der Therapie.

Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [5] empfiehlt, eine antihyperglykämische Therapie in Abhängigkeit vom jeweiligen pathophysiologischen Stadium zu wählen und hat ein entsprechendes Stufendiagramm entwickelt:

Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes sollten zunächst an einer strukturierten Diabetes-Schulung teilnehmen und zeitnah eine Metformin-Therapie beginnen. Falls nach drei bis sechs Monaten der HbA_{1c}-Wert ≥6,5% und <7,5% beträgt, wird eine Kombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika oder eine Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika mit Exenatid, Liraglutid oder einem DPP-IV-Hemmer empfohlen. Beträgt der HbA_{1c}-Wert ≥7,5%, wird eine Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin) empfohlen. Eine Intensivierung der Insulintherapie wird angeraten, wenn der HbA_{1c}-Wert nach weiteren drei bis sechs Monaten ≥6,5% beträgt.

ADA- und EASD-Consensus-Statement

Ein weiterer aktueller Algorithmus, der aus den Konsensus-Standpunkten der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) entwickelt wurde, folgt prinzipiell dieser stufenweisen Steigerung von Therapien, geht jedoch von einem Therapieziel von HbA_{1c}<7,0% aus und ordnet die Stellung der antihyperglykämischen Therapien teilweise neu (Tab. 3)

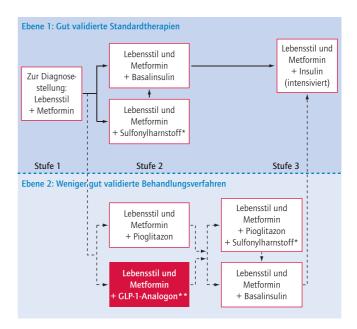


Abb. 1. ADA- und EASD-Algorithmus für die Behandlung des Typ-2-Diabetes [nach 16] *andere Sulfonylharnstoffe als Glibenclamid; **unzureichender klinischer Gebrauch, um Sicherheit annehmen zu können

[16]. Dabei werden die Substanzklassen in validierte und weniger validierte Therapien unterschieden. Entsprechend dieser Bewertung haben die Experten einen modifizierten Algorithmus zur Behandlung des Typ-2-Diabetes entwickelt, der erstmals den GLP-1-Agonisten einen Platz zuordnete (Abb. 1). Im Gegensatz zur Leitlinie der DDG werden DPP-IV-Hemmer, Glinide und Alpha-Glukosidasehemmer nicht berücksichtigt.

Validierte Kerntherapien sind in diesem Algorithmus die aufgrund von Wirksamkeit und Kosten am stärksten eta-

Tab. 3. Übersicht über antidiabetische Therapien [nach 16]

iab. 5. Obersicht über antidiabetische Therapien [hach 16]						
Therapie	Erwartete HbA _{1c} -Senkung (in Monotherapie)	Vorteile	Nachteile			
Etablierte Therapien						
Lebensstiländerung	1-2 Prozentpunkte	Insgesamt Vorteile	Meist unzureichende Wirkung			
Metformin	1–2 Prozentpunkte	Gewichtsneutral	gastrointestinale Nebenwirkungen Kontraindiziert bei renaler Insuffizienz			
Insulin	1,5-3,5 Prozentpunkte	Kein Dosislimit, schnelle Wirksamkeit, verbessertes Lipidprofil	Häufige Injektionen, Gewichtszunahme, Hypo- glykämiegefahr, Analoga teuer			
Sulfonylharnstoffe	1–2 Prozentpunkte	Schnelle Wirksamkeit	Gewichtszunahme, Hypoglykämiegefahr			
Weniger etablierte Therapien	(fehlende Langzeiterfahrung)					
Thiazolidindione (Pioglitazon)	0,5-1,4 Prozentpunkte	Verbessertes Lipidprofil, Myokardinfarktrisiko reduziert	Wasseransammlung, kongestive Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme, Knochenfrakturen, teuer			
GLP-1-Agonisten (Exenatid)	0,5-1,0 Prozentpunkte	Gewichtsreduktion Möglicher positiver Effekt auf Betazellfunktior	Häufig gastrointestinale Nebenwirkungen			
Andere Therapien (nicht in Em	pfehlung enthalten)					
Alpha-Glukosidasehemmer	0,5-0,8 Prozentpunkte	Gewichtsneutral	Häufig gastrointestinale Nebenwirkungen, 3 x tägliche Einnahme, teuer			
Glinide	0,5-1,5 Prozentpunkte	Schnelle Wirksamkeit	Gewichtszunahme, 3 x tägliche Einnahme, Hypoglykämiegefahr, teuer			
DPP-IV-Hemmer	0,5-0,8 Prozentpunkte	Gewichtsneutral	Teuer, Wirkung auf Immunsystem ungeklärt			

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

blierten Therapien, die für die meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes geeignet sind (Abb. 1). Die 1. Stufe besteht aus Lebensstiländerung zusammen mit Metformin in maximal notwendiger und tolerabler Dosis. Bei ungenügender Wirksamkeit folgt in der 2. Stufe das Hinzufügen eines zweiten Antidiabetikums (Sulfonylharnstoff oder Insulin). Die 3. Stufe sieht dann eine intensivierte Insulin-Therapie vor. Alternativ zur 2. Stufe können auch die weniger validierten Therapien angewandt werden, das heißt GLP-1-Agonisten oder Pioglitazon. Dies bietet sich für bestimmte Patienten an, deren Ausgangs-HbA_{1c}-Werte relativ nahe am Therapieziel liegen (HbA_{1c}<8,0%), bei denen eine Gewichtsabnahme dringend angeraten ist und/oder wenn eine Hypoglykämie unbedingt ausgeschlossen werden muss (z. B. bei jüngeren, berufstätigen Patienten). Zusätzlich kann, bei ungenügender Wirksamkeit, ein Sulfonylharnstoff dazukombiniert werden. Alternativ können Lebensstiländerung und Metformin auch mit einem Basalinsulin kombiniert werden (Abb. 1). Wenn diese Kombinationstherapie ineffektiv ist, sollte herkömmlich auf Stufe 3, eine intensivierte Insu-

Fazit für die Praxis

lin-Therapie, gewechselt werden.

Eine effektive Behandlung des Typ-2-Diabetes hängt neben den intrinsischen Eigenschaften der gewählten Therapie von vielen Faktoren ab, unter anderem vom Stadium des Diabetes bei Diagnosestellung, vom Ausgangsblutzuckerspiegel und von vorhergehenden Therapien. Hauptfaktor für die Wahl der Therapie ist jedoch meist die Höhe der Blutzuckerwerte. Sind diese Werte hoch (HbA_{1c}>8,5%), sind oftmals Therapien mit einem schnellen und starken blutzuckersenkenden Effekt die Mittel der Wahl. Liegen die Werte in der Nähe des Zielwerts (HbA_{1c}<7,5%), können andere Substanzen mit beispielsweise einem längeren Wirkungseintritt bevorzugt werden. Grundsätzlich ist das Nebenwirkungspotenzial (Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Komorbiditäten) zu beachten.

Der progrediente Verlauf des Typ-2-Diabetes macht für die Mehrheit der Patienten eine Kombinationstherapie notwendig. Um normoglykämische Werte zu erreichen (HbA_{1c}<7,0%), sollte möglichst früh, das heißt zwei bis drei Monate nach initialer Therapie mit Lebensstiländerung und Metformin, auf andere Therapien übergeleitet werden. Dies umfasst neben einem Sulfonylharnstoff und Basalinsulin auch GLP-1-Agonisten und Pioglitazon.

Hinsichtlich ihrer Potenz zur Blutzuckersenkung zeichnen sich die GLP-1-Agonisten durch eine sehr hohe Effektivität aus. Außerdem werden Körpergewicht und systolischer Blutdruck vermindert. Sie haben zusätzlich Einfluss auf einen der dem Typ-2-Diabetes zugrunde liegenden Defekte, den schleichenden Funktionsverlust der Betazellen. Gerade weil GLP-1-Agonisten das Potenzial haben, die Betazellfunktion zu verbessern und möglicherweise die Betazellapoptose klinisch bedeutsam zu vermindern, scheint ein frühzeitiger Einsatz in der Therapie des Typ-2-Diabetes gerechtfertigt. Die meisten vorliegenden Studien mit Inkretin-basierten Therapien hatten eine Dauer von maximal 52 Wochen. Langzeiteffekte, vor allem auf kardiovaskuläre Endpunkte, und auch die Frage, ob diese Behandlungsformen die Progredienz des Typ-2-Diabetes tatsächlich verzögern können, müssen deshalb noch weiter untersucht werden. Insgesamt handelt es sich bei den Inkretin-basierten Therapien, nach Einschätzung der ADA- und EASD-Experten vor allem bei den GLP-1-Agonisten, um vielversprechende Substanzen, die bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes in Zukunft sicherlich eine große Rolle spielen werden. Dies gilt auch für das neue GLP-1-Analogon Liraglutid, dessen therapeutisches Potenzial mit den Daten aus dem LEAD-Studienprogramm eindrucksvoll belegt werden konnte.

Importance of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes: implications from the consensus conferences ADA and EASD

Today, about 6% of the world population suffer from type 2 diabetes – with an increasing incidence. Since diabetes is a major cause for an enhanced mortality due to macro- and microangiopathic comorbidities, the effective treatment of glycemic goals has become a top priority of all available antidiabetic therapies. However, avoiding adverse events such as major hyperglycemia or strong weight gain is essential. Unfortunately, these are therapy limiting conditions that occur with most of the available treatment opportunities. Furthermore, most of the treatments cannot delay the two underlying pathophysiologic defects of the disease – the progressive β -cell dysfunction and the insulin resistance. Hence, many physicians and patients concentrate their attention on the recently approved incretin-based therapies, mainly the GLP-1-mimetics. Hitherto, exenatide has gained approval for its use in patients with type 2 diabetes. Another GLP-1 agonist is liraglutide which gained approval in June 2009. The results of the phase 3 LEAD program have been presented recently. The present publication wants to give a short overview of the new GLP-1-mimetics and tries to assess the risk-benefit ratio, based on the available data and the current recommendations of ADA and EASD.

Keywords: Exenatide, incretin-based therapies, liraglutide

Literatur

- 1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (position statement). Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1):S12-54.
- Aschner P. Kipnes MS, Lunceford IK, Sanchez M, et al. for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2632-7.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, et al., LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6), Lancet 2009:374:39-47.
- 4. Cvetkovic RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). Drugs 2007;67:935-54.
- Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Oktober 2009.
- European Diabetes Policy Group: a desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 1999;16:716-30.
- Gallwitz B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Drugs Today (Barc) 2007;43:13-25.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, et al., LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009;373:473-81.
- Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. Diabetologia 2005:48:1749-55.
- 10. Heine RJ, van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, et al. for the GWAA Study Group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann Intern Med 2005;143:559-69.
- 11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- 12. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007;87: 1409-39



- 13. Jendle J, Nauck MA, Matthews D, Frid A, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue for type 2 diabetes treatment, is primarily due to a reduction in fat tissue. Diabetologia 2008;51(Suppl.1):
- 14. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med 2009;26:268-78.
- 15. Mest HJ. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors can restore glucose homeostasis in type 2 diabetes via incretin enhancement. Curr Opin Invest 2006:7:338-43.
- 16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2009;32:193-203.
- 17. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose. Article online. 2002
- 18. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007;50:259-67.
- 19. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009;32:84-90.
- 20. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, et al. for the Sitagliptin Study 019 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. Clinical Therapeutics 2006;28:1556-68.
- 21. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, et al., Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:2046-55.

- 22. Selvin E. Marinopoulos S. Berkenblit G. Rami T. et al. Meta-analysis; glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421-31.
- 23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-
- 24. Stumvoll J, Fritsche A, Stefan N, Hardt E, et al. Evidence against a ratelimiting role of proinsulin processing for maximal insulin secretion in subjects with impaired glucose tolerance and b-cell dysfunction. J Clin Endocrin Metab 2001;86:1235-9.
- 25. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (AC-CORD): Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008:358:2545-59.
- 26. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med 2008:358:2560-72.
- 27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- 28. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352 (1998) 854-865.
- 29. Wild S. Roglic G. Green A. Sicree R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- 30. Wilding JPH. The importance of free fatty acids in the development of type 2 diabetes. Diabet Med 2007;24:934-45.
- 31. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009;Epub ahead of print.

Korrekturhinweis

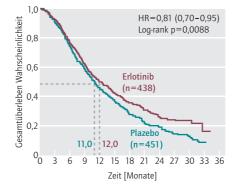
SATURN-Studie

Erlotinib als Erhaltungstherapie bei Patienten mit

In unserem Bericht zur SATURN-Studie auf Seite 407 des Dezemberhefts der Arzneimitteltherapie war leider die falsche Abbildung abgedruckt.

Hier die eigentlich vorgesehene Abbildung:

Abb. 1. SATURN-Studie: Gesamtüberleben der Patienten mit NSCLC mit oder ohne Erhaltungstherapie mit Erlotinib [nach Cappuzzo]



Inkretin-basierte Therapie des **Typ-2-Diabetes**

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum Typ-2-Diabetes ist falsch?

- A Etwa 6% der Weltbevölkerung sind betroffen
- Zugrunde liegende Defekte sind Insulinresistenz und sekretorische Insuffizienz der Betazellen
- Neben einer genetischen Prädisposition spielen Fehlernährung und mangelnde Bewegung eine wichtige Rolle
- D Kerncharakteristikum ist die Hypoglykämie

2. Welche Aussage ist korrekt? Studien ergaben, dass bei einem HbA_{1c}-Anstieg um 1 Prozentpunkt

- A das kardiovaskuläre Risiko um 18% steigt
- B das Mortalitätsrisiko um 5% steigt
- C das Risiko für Nierenversagen oder Retinopathie um 12%
- D das Risiko für eine diabetische Neuropathie sinkt

3. Welche Aussage zur Therapie des Typ-2-Diabetes ist falsch?

- A Haupttherapieziel ist ein normnaher Blutzuckerspiegel
- B Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) beträgt der HbA_{1c}-Zielwert < 6,5%
- C Der Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie schwerer Hyperglykämien kommt eine untergeordnete Bedeutung zu
- D Eine Gewichtszunahme kann therapielimitierend sein

4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Antidiabetika - welche Aussage ist nicht korrekt?

- A Unter Sulfonylharnstoffen und Gliniden kommt es häufig zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme
- B Alpha-Glukosidasehemmer verursachen keine gastrointestinalen Nebenwirkungen
- C Eine Metformin-Monotherapie birgt kein Hypoglykämie-
- D Unter DPP-IV-Hemmern treten gehäuft Harnwegsinfekte

5. Welche Aussage zum Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) ist korrekt?

- A Es wird in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme von den I-Zellen des Ileums sezerniert
- B Es hat keinen Einfluss auf den Appetit
- C Es beschleunigt die Magenentleerung
- D Es bedingt glucoseabhängig an der Betazelle eine verstärkte Insulinsekretion

6. Welche Aussage ist falsch? Der GLP-1-Agonist

- A hat einen gewichtsreduzierenden Effekt
- B ist zur Kombinationstherapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen zugelassen

- C hat regenerative Effekte auf die pankreatischen Betazel-
- D soll einmal täglich in einer Dosierung von 10 µg injiziert

7. DPP-IV-Hemmer - welche Aussage ist falsch?

- A Sie bewirken über eine Inhibierung der Dipeptidyl-Peptidase-IV eine Erhöhung der GLP-1-Konzentration
- B Die Applikation erfolgt per os
- C Sie haben einen gewichtsreduzierenden Effekt
- D Sie können die Betazellfunktion verbessern

8. Studienergebnisse zur Wirkung von Liraglutid in Mono- oder Kombinationstherapie - welche Aussage ist nicht korrekt?

- A Der HbA_{1c}-Wert wird signifikant gegenüber Plazebo gesenkt
- B Es besteht keinerlei Hypoglykämierisiko
- C Das Körpergewicht wird klinisch relevant gesenkt
- D Der systolische Blutdruck wird um mehrere mm Hg gesenkt

9. Welche Aussage zur DDG-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 trifft nicht zu?

- A Eine Metformin-Therapie sollte zeitnah nach Erstdiagnose begonnen werden
- B Bei HbA_{1c} ≥ 7,5 % 3–6 Monate nach Therapiebeginn wird eine Kombination Metformin plus Insulin empfohlen
- C Der Besuch einer Diabetesschulung wird nicht ausdrücklich empfohlen
- D Eine Intensivierung der Insulintherapie sollte erfolgen bei HbA_{1c} > 6,5 % 12 Monate nach Therapiebeginn

10. Welche Aussage zum ADA-/EASD-Therapiealgorithmus ist korrekt?

- A Der HbA_{1c}-Zielwert liegt bei > 7,0%
- B Es wurden erstmals GLP-1-Agonisten berücksichtigt
- C Der Algorithmus umfasst 5 Behandlungsstufen
- D Wie in der DDG-Leitlinie werden Alpha-Glukosidasehemmer berücksichtigt

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 12/2009:

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



Bitte in Druckschrift ausfüllen

Lernen + Punkten mit der AMT

Inkretin-basierte Therapie des Typ-2-Diabetes

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.-31.12.2010) für Ärzte und Apotheker anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter "Lektion" kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

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

*Die in der Regel sechsstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

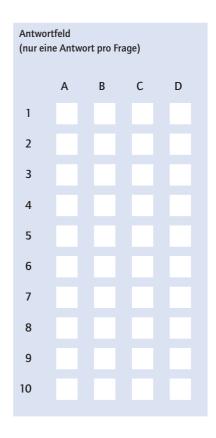
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt		
Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt	Г	٦
(Zeitraum:		
1. Januar 2010 bis		
15. Februar 2010)	L	
	AMT-Redaktion, Stuttgart	
 Datum	Unterschrift	

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Februar 2010 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart



Nephrogene systemische Fibrose

Astrid Breitschaft und Ralf Stahlmann, Berlin

Am 24. Dezember 2008 wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA Vasovist® (Gadofosveset-Trinatrium) als erstes Kontrastmittel für die Magnetresonanzangiographie (MRA), eine minimal invasive Untersuchungsmethode der Blutgefäße, zugelassen. Gadofosveset-Trinatrium ist ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel, das in der EU schon seit Oktober 2005 für diese Indikation auf dem Markt ist. Seit drei Jahren wird die Verwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel mit einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung in Zusammenhang gebracht. Diese seltene Erkrankung tritt ausschließlich bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) auf, was sich in der Bezeichnung nephrogene systemische Fibrose widerspiegelt. Im Folgenden soll die Erkrankung, deren genaue Pathogenese noch nicht bekannt ist, in einer Übersicht dargestellt werden.

Arzneimitteltherapie 2010;28:11-6.

Welche Bedeutung die Nierenfunktion bei der nephrogenen systemischen Fibrose spielt, wird anhand der folgenden Kasuistik deutlich: Eine 31-jährige Patientin, die seit 15 Jahren an einer terminalen Niereninsuffizienz litt, stellte sich mit verdickter Haut an Armen und Beinen vor. In der Vorgeschichte hatte sie sich bereits zweimal einer Nierentransplantation unterzogen. In beiden Fällen war das Transplantat nach einigen Monaten abgestoßen worden, so dass die Patientin dialysepflichtig war. Die körperliche Untersuchung zeigte verdickte schwielige Hautpartien auf den Handrücken, den Unterarmen und den Schienbeinen sowie gelbliche Flecken auf der Lederhaut der Augen. Serologisch konnten keine spezifischen Antikörper als Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung nachgewiesen werden. Die Serumelektrophorese ergab einen Normalbefund. Gewebsbiopsien zeigten das typische Bild einer nephrogenen systemischen Fibrose. Die Hautverhärtungen schritten in den folgenden Wochen rasch voran und schränkten die Beweglichkeit der Gelenke zunehmend ein, so dass die Patientin bald auf den Rollstuhl angewiesen war. Vier Monate nach Beginn der Symptome erhielt die Patientin eine weitere Nierentransplantation, woraufhin die Hautveränderungen zurückgingen, so dass die Patientin schon einen Monat später wieder laufen konnte. Als acht Monate nach der Transplantation die Niere jedoch wieder abgestoßen wurde und die Patientin wieder dialysepflichtig war, traten auch die beeinträchtigenden Hautverdickungen wieder auf [15].

Obgleich in dieser Publikation eine Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittel nicht angegeben ist, beschreibt sie doch typische Symptome der nephrogenen systemischen Fibrose in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.

Auf die Erstbeschreibung der Erkrankung als nephrogene fibrosierende Dermopathie im Jahr 1997 folgte im Jahr 2000 die erste Publikation, bei der Cowper, Professor für Dermatologie und Pathologie an der amerikanischen Yale-Universität, Skleromyxödem-artige Hautveränderungen bei 15 Dialyse-Patienten beschrieb [7]. Nachdem erkannt wurde, dass neben der Haut auch andere Organe wie die Skelettmuskulatur, die Lunge oder das Myokard betroffen sein können, setzte sich allmählich die Bezeichnung nephrogene systemische Fibrose durch [20, 37].

Symptomatik und Diagnose

Klinisch ist die Erkrankung in erster Linie gekennzeichnet durch eine Verdickung und Verhärtung der Haut (Abb. 1). Diese Veränderungen können zunächst als gerötete oder dunkel gefärbte Areale, Papeln oder Plaques beginnen. Die Patienten berichten über eine Schwellung und Spannung der Haut und können in den betroffenen Arealen Juckreiz, Brennen oder Schmerzen empfinden. Typischerweise treten die Veränderungen symmetrisch an den unteren (97%) und oberen (77%) Extremitäten und gelegentlich am Körperstamm (30%) auf, wobei die Kopf-Hals-Region ausgespart bleibt (Abb. 2) [24]. Zunehmend kommt es zu einer diffusen Verhärtung der Haut, die sich mit der Zeit holzartig anfühlt und einen typischen "peau d'orange"-Effekt ("Orangenhaut") aufweisen kann (Abb. 1). In ungefähr 5% der Fälle verläuft die Erkrankung so rasch progressiv, dass innerhalb weniger Wochen Kontrakturen der betroffenen Gelenke auftreten, die die Mobilität der Patienten stark beeinträchtigen.

Extrakutane Manifestationen sind vor allem an der Skelettmuskulatur, dem Zwerchfell, der Lunge und dem Herz beschrieben.

Feingeweblich ist die nephrogene systemische Fibrose gekennzeichnet durch eine Verbreiterung der Dermis mit massiver Zunahme dicker Kollagenbündel, die durch mucinhaltige Spalten voneinander abgegrenzt sind. Häufig finden sich zahlreiche spindelförmig verlängerte Fibroblasten

Modifizierter Nachdruck aus Med Monatsschr Pharm 2009;32:377-82.

Dr. med. Astrid Breitschaft, Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Garystr. 5, 14195 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de



Abb. 1. Ausgeprägte Verdickung der Haut, oft mit Verfärbung und Knötchenbildung [9]

und Makrophagen. In Hautbiopsien aus neu aufgetretenen Läsionen einer nephrogenen systemischen Fibrose konnten zahlreiche CD34-positive Spindelzellen, CD68- und Faktor XIIIa-positive dendritische Zellen nachgewiesen werden [24].

Differenzialdiagnostisch muss die nephrogene systemische Fibrose von anderen fibrosierenden Hauterkrankungen abgegrenzt werden. Histologisch ist sie kaum vom Skleromyxödem abzugrenzen, das aber typischerweise eher in der oberen Körperhälfte auftritt und meist mit Paraproteinen im Blut einhergeht. Auch die progressive systemische Sklerose, eine Autoimmunerkrankung, geht mit einer diffusen Verdickung der Haut und Fibrosen innerer Organe einher. Im Gegensatz zur nephrogenen systemischen Fibrose ist jedoch auch das Gesicht betroffen, und es liegen spezifische serologische Marker vor.

Gadolinium-haltige Kontrastmittel

Im Jahr 2006 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen der Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bei der Magnetresonanztomographie (MRT) und dem Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose hergestellt [16, 21], was in der Folge zu einer Vielzahl von Meldungen weiterer Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose nach Kontrastmittel-verstärkter MRT führte. Im Juni 2006 reagierte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA mit der Empfehlung, die Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bei Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR≤15 ml/min/1,73 m²) auf das absolut erforderliche Mindestmaß zu beschränken, und ein Jahr später forderte sie von den Herstellern der in den USA zugelassenen MRT-Kontrastmittel einen Warnhinweis (sog. "boxed warning") in der Produktinformation. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel das Risiko des Auftretens einer nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms oder nach Lebertransplantation erhöht [14]. In Europa wurden im Februar 2007 die Zulassungen von Gadodiamid (Omniscan®) und Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) eingeschränkt. Sie sind seitdem kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und bei Patienten

mit erfolgter oder geplanter Lebertransplantation. Die Packungsbeilagen aller Gadolinium-haltigen Kontrastmittel müssen nun auch in Europa einen Warnhinweis über das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose bei dieser Patientengruppe enthalten. Bei Kontrastmitteln, nach deren Gabe Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose aufgetreten sind, muss diese unerwünschte Arzneimittelwirkung in der Produktinformation angegeben werden. Die entsprechenden Fachkreise wurden von den Herstellern durch "Rote Hand-Briefe" über diese Veränderungen informiert [1]. Kürzlich hat die Kommission für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMEA) die Bewertung verschiedener national und EU-weit zugelassener Gadolinium-haltiger Kontrastmittel abgeschlossen und Empfehlungen zur Minimierung des Risikos von nephrogener systemischer Fibrose ausgesprochen, die zu weiteren Änderungen der Fachinformationen führen werden (siehe Kasten auf der übernächsten Seite).

Bis Oktober 2008 ermittelte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weltweit über 500 Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose, bei denen ein möglicher Kausalzusammenhang mit Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln besteht, davon traten bis zu 150 Fälle in der EU auf. In den meisten dieser Fälle hatten die Patienten einige Tage bis Wochen vor Beginn der Beschwerden das Kontrastmittel Gadodiamid (Omniscan®) erhalten. Weitere Fälle wurden nach Gabe von Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®), Gadoversetamid (Optimark®, in Deutschland nicht im Handel), Gadobenat-Dimeglumin (Multihance®), Gadoteridol (Prohance®), Gadobutrol (Gadovist®) und Gadotersäure (Megluminsalz; Dotarem®) berichtet [2]. Dabei erhielten die Patienten teilweise mehrfache Gaben eines oder verschiedener Kontrastmittel. Auffällig ist, dass häufig die empfohlene Dosis überschritten wurde, beispielsweise im Rahmen einer MRA. Eine retrospektive Analyse der Daten dialysepflichtiger Patienten eines Zentrums, die eine Kernspintomographie erhielten, ergab, dass alle 12 Patienten, die später eine nephrogene systemische Fibrose entwickelten, eine erhöhte Gadodiamid-Dosis erhielten (0,2 mmol/kg Kör-

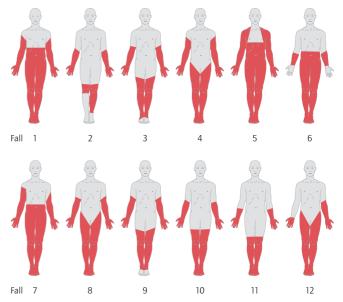


Abb. 2. Verteilung der Manifestationen einer nephrogenen systemischen Fibrose bei 12 Patienten [nach 24]

pergewicht [KG] entsprechend 30-40 ml). Von den Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 0,1 mmol/kg KG untersucht wurden, bekam keiner diese Erkrankung [5]. In einem anderen Zentrum hatten 13 Patienten, die später eine nephrogene systemische Fibrose bekamen, durchschnittlich 18,5 mmol (entsprechend 37 ml; Spanne 18-50 ml) Gadodiamid erhalten [21].

Die meisten Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose sind in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe von Gadodiamid aufgetreten. An zweiter Stelle steht Gadopentetat-Dimeglumin gefolgt von Gadoversetamid [2, 33]. Dabei handelt es sich um Kontrastmittel mit einer linearen Struktur. Auch nach makrozyklischen Kontrastmitteln sind nephrogene systemische Fibrosen aufgetreten, allerdings weitaus seltener. Für genaue Angaben zur Häufigkeit dieser Komplikation fehlen Daten über den Gebrauch der einzelnen Kontrastmittel. In einem Kollektiv von 141 Dialyse-Patienten, die Gadoteridol im Zeitraum von 2000 bis 2007 mindestens einmal erhielten, wurde retrospektiv kein Fall einer nephrogenen systemischen Fibrose gefunden. Weltweit ist nur ein Fall beschrieben, bei dem nur dieses eine Kontrastmittel gegeben wurde. Der Patient hatte es in einem Zeitraum von zwei Jahren fünfmal erhalten [33].

Obwohl bis heute die genaue Pathogenese dieser Erkrankung (siehe unten) nicht aufgeklärt ist und in einigen wenigen Fällen einer nephrogenen systemischen Fibrose keine vorherige MRT-Untersuchung dokumentiert ist, stehen doch die meisten Fälle in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkung liegt bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels bei ungefähr 2,8 bis 4% [5, 21, 39].

Gadolinium ist ein Metall mit paramagnetischen Eigenschaften und gehört zu den Lanthaniden. Es beeinflusst im Rahmen der Kernspintomographie die T1-Relaxationszeit von Protonen (siehe Kasten) und findet daher in MRT-Kontrastmitteln breite Anwendung. Da das freie wasserlösliche Gd3+-Ion jedoch toxisch ist, verwendet man als Kontrastmittel Chelate, in denen das Gd3+-Ion stabil gebunden ist. Aufgrund ihrer biochemischen Struktur und Ladung wird zwischen linearen und makrozyklischen, sowie ionischen und nichtionischen Kontrastmitteln unterschieden (Tab. 1 und Abb. 3). In vivo besteht die Gefahr, dass geringe Mengen Gd³⁺-Ionen aus dem Chelatkomplex freigesetzt werden und

Magnetresonanztomographie mit T1-Wichtung

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) werden Eigendrehimpulse ("Kernspin") einiger Atomkerne ausgenutzt, die dadurch magnetisch sind. Durch Anlegen eines starken statischen Magnetfelds richten sich alle Atomkerne in Richtung dieses Felds aus. Diese Magnetisierung kann durch ein zusätzliches hochfrequentes Wechselfeld senkrecht zum statischen Feld gekippt werden, wodurch eine Präzessionsbewegung der Atomkerne (wie bei einem Kreisel) entsteht, die über eine Spule gemessen werden kann. Wird das hochfrequente Wechselfeld abgeschaltet, richten sich die Atomkerne wieder in Richtung des statischen Magnetfelds aus; die transversale Magnetisierung nimmt mit einer für jede Gewebeart charakteristischen sogenannten "T1-Relaxationszeit" ab. Gadolinium-Chelate führen durch die paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniumatoms in ihrer Umgebung zu einer Verkürzung dieser Relaxationszeit. In T1-gewichteten Aufnahmen führt das zu einer helleren (signalreicheren) Darstellung von Strukturen.

dadurch toxische Effekte entstehen könnten. Die Stabilität der Komplexe wird in vitro bei einem pH-Wert von 11 und 25 °C als thermodynamische Stabilitätskonstante bestimmt, um Unterschiede in der Stabilität der verschiedenen Kontrastmittel abschätzen zu können. Die Ergebnisse zeigen, dass makrozyklische Liganden Gd3+-Ionen fester binden als lineare. Allerdings liegen in vivo nicht die gleichen Bedingungen vor wie in vitro, so dass die gemessenen Stabilitäts-

Abb. 3. Struktur Gadolinium-haltiger Komplexe (Beispiele)

Tab. 1. Struktur, Ladung und pharmakokinetische Angaben zu Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln [mod. nach Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency]

Handelsname	Wirkstoff	Chemische Struktur	Ladung	Elimination über	Proteinbindung
Omniscan®	Gadodiamid	Linear	Nichtionisch	Niere	Keine
Optimark [®]	Gadoversetamid	Linear	Nichtionisch	Niere	Keine
Magnevist [®]	Gadopentetat-Dimeglumin	Linear	Ionisch	Niere	Keine
Multihance [®]	Gadobenat-Dimeglumin	Linear	Ionisch	97 % Niere, 3 % Galle	<5%
Primovist [®]	Gadoxetsäure-Dinatrium	Linear	Ionisch	50% Niere, 50% Galle	< 15 %
Vasovist [®]	Gadofosveset-Trinatrium	Linear	Ionisch	91 % Niere, 9 % Galle	>80%
Prohance [®]	Gadoteridol	Zyklisch	Nichtionisch	Niere	Keine
Gadovist [®]	Gadobutrol	Zyklisch	Nichtionisch	Niere	Keine
Dotarem [®]	Gadotersäure (Megluminsalz)	Zyklisch	Ionisch	Niere	Keine

(makrozyklisch, ionisch)

Aktuelle Empfehlungen der EMEA zur Minimierung des NSF-Risikos durch Gadolinium-haltige Kontrastmittel

Im November 2008 wurde die Kommission für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA beauftragt, eine Risikobewertung für Gadolinium-haltige Kontrastmittel vorzunehmen. Die Ergebnisse und resultierenden Empfehlungen zur Risikominimierung wurden am 20. November 2009 veröffentlicht.

Für Gadoversetamid, Gadodiamid und Gadopentetat-Dimeglumin ("high-risk"-Substanzen) wird empfohlen:

- Kontraindikation für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Patienten mit Lebertransplantation (perioperativ) und Neugeborene (< 4 Wochen)
- Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) und Kindern <1 Jahr Anwendung der niedrigsten empfohlenen Dosis und mindestens 7 Tage Abstand zwischen zwei Anwendungen
- Stillende sollen das Stillen für mind. 24 Stunden unterbrechen

Für Gadofosveset, Gadoxetsäure-Dinatrium und Gadobenat-Dimeglumin ("medium-risk"-Substanzen) und Gadotersäure, Gadoteridol und Gadobutrol ("low-risk"-Substanzen) wird empfohlen:

- Warnhinweis für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und für Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffzienz, Patienten mit Lebertransplantation (perioperativ), Neugeborenen und Kindern
 1 Jahr Anwendung der niedrigsten empfohlenen Dosis und mindestens 7 Tage Abstand zwischen zwei Anwendungen
- Stillende sollen gemeinsam mit dem Arzt entscheiden, ob sie das Stillen für mindestens 24 Stunden unterbrechen

Für alle Gadolinium-haltigen Kontrastmittel gilt:

- Bei allen Patienten soll vor der Anwendung die Nierenfunktion mit Labortests überprüft werden.
- Die Fach- und Gebrauchsinformationen sollen enthalten:
- den Hinweis, dass ältere Patienten aufgrund ihrer eingeschränkten Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für eine NSF haben können
- den Hinweis, dass der Nutzen einer Hämodialyse bei bislang nicht dialysepflichtigen Patienten zur Prävention oder Behandlung einer NSF nicht belegt ist
- substanzspezifische Informationen über bekannte NSF-Fälle
- einen Hinweis, dass für alle Patienten das eingesetzte Kontrastmittel und die verwendete Dosis dokumentiert werden sollen.

[www.emea.europa.eu/pressoffice/chmp.htm,

Doc. Ref. EMEA/727399/2009 und Doc. Ref. EMEA/CHMP/739818/2009 vom 20. November 2009]

konstanten kein absolut zuverlässiges Maß für die Stabilität der Chelatkomplexe in vivo sind.

Die Gadolinium-haltigen Kontrastmittel verteilen sich nach der Injektion schnell in der extrazellulären Flüssigkeit. Mit Ausnahme von Gadofosveset-Trinatrium gehen sie so gut wie keine Plasmaproteinbindung ein (**Tab. 1**). Sie werden überwiegend renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion liegt die Eliminationshalbwertszeit von Gadodiamid bei 70 Minuten, so dass nach 4 Stunden 85% und nach 24 Stunden 95 bis 98% der verabreichten Dosis ausgeschieden sind [12]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion nimmt die Halbwertszeit im Plasma entsprechend dem Grad der Niereninsuffi-

zienz zu und kann auf bis zu 30 Stunden verlängert sein (bei GFR < 20 ml/min/1,73 m²). Dagegen hat Gadofosveset-Trinatrium eine hohe Serumalbuminbindung von über 80% und bleibt daher länger im Gefäßlumen als die anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel. Es wird überwiegend renal mit einer Eliminationshalbwertszeit bei Gesunden von ungefähr 18 Stunden ausgeschieden [13]. Gadofosveset-Trinatrium führt zu einer ungefähr 10-mal stärkeren T1-Relaxativität als nichtproteingebundene Kontrastmittel, so dass wesentlich niedrigere Dosierungen erforderlich sind (0,12 ml/kg KG entsprechend 0,03 mmol/kg KG; zum Vergleich: bei MRA-Untersuchungen mit Gadodiamid wurden häufig 0,2 mmol/kg KG verwendet). Trotz seiner linearen Struktur und der langen Verweilzeit im Körper ist bisher kein Fall einer nephrogenen systemischen Fibrose nach einer Gadofosveset-Trinatrium-Gabe publiziert worden.

Dagegen könnte eine verlängerte Exposition mit nichtproteingebundenen Kontrastmitteln mitverantwortlich für das Entstehen einer nephrogenen systemischen Fibrose sein, denn diese Erkrankung wurde ausschließlich bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben. Nahezu 80% der Fälle sind Dialyse-Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz. Die übrigen hatten überwiegend eine Niereninsuffizienz Grad 4 oder 5 (<30 ml/min/1,73m²) oder ein akutes Nierenversagen. Dagegen ist in der Literatur keine nephrogene systemische Fibrose bei chronischer Nierenkrankheit Grad 1 bis 3 (GFR≥30 ml/min/1,73 m²) beschrieben [29].

Pathogenese

Auf der Suche nach der Ursache für die fibrotischen Veränderungen wurde immer wieder vermutet, dass es - begünstigt durch die längere Verweilzeit im Körper - zu einer Freisetzung von Gd³⁺-Ionen aus dem Chelatkomplex kommt. In der Folge könnten entweder die freien Gd³⁺-Ionen oder der Chelatbildner toxische Veränderungen verursachen. So könnten Makrophagen freie Gd3+-Ionen im Gewebe phagozytieren und durch die daraufhin ausgeschütteten Zytokine zirkulierende Fibrozyten anlocken [28]. Diese 1994 erstmals beschriebenen Fibrozyten stammen aus dem Knochenmark und zirkulieren im Blut. An ihrer Oberfläche exprimieren sie CD45RO-, CD13- und CD34-Antigene, die auch in Läsionen bei einer nephrogenen systemischen Fibrose nachgewiesen werden konnten [8, 26]. Sie spielen eine Rolle bei der Wundheilung, bei der Antigenpräsentation und bei verschiedenen fibrosierenden Erkrankungen [32]. Bei Asthma oder Lungenfibrose-Modellen konnte gezeigt werden, dass zirkulierende Fibrozyten in entzündetes und verletztes Gewebe einwandern. Zytokine wie Interleukin(IL) 1, Transforming growth factor beta (TGF-β), Chemokine und Serumamyloid P modulieren die Fibrozytenfunktion [6, 17]. Durch Produktion von Matrixproteinen wie Vimentin, Kollagen I und III und Sekretion von Matrixmetalloproteinasen können sie das umliegende Gewebe umbauen und einen fibrotischen Prozess in Gang setzen. Im Gewebe können sie zu kontraktilen Myofibroblasten differenzieren, einem Zelltyp, der in vielen fibrotischen Läsionen gefunden wurde [31]. Die Hautveränderungen bei der nephrogenen systemischen Fibrose ähneln einer überschießenden Wundheilung ohne Gewebsverletzung [28] und möglicherweise wirken freie Gd3+-Ionen als auslösendes Agens.

Immunhistochemische Untersuchungen zeigten eine große Anzahl CD68- und Faktor XIIIa-positiver dendritischer Zellen in Läsionen einer nephrogenen systemischen Fibrose. Daneben wurden TGF-β sowie erhöhte TGF-β-mRNS-Spiegel in Hautbiopsien von Patienten mit einer nephrogenen systemischen Fibrose gefunden [18, 19]. Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese, dass TGF-β eine zentrale Rolle bei der Entstehung der nephrogenen systemischen Fibrose spielen könnte. TGF-β reguliert die Proliferation und Differenzierung von Zellen und spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung [3]. Eine vermehrte TGF-β Produktion kann dagegen mit überschießender Narbenbildung und Fibrose einhergehen [4]. TGF-β stimuliert die Kollagensynthese und reguliert das Gleichgewicht zwischen Matrixabbauenden Matrixmetalloproteinasen (MMP) und deren Inhibitoren (Tissue inhibitor of matrixmetalloproteinase [TIMP]) [10]. Es wird als inaktiver Komplex sezerniert und kann durch Transglutaminasen aktiviert werden [25]. Diese Transglutaminasen kommen in allen Geweben vor und können durch Ionen wie Calcium, Mangan oder auch Gadolinium aktiviert werden (Abb. 4) [35]. Aktivierte Transglutaminase 2 und TGF-\beta konnten immunhistochemisch in Läsionen einer nephrogenen systemischen Fibrose nachgewiesen werden [27]. TGF-β wird einerseits von dendritischen Zellen produziert und ist andererseits auch an der Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen beteiligt. Möglicherweise entsteht so ein Circulus vitiosus (Abb. 4), der zu einer Anhäufung dendritischer Zellen im Gewebe und einem sich selbst unterhaltenden fibrotischen Prozess führt [18].

Aus diesen Zusammenhängen wird deutlich, dass die fibrotischen Veränderungen bei der nephrogenen systemischen Fibrose sehr wahrscheinlich nicht aus einer einfachen Reaktionskette resultieren, sondern auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren beruhen. Für eine systemische Beteiligung spricht, dass Serum von Patienten mit einer nephrogenen systemischen Fibrose in vitro zu einem beschleunigten Wachstum von normalen Hautfibroblasten führte - ähnlich dem von Fibroblasten aus den Läsionen bei nephrogener systemischer Fibrose [11]. Das Fibroblastenwachstum konnte in Zellkulturexperimenten auch durch Gadolinium-haltige Kontrastmittel (Gadodiamid, Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobenat-Dimeglumin, Gadoteridol) stimuliert werden [11, 38]. Beim makrozyklischen Gadoteridol waren dabei wesentlich höhere Konzentrationen erforderlich als bei den anderen linearen Kontrastmitteln.

Als weitere Kofaktoren für die nephrogene systemische Fibrose wurden in der Literatur eine metabolische Azidose [16], hohe Erythropoetin-Dosen [36], hohe Phosphat- und Calciumionenspiegel [22] sowie proinflammatorische Begleiterkrankungen wie große Operationen oder Thrombosen [34] diskutiert. Eindeutige Hinweise fehlen aber bisher. Nach Aufnahme und Umsetzung der Warnhinweise der US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist es zu einem deutlichen Rückgang des Auftretens neuer Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose gekommen. Unter strikter Umsetzung ihrer Krankenhaus-in-

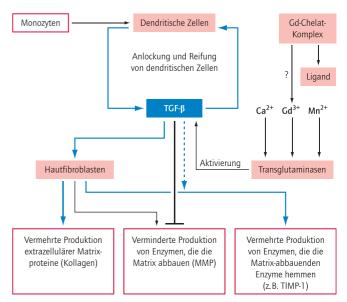


Abb. 4. Hypothese zur Pathogenese der nephrogenen systemischen Fibrose. TGF- β wird von dendritischen Zellen produziert und führt zur Anlockung und Reifung weiterer dendritischer Zellen. Das zunächst inaktive TGF-β kann von Transglutaminasen aktiviert werden, die wiederum von Ionen wie Calcium, Mangan oder Gadolinium aktiviert werden können. TGF-β stimuliert die Hautfibroblasten zur Bildung von extrazellulärer Matrix TGF-β:Transforming growth factor beta; MMP: Matrix-Metalloproteinasen; Gd: Gadolinium; Ca: Calcium; Mn: Mangan; TIMP-1: Tissue inhibitor of ma-

ternen Richtlinien sank die Zahl neuer Fälle in der Johns Hopkins Universitätsklinik in Baltimore von 36,5 Fällen pro 100000 Kontrastmittel-verstärkten MRT in den Jahren 2003 bis 2006 auf 4 Fälle pro 100 000 Patienten in den Jahren 2007 bis 2008 [30], was einen kausalen Zusammenhang zwischen hoch dosierten Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und nephrogener systemischer Fibrose untermauert.

Fazit

trixmetalloproteinase 1

Bisher gibt es keine anerkannte wirksame Therapie der nephrogenen systemischen Fibrose. Zahlreiche Behandlungsversuche mit extrakorporaler Photopherese, Plasmapherese, Thalidomid, Pentoxifyllin, hoch dosierten Immunglobulinen, Glucocorticoiden und anderen Arzneimitteln führten nur in Einzelfällen zu einem Rückgang der Symptome. Durchgängig scheint nur eine Besserung der Nierenfunktion die Erkrankung zurückzudrängen. Daher ist es besonders wichtig, das Risiko für das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose zu minimieren. Dabei sollte in erster Linie auf die Nierenfunktion vor Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittel geachtet werden. Das CHMP empfiehlt, vor der Anwendung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel das Serumcreatinin zu bestimmen, um die glomeruläre Filtrationsrate abschätzen zu können (eGFR). Bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sind die Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen für Gadodiamid, Gadopentetat-Dimeglumin und Gadoversetamid zu beachten. Zugelassene Gadolinium-haltige Kontrastmittel sind nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in einer möglichst geringen Dosis einzusetzen. Dabei sollte den makrozyklischen Präparaten der Vorzug gegeben werden.



Nephrogenic systemic fibrosis

The approval of gadofosveset trisodium as the first imaging agent for magnetic resonance angiography (MRA) by the US Food and Drug administration (FDA) in December 2008 served as a motive to review a rare serious adverse reaction possibly related to the use of gadolinium based

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a disabling and potentially fatal disease characterized by thickening and hardening of the skin, especially of the extremities. It is restricted to patients with renal insufficiency (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²). Systemic manifestations may involve skeletal muscles, lungs and myocardium. Progressive fibrosis may restrict the movement of joints, leading to contractures limiting mobility of the patients. Since the first report by Cowper and co-workers in 2000 as "skleromyxedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients", hundreds of cases have been published. In 2006 a possible relationship to gadolinium based contrast agents used for magnetic resonance imaging was established, especially when applied in high doses, although the exact pathophysiologic mechanisms remain unclear. Gadolinium based contrast agents bind gadolinium (Gd3+) ions into a chelate complex (GBC). It has been proposed, that due to prolonged exposure in patients with renal insufficiency Gd³⁺ ions may increasingly be released from the chelate. There are several theories how these unbound Gd3+ ions may initiate fibrotic changes. Macrophages, that engulf these ions, may release profibrotic cytokines by which circulating fibrocytes are attracted to the tissue. Free Gd3+ ions may also activate tissue transglutaminase, which in turn activates transforming growth factor beta (TGF-β) produced by dendritic cells. Active TGF-β attracts further dendritic cells and on the other hand stimulates skin fibroblasts to produce extracellular matrix proteins (e.g. collagen), whereas matrix degrading enzymes are decreased. The chemical structures of the chelates account for different stabilities of the GBC agents. Most cases of NSF were reported after exposure to gadodiamide or gadopentetate dimeglumine, which represent linear, non-ionic imaging agents. In contrast, macrocyclic, ionic imaging agents have rarely been associated with this disease. Although the recently FDA approved gadofosveset trisodium has a linear structure and a long plasma half life due to high protein binding, there have been no reports of NSF up to date. This may be due to the much lower doses required for this agent compared to gadodiamide (approx. 0,03 mmol/l compared to 0,2 mmol/l).

Since there is no effective therapy for NSF, the top priority is to avoid exposure to gadolinium based contrast agents in patients at increased risk. In case of renal insufficiency (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) they should only be given if clearly necessary. After a thorough risk-benefit-assessment, the lowest possible dose should be used.

Literatur

- 1. BfArM 2007. http://www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/aus 2007 (letzter Zugriff am 17.03.2009).
- 2. BfArM 2008. http://www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/aus 2008 (letzter Zugriff am 17.03.2009).
- 3. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl I Med 2000;342:1350-8.
- 4. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994;331:1286-92.
- 5. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. Am J Roentgenol 2007;188:586-92.
- 6. Bucala R. Fibrocytes: discovery of a circulating connective tissue cell progenitor. In: R. Bucala, Editor, Fibrocytes. New Insights into Tissue repair and Systemic Fibrosis, World Scientific, Hackensack (2007), pp. 1-18.
- 7. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. Lancet 2000;356:1000-1.
- 8. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: The First Six Years. Curr Opin Rheumatol 2003:15:785-90.
- 9. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. http://www.icnfdr.org. 2001-2008 (letzter Zugriff am 17.03.2009).
- 10. Di Sabatino A, Jackson C, Pickard K, Buckley M, et al. Transforming growth factor- β signalling and matrix metalloprotein ases in the mucosa overlying Crohns disease strictures. Gut 2009;58:777-89.
- 11. Edward M. Ouinn IA. Mukheriee S. Iensen MB, et al. Gadodiamide contrast agent 'activates' fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. J Pathol 2008;214:584-93.
- 12. Fachinformation Omniscan® 0,5 mmol/l Injektionslösung (Stand 12.10.2007).
- 13. Fachinformation Vasovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung (Stand
- 14. FDA 2007. http://www.fda.gov/cder/drug/advisorv/gadolinium agents 20061222.htm (letzter Zugriff am 17.03.2009).

- 15. Goddard DS, Magee CC, Lazar AJF, Miller DM. Nephrogenic fibrosing dermopathy with recurrence after allograft failure. J Am Acad Dermatol 2007;56:S109-11.
- 16. Grobner T. Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006;21:1104-8.
- 17. Idée JM, Port M, Medina C, Lancelot E, et al. Possible involvement of gadolinium chelates in the pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: a critical review. Toxicology 2008;248:77-88
- 18. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. Arthritis Rheum 2004;50:2660-6.
- 19. Kelly B, Petitt M, Sanchez R. Nephrogenic systemic fibrosis is associated with transforming growth factor beta and Smad without evidence of renin-angiotensin system involvement. J Am Acad Dermatol 2008;58:1025-30.
- 20. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, Bird SJ, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). Muscle Nerve 2004;30:569-77.
- 21. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrastenhanced magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol 2006;17: 2359-62.
- 22. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2007;22:3174-8
- 23. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. http://www. mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON2031543 (letzter Zugriff am 17.03.2009).
- 24. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2006;35:238-49.
- 25. Nunes I, Gleizes PE, Metz CN, Rifkin DB. Latent transforming growth factor-beta binding protein domains involved in activation and transglutaminase-dependent cross-linking of latent transforming growth factor-beta. J Cell Biol 1997;136:1151-63.
- 26. Ortonne N, Lipsker D, Chantrel F, Boehm N, et al. Presence of CD45RO+ CD34+ cells with collagen synthesis activity in nephrogenic fibrosing dermopathy: a new pathogenic hypothesis. Br J Dermatol 2004;150:1050-2.
- 27. Parsons AC, Yosipovitch G, Sheehan DJ, Sangüeza OP, et al. Transglutaminases: the missing link in nephrogenic systemic fibrosis. Am J Dermatopathol. 2007;29:433-6.
- 28. Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:200-2.
- 29. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:461-9.
- 30. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM, Bluemke DA. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment-report of 33 cases. Radiology 2009;250:371-7.
- 31. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. Circulating fibrocytes: Collagen-secreting cells of the peripheral blood. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:598-606.
- 32. Quan TE, Cowper SE, Bucala R. The role of circulating fibrocytes in fibrosis. Curr Rheumatol Rep 2006;8:145-50.
- 33. Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:747-51.
- 34. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. Radiology 2007;243:148-57.
- 35. Signorini M, Bortolotti F, Poltronieri L, Bergamini CM. Human erythrocyte transglutaminase: purification and preliminary characterisation. Biol Chem Hoppe Seyler 1988;369:275-81.
- 36. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. Ann Intern Med 2006:145:234-5.
- 37. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy with Systemic Involvement. Archiv Dermatol 2003;139:903-
- 38. Varani J, Dasilva M, Warner RL, O'Brien Deming M, Barron AG, et al. Effects of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents on Human Skin in Organ Culture and Human Skin Fibroblasts. Invest Radiol 2009;44:74-81.
- 39. Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Jesse M, et al. Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. Am J Roentgenol 2008;190:1060-8.

Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten

Zusammenfassung der neuen DGHO-Leitlinie

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO), eine Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), hat eine neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten erstellt. Die Leitlinie wurde im September 2009 im European Journal of Cancer publiziert und wird im vorliegenden Beitrag zusammengefasst.

Arzneimitteltherapie 2010;28:17-9.

Bei Patienten, die seit mehr als 10 Tagen neutropenisch sind und unter Breitspektrum-Antibiotikatherapie Fieber und pulmonale Infiltrate entwickeln, liegt am häufigsten eine Infektion mit Fadenpilzen (z. B. Aspergillus) vor, aber auch multiresistente gramnegative Stäbchen wie Pseudomonas aeruginosa oder Stenotrophomonas maltophilia können beteiligt sein.

Das nach der neuen DGHO-Leitlinie [1] empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen bei febrilen neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten - beispielsweise im Rahmen einer akuten Leukämie oder anderen aggressiven hämatologischen Krebserkrankungen sowie unter Hochdosis-Chemotherapie und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation - wird in den nachfolgenden Abschnitten zusammengefasst. Patienten, die sich

Tab. 1. Evidenzkategorien Merkmal/Definition

Einteilun	g
Empfehlu	ingsgrad
Α	Gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
В	Mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
С	Wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	Mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
Е	Gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
Evidenzgı	rad
I	Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten klinischen Studie ohne Randomisierung, aufgrund von Kohorten- oder Fall- Kontroll-Studien sowie Verlaufsbeobachtungen oder aufgrund von überzeugenden Ergebnissen nicht kontrollierter Studien
III	Evidenz aufgrund von klinischer Erfahrung anerkannter Persönlichkeiten, deskriptiven Studien oder Expertenmeinungen

einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen, werden von der Leitlinie nicht eingeschlossen – für diese Patientengruppe gibt es eine separate, derzeit in Überarbeitung befindliche Leitlinie.

Die in der Leitlinie verwendeten Evidenzkriterien sind in Tabelle 1 angegeben.

Epidemiologie

Bei 15-28% der Patienten, die infolge einer hochdosierten Chemotherapie eine schwere Neutropenie entwickeln, treten Lungeninfiltrate auf. Der klinische Verlauf verschlechtert sich mit zunehmendem Patientenalter und ist bei Patienten, die eine Bakteriämie und Schocksymptome entwickeln, sowie bei verzögertem Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie besonders ungünstig.

Lungeninfiltrate treten in etwa zwei Dritteln der Fälle innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen des Fiebers in Erscheinung. Im Vergleich zu anderen Infektionen gehen Lungeninfiltrate bei neutropenischen Patienten mit einer erhöhten Mortalität einher und ihre Behandlung ist schwieriger und kostenintensiver. Bei weniger als 30% der mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelten Patienten ist die Therapie erfolgreich. Wird die Therapie jedoch bei allen Patienten mit ausgeprägter Neutropenie und Fieber durch ein gegen Schimmelpilze wirksames Antimykotikum ergänzt, steigt die Ansprechrate auf bis zu 78%. Da der klinische Verlauf invasiver Aspergillosen bei Vorliegen einer Neutropenie sehr schlecht ist, sollte bei febrilen und prolongiert neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten frühzeitig eine präemptive antimykotische Therapie begonnen werden, um so die Überlebenschancen zu verbessern.

Dr. med. Mirjam Tessmer, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: mtessmer@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.deProf. Dr. Georg Maschmeyer, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Ernst von Bergmann, Charlottenstr. 72, 14467 Potsdam



Bei Patienten, bei denen Nucleosid-Analoga zur Therapie einer erneut aufgetretenen oder refraktären akuten Leukämie eingesetzt werden, sollte an Mikroorganismen gedacht werden, die typischerweise bei zellulärer Immunsuppression auftreten, wie Zytomegalie-Viren, Mykobakterien, Hefen oder auch Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus spp. und Pneumokokken. Den Atemtrakt befallende Viren wie Influenza A oder Respiratory-syncytial-Virus konnten hingegen bislang nur selten als Ursache von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten festgestellt werden und treten bei Immunsupprimierten nicht häufiger auf als bei immungesunden Personen.

Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist es, Lungeninfiltrate möglichst frühzeitig zu erkennen und verlässliche mikrobiologische Untersuchungsbefunde zu erhalten, um entscheiden zu können, ob eine bereits begonnene antimikrobielle Therapie weitergeführt werden kann oder ein Wechsel erforderlich ist. Ein Algorithmus für das klinische Vorgehen bei febrilen neutropenischen Patienten mit pulmonalen Infiltraten ist in Abbildung 1 dargestellt [B-III].

Bildgebung

Zur Erkennung von Lungeninfiltraten ist die Computertomographie (CT) sensitiver als der Röntgen-Thorax: Während im Thorax-Röntgenbild lediglich bei 10% der Patienten, die nicht auf eine Therapie mit einem Breitspektrum-Antibiotikum ansprechen, Lungeninfiltrate festgestellt werden können, sind es im Thorax-CT etwa 50%. Ist die Durchführung eines CTs nicht möglich, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) eine geeignete Alternative [B-II]. Bei einem pathologischen Befund im Röntgen-Thorax sollte ein Thorax-CT zur Spezifizierung der Ursache der Lungeninfiltrate durchgeführt werden [B-II].

Klinisch auffälliger Befund (Fieber und/oder Zeichen und/oder Symptome einer Infektion der unteren Atemwege) Pathologisch Röntgen Thorax Computertomographie (CT) Normal/unklar Pathologisch Pathologisch Pathologisch und Normal BAL nicht durchführbai Bronchoalveoläre Lavage (BAL) Präemptive Therapie Kein Lungeninfiltrat Zielgerichtete Therapie Kein Ansprechen Ansprechen Invasive Diagnostik (z. B. Feinnadelbiopsie CT-Kontrolle im Verlauf oder offene Lungenbiopsie)

Abb. 1. Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei febrilen neutropenischen Patienten, bei denen Lungeninfiltrate vermutet werden oder bereits nachgewiesen wurden [B-III] gestrichelte Linien: optionales Vorgehen

Verdichtungen, Luftsicheln oder Halo-Effekte im CT können Zeichen einer Fadenpilzinfektion sein. Bei invasiver pulmonaler Aspergillose kann es während der ersten Behandlungswoche trotz effektiver Therapie noch zu einer Größenzunahme der Infiltrate kommen; ein Rückgang der Luftsicheln oder Halo-Effekte kann Zeichen für ein Therapieansprechen sein.

Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO) oder bereits nachgewiesenen Infektionen außerhalb der Lunge, die nicht innerhalb von 72-96 Stunden auf eine antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten wiederholt klinisch, mittels Bildgebung (CT) und mikrobiologisch untersucht werden [B-II].

Mikrobiologische Untersuchungen

Bei Patienten mit Lungeninfiltraten wird eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) empfohlen [B-III] (Abb. 1).

Mittels bronchoalveolärer Lavage können bei febrilen neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten in Abhängigkeit vom Risikoprofil in 25 bis >50% der Fälle Mikroorganismen nachgewiesen werden. In 38-50% der Fälle hat das Ergebnis der BAL einen Therapiewechsel zur Folge.

Nicht auf kulturellem Nachweis basierende Untersuchungen

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine invasive Pilzinfektion – beispielsweise bei mehr als 10 Tage andauernder schwerer Neutropenie infolge einer aggressiven myelosuppressiven Chemotherapie bei myelodysplastischem Syndrom oder akuter myeloischer Leukämie - wird eine wiederholte Untersuchung von Blutproben auf Aspergillus-Galactomannan (Zellwandbestandteil von Aspergillus), 1,3-beta-D-Glucan (Hauptbestandteil der Zellwand vieler Fadenpilze und Hefen) und/oder eine Pilz-PCR (Polymerasekettenreaktion; eher im Rahmen von Studien) empfoh-

> len, wobei die Blutentnahmen mindestens zweimal wöchentlich stattfinden sollten [B-II].

Invasive diagnostische Maßnahmen

Bei Patienten, bei denen die Ursache ihrer Lungeninfiltrate trotz vorangegangener Diagnostik weiterhin unbekannt und ein histologischer Nachweis dringend erforderlich ist (z. B. bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion oder nicht infektiöse Lungeninfiltrate), sollten invasive Untersuchungsmethoden wie Feinnadelbiopsien oder offene Lungenbiopsien angewendet werden [B-II] (Abb. 1).

Therapie

Präemptive antimikrobielle **Therapie**

Welche Arzneistoffe präemptiv, das heißt aufgrund von klinischer Symptomatik, Bildgebung und/oder Laborbefunden bei jedoch noch fehlendem Erregernachweis, eingesetzt werden, hängt von der Vorgeschichte des Patienten und dem damit verbundenen Risikoprofil ab.

Patienten mit akuter Leukämie oder anderen aggressiven hämatologischen Krebserkrankungen

Febrile und seit mehr als 10 Tagen neutropenische Patienten mit Lungeninfiltraten sollten initial mit einem gegen Pseudomonas wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikum in Kombination mit Voriconazol (Vfend®; an Tag 1 6 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden, an den Folgetagen 4 mg/ kg KG alle 12 Stunden) oder liposomalem Amphotericin B (AmBisome®; 3 mg/kg KG täglich) behandelt werden [B-II]. Letzteres sollte bei Patienten mit hohem Risiko für eine pulmonale Zygomykose oder bei vorangegangener Therapie mit Voriconazol oder Posaconazol (Noxafil®) vorgezogen werden [B-III]. Die antimykotische Therapie sollte so lange fortgeführt werden, bis sich die hämatopoetischen Parameter wieder erholt haben und die klinischen und radiologischen Infektzeichen wieder abgeklungen sind.

Zur präemptiven Therapie mit Echinocandinen gibt es noch keine eindeutigen Ergebnisse.

Die zusätzliche Gabe von Aminoglykosiden oder Flucytosin führt zu keiner Verbesserung der Behandlungsergebnisse

Die Gabe antiviraler Medikamente, Glykopeptide oder Makrolide ohne vorherigen Erregernachweis wird nicht empfohlen [D-II].

Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie oder nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (AHSZT)

Da Patienten nach AHSZT ein sehr niedriges Risiko für Pilz-Pneumonien haben, sollte eine präemptive antimykotische Therapie nur in Ausnahmefällen erfolgen [B-II].

Bei Patienten mit Lungeninfiltraten unbekannter Ursache nach CD34-selektionierter HSZT sollte eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage durchgeführt werden, um eine mögliche Zytomegalie-Virusinfektion festzustellen. Bei positivem Befund wird eine Therapie mit Ganciclovir (Cymeven®) 5 mg/kg KG alle 12 h empfohlen [B-III].

Therapie bei bekannten Erregern

Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen bei neutropenischen Patienten müssen unter Berücksichtigung der Bedeutung der nachgewiesenen Mikroorganismen als Verursacher von Lungeninfiltraten bewertet werden - auch, wenn sie in Blutkulturen oder in mittels BAL gewonnenem Material nachgewiesen werden. Als relevante Befunde gel-

- Nachweis von Pneumocystis jiroveci, gramnegativen aeroben Bakterien, Pneumokokken, Mycobacterium tuberculosis, Aspergillus spp., Aspergillus-Galactomannan oder Zygomyzeten in BAL-Material oder Sputum sowie Nachweis von Zytomegalie-Viren (CMV) in der Schnellkultur oder Nachweis des "CMV-immediate-early-antigen"
- Isolation von Pneumokokken, alpha-hämolysierenden Streptokokken oder gramnegativen aeroben Keimen aus der Blutkultur

- Jeglicher Erregernachweis im Biopsat
- Nachweis von Legionellen- oder Pneumokokken-Antigen
- Nachweis von Aspergillus-Galactomannan im Blut Solche Befunde sollten – insbesondere bei multiresistenten Bakterien – eine sofortige Anpassung der antimikrobiellen Therapie zur Folge haben, um einen durch einen verspäteten Beginn einer adäquaten Therapie bedingten fatalen klinischen Verlauf zu verhindern.

Therapie bei Pilz-Pneumonien

Bei invasiver pulmonaler Aspergillose sind Voriconazol oder liposomales Amphotericin B Mittel der Wahl. Bei Zygomykosen wird die Gabe von liposomalem Amphotericin B empfohlen. Die antimykotische Therapie sollte nach der Entlassung des Patienten weiter fortgesetzt werden [B-III]. Die Dauer der Weiterbehandlung muss individuell festgelegt werden.

Bei einer Verschlechterung des Befunds unter antimykotischer Therapie (z. B. Progression der Lungeninfiltrate, Verschlechterung des Gasaustauschs) sollte erst nach Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Sekundärinfektion, Erholung des Immunsystems, zu kurze Behandlungsdauer) an ein Therapieversagen gedacht werden [B-II].

Detaillierte Empfehlungen können einer separaten Leitlinie entnommen werden [2].

Therapie bei Pneumocystis-jiroveci-Pneumonien

Mittel der Wahl bei nachgewiesener Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ist Trimethoprim plus Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, z. B. Eusaprim®, Kepinol® forte) in einer Dosierung von 15-20 mg Trimethoprim/kg KG und 75-100 mg Sulfamethoxazol/kg KG aufgeteilt in drei bis vier Einzeldosen pro Tag [A-II]. Bei Nichtansprechen nach mindestens 14 Tagen Therapie sollte eine Sekundärinfektion ausgeschlossen werden. Ergibt eine erneute Bronchoskopie eine persistierende Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ohne Anhalt für eine weitere Infektion, liegt möglicherweise eine Mutation des Dihydropteroat-Synthase-Gens vor. Bei nachgewiesener Resistenz gegen Sulfamethoxazol oder bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit können Atovaquon (750 mg dreimal täglich p. o.; z. B. Wellvone® Suspension), Pentamidin (täglich 600 mg als Aerosol oder 4 mg/kg KG i. v.; z. B. Pentacarinat®) oder Clindamycin (600 mg dreimal täglich, z. B. Sobelin[®]) plus Primaquin (30 mg täglich) gegeben werden, wobei die Kombination aus Clindamycin und Primaquin am effektivsten zu sein scheint [C-III]. Die Therapiedauer sollte 2-3 Wochen betragen [B-II]. Eine Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol in einer Dosierung von 160/800 mg p.o. an drei Tagen pro Woche oder mit Pentamidin 300 mg als Aerosol ist erforderlich [A-II].

Quellen

- 1. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. Eur J Cancer 2009;45:2462-72
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients. Ann Hematol 2009;88:97-110.

Klinische Studie

Akutes Koronarsyndrom

Ticagrelor wirksamer als Clopidogrel

Der neue Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor konnte Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Strecken-Hebung über einen Zeitraum von 12 Monaten besser vor thrombotischen Ereignissen - vaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall - schützen als das derzeitige Standardpräparat Clopidogrel. Dieser Vorteil ging nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen einher. Das ergab die randomisierte, doppelblinde PLATO-Studie (Study of platelet inhibition and patient outcomes).

Das Thienopyridin-Derivat Clopidogrel (z.B. Plavix®) blockiert irreversibel den Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptor P2Y12 an der Oberfläche der Thrombobozyten und hemmt somit deren Aktivierung und Aggregation. Nachteile von Clopidogrel liegen im verzögerten Wirkungseintritt, der großen interindividuellen Variabilität bei der Plättchenantwort sowie der Irreversibilität der Thrombozytenhemmung. Am zweistufigen Aktivierungsprozess (Abb. 1), in dem das Prodrug Clopidogrel in die aktive Wirkform überführt wird, sind verschiedene Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme beteiligt, woraus eine Anfälligkeit für Arzneistoffwechselwirkungen bei genetischen Polymorphismen dieser Isoenzyme resultiert. Patienten mit einer schlechten Antwort auf Clopidogrel infolge einer geringen Bioaktivierung haben ein erhöhtes Risiko für Koronarthrombosen. Die lang anhaltende Thrombozytenfunktionshemmung durch Clopidogrel führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko, was für Patienten, die sich schnell einem unaufschiebbaren operativen Eingriff wie einer dringenden Bypass-Operation unterziehen müssen, zu einem Problem werden kann.

Das neuere Thienopyridin Prasugrel (Efient®) ist seit April 2009 zugelassen und ist indiziert bei Patienten, die sich wegen eines akuten Koronarsyndroms einer perkutanen Koronarintervention unterziehen müssen. Wie Clopidogrel wirkt es als Antagonist am ADP-Rezeptor P2Y12 (Abb. 1). Nach bisherigen Erkenntnissen kann Prasugrel kardiovaskuläre Ereignisse besser verhindern als Clopidogrel, allerdings steigt das Risiko für schwere Blutungskomplikationen. Im Vergleich zu Clopidogrel zeigt Prasugrel eine geringere Variabilität in der Plättchenantwort und kein messbares Ansprechen auf genetische Variationen der CYP-Isoenzyme.

Ticagrelor (vorgesehener Handelsname: Brilinta®; AstraZeneca) ist ein oral aktiver Wirkstoff, der reversibel am P2Y12-Rezeptor auf den Thrombozyten bindet. Die Substanz wird rasch aus dem Darm resorbiert und bedarf keiner Aktivierung in der Leber (Abb. 1). Dies sind prinzipielle Vorteile gegenüber Clopidogrel und Prasugrel, die in klinischen Studien noch genauer untersucht werden müssen.

Studienziel und -design

In der PLATO(Platelet inhibition and patient outcomes)-Studie, einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie wurde Ticagrelor mit Clopidogrel bei 18624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Strecken-Hebung und mit Symptombeginn in den letzten 24 Stunden verglichen. Die Studienteilnehmer

wurden von Oktober 2006 bis Juli 2008 von 862 klinischen Zentren aus 43 Ländern rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert in folgende zwei Studienarme aufgeteilt:

- Ticagrelor: Sättigungsdosis 180 mg, danach zweimal täglich 90 mg (n=9333)
- Clopidogrel: Sättigungsdosis 300 bis 600 mg, danach 75 mg täglich (n=9291)

Im Fall einer perkutanen Koronarintervention konnten die Patienten eine zusätzliche Gabe von 90 mg Ticagrelor oder 300 mg Clopidogrel erhalten. Nach einer koronaren Bypassoperation sollte die Clopidogrel-Gabe für 5 Tage, die Ticagrelor-Gabe für 24 bis 72 Stunden unterbrochen werden. Alle Patienten erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) als Dauertherapie, soweit sie dies vertrugen.

Visiten fanden nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten statt. Nachdem 1780 primä-Endpunktereignisse eingetreten waren, beendeten die verbliebenen Patienten die Studie bereits nach der 6- oder 9-Monatsvisite.

Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. Beurteilt wurde die aus den Kaplan-Meier-Kurven ermittelte kumulative Inzidenz des primären Endpunkts nach 12 Monaten.

Primärer Sicherheits-Endpunkt war das erste Auftreten einer größeren Blutung.

Studienergebnis

Die Studienteilnehmer waren im Median 62 Jahre alt, 28,4% waren Frauen. Die Behandlung mit der Studienmedikation dauerte im Median 277 Tage, also gut 9 Monate (Spanne 177-365 Tage).

Die hochgerechnete kumulative Inzidenz des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und

Abb. 1. Biotransformation und Wirkungsweise von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor

Ticagrelor wird rasch im Darm absorbiert und muss nicht weiter biotransformiert werden. Es bindet direkt und reversibel an den Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptor P2Y12 der Thrombozyten. Die Halbwertszeit von Ticagrelor beläuft sich auf 7-8 Stunden.

Die Thienopyridine Prasugrel und Clopidogrel sind Prodrugs. Ihre aktiven Metaboliten binden über die gesamte Lebenszeit des Thrombozyten. Nach der intestinalen Absorption von Clopidogrel benötigt es zwei Cytochrom-P450(CYP)-abhängige Oxidationsschritte, um die aktive Verbindung zu generieren. Prasugrel wird nach der intestinalen Absorption durch Esterasen schnell zu einem intermediären Metaboliten hydrolysiert. Über einen weiteren CYP-abhängigen Oxidationsschritt entsteht die aktive Verbindung. Die meisten der CYP-abhängigen Aktivierungsschritte laufen in der Leber ab. Die Aktivität der relevanten CYP-Isoenzyme, die an der Aktivierung von Clopidogrel und Prasugrel beteiligt sind, kann durch genetische Polymorphismen beeinflusst werden.

Schlaganfall) nach 12 Monaten betrug unter einer Therapie mit Ticagrelor 9,8% (864/9333) und unter Clopidogrel 11,7% (1014/9291). Das entspricht einem Hazard-Ratio zugunsten von Ticagrelor von 0,84 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,77-0,92; p < 0,001).

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

Auch bei den vordefinierten sekundären Endpunkten zeigte sich Ticagrelor überlegen. Im Vergleich zu Clopidogrel senkte Ticagrelor die Anzahl der Herzinfarkte, der kardiovaskulär bedingten Todesfälle und der Todesfälle insgesamt (Tab. 1). Die Anzahl der Schlaganfälle allein, also nicht im Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Ereignissen betrachtet - wurde durch Ticagrelor dagegen nicht reduziert (1,5% im Vergleich zu 1,3%; p=0,22; **Tab. 1**). Die Vorteile der Ticagrelor-Therapie waren nicht mit einem höheren Risiko für schwere Blutungen verknüpft. Zwischen beiden Studienarmen wurde kein signifikanter Unterschied ihrer Häufigkeit beobachtet (11,6% mit Ticagrelor und 11,2% mit Clopidogrel; Tab. 1). Auch lebensbedrohliche oder tödliche Blutungen traten gleich häufig auf (5,8%; Tab. 1). Im Vergleich zu Clopidogrel wurden in der Ticagrelor-Gruppe mehr intrakranielle Blutungen registriert (0,3% vs. 0,2%), auch häufiger tödlich verlaufend (0,1% vs. 0,01%; Tab. 1). Das Risiko für andere tödlich verlaufende Blutungen war dagegen im Ticagrelor-Arm niedriger als im Clopidogrel-Arm (0,1% vs. 0,3%; Tab. 1). Größere Blutungen im Zusammen-

hang mit einer koronaren Bypassoperation traten ähnlich häufig, nämlich in 7,4% bzw. 7,9% der Fälle (p=0,32) auf; diesem Eingriff unterzogen sich 10,0% (Ticagrelor) bzw. 10,4% (Clopidogrel) der Patienten. Größere Blutungen aus anderen Gründen wurden in der Ticagrelor-Gruppe etwas häufiger registriert (4,5 % vs. 3,8 %; p=0,03).

Mehr Patienten mit Ticagrelor als mit Clopidogrel brachen die Medikation wegen unerwünschter Effekte ab (7,4% gegenüber 6,0%; p<0,001). Auch die Gesamtabbruchrate war mit Ticagrelor etwas höher (23,4% vs. 21,5%; p=0,002). Zu den Nebenwirkungen, die unter Gabe

von Ticagrelor häufiger auftraten, zählten insbesondere Dyspnoe, Bradyarrhythmie und erhöhte Serumspiegel von Harnsäure und Creatinin.

Fazit

In der vorliegenden Studie konnte der Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom das relative Risiko für den primären Studienendpunkt - zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall - im Vergleich zu Clopidogrel signifikant reduzieren, ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen. Auch in Bezug auf die Gesamttodesfälle ergab sich unter Ticagrelor eine signifikante relative Risikoreduktion gegenüber Clopidogrel. Dies könnte bedeuten, dass Ticagrelor die Gesamtsterblichkeit senkt, indem es das Sterblichkeitsrisiko infolge von Ischämien reduziert, ohne das Sterblichkeitsrisiko infolge von

Tab. 1. Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor im Vergleich mit Clopidogrel (Kaplan-Meier-Schätzungen für 12 Monate Behandlung, Intention-to-treat-Analyse) [Wallentin et al.]

Parameter	Ticagrelor [n/N (%)]	Clopidogrel [n/N (%)]	Hazard-Ratio (95%-KI) für Ticagrelor	p-Wert
Primärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	864/9333 (9,8)	1 014/9 291 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Myokardinfarkt*	504/9333 (5,8)	593/9291 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Kardiovaskulär bedingter Tod*	353/9333 (4,0)	442/9291 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	0,001
Schlaganfall*	125/9333 (1,5)	106/9291 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Tod jedweder Ursache*	399/9333 (4,5)	506/9291 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	< 0,001
Größere Blutungen [†]	961/9235 (11,6)	929/9 186 (11,2)	1,04 (0,95-1,13)	0,43
Lebensbedrohliche ^{††} oder tödliche Blutungen	491/9235 (5,8)	480/9 186 (5,8)	1,03 (0,90-1,16	0,70
Intrakranielle Blutung	26/9235 (0,3)	14/9 186 (0,2)	1,87 (0,98-3,58)	0,06
Tödliche intrakranielle Blutung	11/9235 (0,1)	1/9 186 (0,01)		0,02
Tödliche Blutung außerhalb des Kopfes	9/9235 (0,1)	21/9 186 (0,3)		0,03

^{*}Sekundärer Endpunkt

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

Blutungen zu erhöhen - eine Hypothese, die weiter verfolgt werden sollte.

Näher untersucht werden sollte auch, wie stark die unter Ticagrelor neu aufgetretenen Nebenwirkungen wie Dyspnoe, Bradyarrhythmie und erhöhte Harnsäureund Creatinin-Serumspiegel die Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Ob Ticagrelor insgesamt schlechter verträglich ist als das Standardpräparat Clopidogrel kann erst beantwortet werden, wenn Daten zur langfristigen Sicherheit der Substanz vorliegen.

Quellen

Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndroms. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Schömig A. Ticagrelor - is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? N Engl J Med 2009;361:1108-11.

> Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

- Bücherforum

Fakten. Arzneimittel 2010

Von Detlev Schneider und Frank Richling. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009. 460 Seiten. Inklusive Arzneimittel-Datenbank online. Kartoniert. 12.95 Euro.

Das Erheben einer Medikamentenanamnese wird ständig komplexer. Bei immer mehr, vor allem älteren Patienten, die zur stationären Aufnahme kommen, besteht eine Polypharmakotherapie. Um sich rasch einen Überblick zu verschaffen, ist das vorliegende Büchlein - quasi als Rote Liste des kleinen Mannes - gerade

richtig. Es passt in jede Kitteltasche. Sicherlich kann es aber ein Therapie-Lehrbuch nicht ersetzen und eignet sich auch nicht für differenzialtherapeutische Überlegungen. Es bietet jedoch einen raschen und einfachen Zugang zu den wesentlichen Informationen über ein Medikament. Die Substanzklassen sind in Anlehnung an die Rote Liste nach Indikationen geordnet. Neben der Indikation werden aber auch schematisch Wirkungsmechanismen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen dargestellt, und zwar kurz und knapp. Somit bietet das Büchlein alles, was



man von einem solchen Vademecum erwarten kann, aber auch nicht mehr.

> Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

[†]Blutungen, die eine klinisch relevante Behinderung verursachten, oder Blutungen, die mit einem Abfall des Hämoglobin-(Hb-)Spiegels um mindestens 3 q/dl, aber weniger als 5 q/dl einhergingen oder die Transfusion von 2 bis 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat erforderten

^{††}Intrakranielle Blutungen, intraperikardiale Blutungen mit Herztamponade, hypovolämischer Schock, Abfall des Hb-Spiegels um mindestens 5 g/dl oder Blutungen, die die Transfusion von mindestens 4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat erforderten

Aus Forschung und Entwicklung

Postoperative Thromboembolieprophylaxe

Neuer Faktor-Xa-Inhibitor mit gutem Nutzen-Risiko-Profil?

Wirksamkeit und Sicherheit des oral applizierbaren spezifischen Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban wurden in einer Phase-III-Studie mit Enoxaparin verglichen. Bei einer insgesamt deutlich niedrigeren Inzidenz thromboembolischer Ereignisse als erwartet, hat Apixaban die Kriterien für Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit knapp verfehlt, sein Einsatz ging jedoch mit einer geringeren Zahl an Major- und klinisch relevanten Nonmajor-Blutungen einher. Für eine abschließende Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Apixaban müssen die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Zur Thromboembolieprophylaxe bei Gelenkersatzoperationen werden neben Basismaßnahmen (z. B. frühe Mobilisierung) und physikalischen Methoden (z. B. medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe) routinemäßig Heparine eingesetzt. Da diese Maßnahmen das Risiko für postoperative venöse thromboembolische Ereignisse nur in einem gewissen Ausmaß reduzieren können und die subkutane Injektion die Handhabung erschwert, entstand der Wunsch nach Alternativen. Seit 2008 sind der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) und der direkte Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) zur oralen Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zugelassen.

Apixaban ist ein reversibler direkter Faktor-Xa-Inhibitor. In einer Phase-II-Studie hatten sich 2,5 mg zweimal täglich zur Thromboembolieprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation als geeignet erwiesen. In einer Phase-III-Studie wurden nun Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zum niedermolekularen Enoxaparin untersucht.

Studiendesign

Die Patienten erhielten nach einer Kniegelenkersatzoperation randomisiert und doppelblind entweder zweimal täglich 2,5 mg Apixaban oral und Plazebo-Injektionen (n=1599) oder 30 mg Enoxaparin s. c. alle 12 Stunden und Plazebo-Tabletten (n=1596). Die erste Dosis der Studienmedikation wurde 12 bis 24 Stunden nach der Operation appliziert und die Behandlung über 10 bis 14 Tage fortgeführt. Anschließend wurde eine beidseitige Phlebographie durchgeführt. Nach Abschluss der Antikoagulation wurden die Patienten über 60 Tage nachbeobachtet.

Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten asymptomatischer und symptomatischer tiefer Venenthrombosen, nichttödlicher Lungenembolien sowie Tod aufgrund aller Ursachen während des Behandlungszeitraums. Studienziel war es, die Nichtunterlegenheit von Apixaban im primären Endpunkt gegenüber Enoxaparin nachzuweisen. Dazu mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des relativen Risikos durfte 1,25 nicht übersteigen, die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der absoluten Risikodifferenz durfte nicht größer als 5,6 Prozentpunkte sein.

Ein sekundärer Endpunkt zur Wirksamkeit setzte sich aus schweren thromboembolischen Ereignissen (proximale tiefe Venenthrombosen, nichttödliche Lungenembolien, tödliche thromboembolische Ereignisse) und Tod aufgrund aller Ursachen zu-

Primärer kombinierter Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von Major-Blutungen und klinisch relevanten Nonmajor-Blutungen.

Ergebnisse

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt trat unter Apixaban bei 104 von 1157 Patienten (9,0%) und unter Enoxaparin bei 100 von 1130 Patienten (8,8%) auf. Das relative Risiko lag bei 1,02 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,78-1,32; p=0,06 für Nichtunterlegenheit). Die absolute Risikodifferenz betrug 0,1 Prozentpunkte (95%-KI -2,2 bis 2,4; p<0,001). Da also lediglich eines der beiden Kriterien zutraf, konnte für Apixaban im primären Wirksamkeitsendpunkt keine Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden.

kombinierte Endpunkt Der schweren thromboembolischen Ereignissen und Tod aufgrund aller Ursachen trat unter Apixaban bei 2,1% und unter Enoxaparin bei 1,6% der Patienten auf (relatives Risiko: 1,25, 95%-KI 0,70-2,23; Risikodifferenz: 0,36 Prozentpunkte, 95%-KI -0,68 bis 1,40).

Major-Blutungen und klinisch relevante Nonmajor-Blutungen wurden in der Apixaban-Gruppe bei 2,9% und in der Enoxaparin-Gruppe bei 4,3% der Patienten festgestellt (p=0,03). Lungenembolien waren unter Apixaban tendenziell häufiger als unter Enoxaparin (1,0% vs. 0,4%).

Insgesamt waren unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen gleich häufig.

Diskussion

Entsprechend den präspezifizierten Kriterien konnte für Apixaban keine Nichtunterlegenheit gegenüber Enoxaparin nachgewiesen werden. Allerdings wurde bei der Studienplanung von einer Ereignisrate von rund 16% ausgegangen, die in der aktuellen Studie aber um fast die Hälfte reduziert war, weshalb die Nichtunterlegenheitskriterien nur schwer erfüllt werden konnten. Möglicherweise ist die geringe Ereignisrate auf im Vergleich zu früheren Studien verbesserte Operations- und Anästhesietechniken sowie bessere Betreuung der Patienten nach der Operation zurückzuführen.

Aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz thromboembolischer Ereignisse legten die Autoren bei der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit ihr Hauptaugenmerk auf die für die absolute Risikodifferenz errechneten 95%-Konfidenzintervalle. Danach sei es unwahrscheinlich, dass Enoxaparin bei der Prophylaxe des primären Endpunkts (alle venösen thromboembolischen Ereignisse [VTE] + Tod aufgrund aller Ursachen) Apixaban um mehr als 2,4 Prozentpunkte und im klinisch relevanten sekundären Endpunkt (schwere VTE und Tod aufgrund aller

Ursachen) um mehr als 1,4 Prozent-

punkte überlegen ist. Aufgrund dieser Ergebnisse und der unter Apixaban geringeren Inzidenz von Major- und klinisch relevanten Nonmajor-Blutungen beurteilten die Autoren den Faktor-Xa-Inhibitor letztlich als ähnlich wirksam wie Enoxaparin und halten einen Einsatz im klinischen Alltag für möglich. Für eine endgültige Einschätzung der Wirksamkeit von Apixaban müssen jedoch die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden, die dann hoffentlich auch weitere Erkenntnisse zum Lungenembolierisiko bringen.

Quelle

Lassen MR, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361:594-604.

Gómez-Outes A, et al. und Lassen MR, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis. N Engl J Med 2009;361:2100-1.

> Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Therapiehinweise

Antibiotikatherapie

Neue Einteilung der parenteralen Cephalosporine

parenteralen Cephalosporine wurden bis 1993 in Generationen unterteilt. Seit 1994 werden sie auf Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) unter Berücksichtigung ihrer Aktivität und pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie aufgrund klinischer Erfahrungen in Gruppen statt in Generationen eingeteilt. Seitdem wurde die Einteilung mehrfach überarbeitet, wobei nicht mehr gebräuchliche Substanzen gestrichen und ggf. durch neu zugelassene ersetzt wurden und die Zuordnung

der verschiedenen Wirkstoffe zu den fünf Gruppen überprüft und in einigen Fällen geändert wurde. So wurden Cefepim und Cefpirom 2004 in Gruppe 4 verschoben, nachdem das zuvor dort einsortierte Cefsulodin weggefallen war. Da Cefoxitin (Gruppe 5) seit 2009 weder in Deutschland noch in Österreich oder der Schweiz im Handel ist, wurde es in der neuen Einteilung vom September 2009 nicht mehr berücksichtigt. Neuer Vertreter der Gruppe 5 ist Ceftobiprol. Ansonsten blieb die Einteilung gegenüber der Version von 2004 unverändert (Tab. 1).

Tab. 1. Einteilung der parenteralen Cephalosporine, September 2009

Gruppe	Substanzen
1	Cefazolin
2	Cefuroxim, Cefotiam
За	Cefotaxim, Ceftriaxon
3b	Ceftazidim
4	Cefepim ¹ , Cefpirom ¹
5	Ceftobiprol ²

¹ 1994 und 1999 zusammen mit Ceftazidim in Gruppe 3b; 2 in der Schweiz und Russland als Zevtera®; in Kanada als Zeftera® zugelassen; in Deutschland und Österreich noch nicht im Handel

Quelle

Shah PM, Kresken M, Höffken G. Einteilung der parenteralen Cephalosporine. Chemother J 2009:18:252-3.

Dr. Mirjam Tessmer, Stuttgart

Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen

Famotidin verhindert Magen- und Duodenalulzera unter Acetylsalicylsäure

Bei Patienten, die zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse Acetylsalicylsäure einnehmen müssen, reduziert die regelmäßige Einnahme von Famotidin (z. B. Pepdul®) gastrointestinale Komplikationen.

Standard in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse transitorischer ischämischer Attacke (TIA), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom und peripherer arterieller

Verschlusskrankheit ist nach wie vor niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®). Typische Nebenwirkungen sind allerdings die Entwicklung von Gastritiden, Ösophagitiden, Magen-/Darmulzera und gastrointestinalen Blutungen. Die Frage, ob diese Komplikationen durch die präventive Gabe von H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmern verhindert werden können, ist nach wie vor umstritten.

Studiendesign

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 404 Patienten ≥18 Jahre, die zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse pro Tag zwischen 75 und 325 mg Acetylsalicylsäure einnahmen, wurde die präventive Wirkung

des H2-Rezeptorantagonisten Famotidin untersucht. Teilnehmen durften nur Patienten, bei denen in der initial durchgeführten endoskopischen Untersuchung keine Magen-/Duodenalulzera oder erosive Ösophagitiden festgestellt werden konnten. Die Patienten erhielten entweder zweimal 20 mg Famotidin pro Tag (z. B. Pepdul[®]mite; n=204) oder Plazebo (n=200). Nach 12 Wochen wurden die Studienteilnehmer erneut endoskopiert. Primärer Studienendpunkt waren Magen- oder Duodenalulzera (mit ≥3 mm Durchmesser) oder eine erosive Ösophagitis 12 Wochen nach der Randomisierung.

Ergebnisse

In die ITT-(Intention-to-treat-)Analyse gingen alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Insgesamt 82 Patienten konnten am Ende der Studie nicht endoskopiert werden - bei diesen Patienten wurde ein Normalbefund angenommen.

Nach 12 Wochen hatten in der Famotidin-Gruppe 7 von 204 Patienten (3,4%) ein Magengeschwür entwickelt, in der Plazebo-Gruppe waren es 30 (15%; Odds-Ratio [OR] 0,2; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,9-0,47; p=0,0002). Duodenalulzera traten bei einem Patienten unter Famotidin (0,5%) und 17 Patienten unter Plazebo (8,5%) auf (OR 0,05; 95%-KI 0,01-0,4; p=0,0045). Eine erosive Ösophagitis entwickelten 9 (4,4%) versus 38 Patienten (19%; OR 0,2; 95%-KI 0,09-0,42; p < 0,0001).

Famotidin wurde sehr gut vertragen. wurden weniger unerwünschte Ereignisse berichtet als in der Plazebo-Gruppe (9 vs. 15 unerwünschte Ereignisse). Vier Patienten der Plazebo-Gruppe mussten wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung stationär aufgenommen werden.

Kommentar

Es handelt sich um eine relativ kleine Studie mit hoher Drop-out-Rate, in der jedoch für den H2-Rezeptorantagonisten Famotidin eine überzeugende Wirkung bei der Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen bei Patienten gezeigt werden konnte, die zur Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse niedrig dosiert Acetylsalicylsäure einnehmen. H2-Rezeptorantagonisten haben darüber hinaus gegenüber Protonenpumpenhemmern den Vorteil, dass sie keine Interaktionen mit dem häufig in Kombination mit Acetylsalicylsäure verabreichten Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®) haben.

Verständlicherweise wurden Patienten mit vorbestehenden Magen- und Darmulzera von der Studie ausgeschlossen. Letztendlich ist aber nicht bekannt, ob entsprechende Erkrankungen in der Vorgeschichte ein Prädiktor für erneute Magen-/Darmulzera sind. Eine Rate an Magengeschwüren unter Acetylsalicylsäure von 15% nach 12 Wochen zeigt aber, dass es tatsächlich sinnvoll ist, Patienten, die Acetylsalicylsäure einnehmen, auch mit einem H2-Rezeptorantagonisten zu behandeln.

Quelle

Taha AS, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009:374:119-25.

> Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Diabetes mellitus Typ 2

Aggressive Senkung erhöhter Blutglucosewerte - eine Metaanalyse randomisierter Studien

Eine aggressive Senkung erhöhter Blutzuckerwerte bei Diabetes mellitus Typ 2 reduziert im Vergleich zur Standardtherapie die Inzidenz kardialer Ereignisse, nicht aber die Schlaganfallrate und die Gesamtmortalität.

Diabetes mellitus Typ 2 ist ein bekannter Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen, insbesondere für Herzinfarkt und Schlaganfall. Eine ganze Reihe von Fall-Kontroll-Studien konnte zeigen, dass eine konsequente Senkung des Blutglucosespiegels das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt reduziert. In der Folgezeit wurden insgesamt fünf große randomisierte Studien initiiert, die eine aggressive Senkung erhöhter Blutglucosewerte mit einer weniger aggressiven Therapie verglichen. Die hier vorliegende Metaanalyse fasst die Ergebnisse dieser fünf Studien zusammen.

Methodik

Es handelt sich um eine Metaanalyse aus fünf prospektiven randomisierten Studien mit insgesamt 33040 Patienten. Bei den Studien handelt es sich um die UKPDS-Studie (United Kingdom prospective diabetes study), die PROactive-Studie (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events), die ADVANCE(Action in diabetes and vascular disease)-Studie, die VADT-Studie (Veterans affairs diabetes trial) und die ACCORD-Studie (Action to control cardiovascular risk in diabetes trial). Berechnet wurden die Risiken für nichttödlichen Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung (tödliche und nichttödliche Herzinfarkte), tödlichen und nichttödlichen Schlaganfall und die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Bei den 33040 Teilnehmern traten insgesamt 1497 nichttödliche Herzinfarkte, 2318 Ereignisse infolge einer koronaren Herzerkrankung, 1127 tödliche und nichttödliche Schlaganfälle und 2892 Todesfälle auf. Der mittlere HbA_{1c}-Wert war bei den Patienten, die aggressiv behandelt wurden, um 0,9 Prozentpunkte niedriger als unter Standardtherapie.

Die Wahrscheinlichkeit für einen nichttödlichen Herzinfarkt war bei aggressiver Senkung der Blutzuckerwerte signifikant niedriger als unter Standardtherapie (Odds Ratio [OR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75-0,93), das Risiko für Ereignisse infolge einer koronaren Herzerkrankung war in ähnlichem Maße gesenkt (OR 0,85; 95%-KI 0,77-0,93).

Schlaganfallinzidenz und Gesamtmortalität wurden durch die intensivierte Blutzuckerspiegelsenkung nicht signifikant beeinflusst (OR 0,93; 95%-KI 0,81-1,06 und OR 1,02; 95%-KI 0,87-1,19).

Kommentar

Diese große Metaanalyse spiegelt wider, was die meisten der einzelnen randomisierten Studien gezeigt hatten, nämlich, dass eine sehr aggressive Reduktion von erhöhten Blutglucosewerten die Schlaganfallrate und die Gesamtmortalität nicht beeinflusst. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, dass eine aggressive

Therapie die Häufigkeit mikrovaskulärer Komplikationen, nämlich der diabetischen Retinopathie und der diabetischen Nephropathie, signifikant reduziert. Weiterhin umstritten bleibt die Erklärung, warum eine aggressive blutzuckersenkende Therapie Schlaganfallrate und Gesamtmortalität nicht reduziert. Möglicherweise liegt die Ursache in einer erhöhten Rate von Hypoglykämien und der signifikanten Gewichtszunahme unter der aggressiven Therapie. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass Patienten auf der Stroke Unit, die erhöhte Blutzuckerwerte hatten, nach wie vor behan-

delt werden müssen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob dies bei bis zu diesem Zeitpunkt nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend durch orale Antidiabetika und nur im Ausnahmefall durch Insulin geschehen kann.

Ouelle

Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009: 373:1765-72

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Perioperative Schmerztherapie bei Kindern

Einfach, schonend und praktikabel

Durch die Anwendung moderner und schonender Verfahren kann die periund postoperative Schmerztherapie im Kindesalter noch deutlich verbessert werden. So lassen sich heute Injektionsschmerzen bei der Narkoseeinleitung mit Propofol weitgehend verhindern. Aufgrund ihrer guten postoperativen analgetischen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit kommen regionalanästhetische Techniken in der Kinderanästhesie immer häufiger zum Einsatz, so Experten auf einem Symposium der Firma B. Braun Melsungen im Rahmen des 56. Deutschen Anästhesiekongresses am 11. Mai 2009 in Leipzig.

Propofol hat sich weltweit zum Standardinduktionshypnotikum entwickelt [1]. Es führt zu einer zuverlässigen Hypnose, ist gut steuerbar und verfügt über ein antiemetisches Potenzial. Allerdings treten bei 30 bis 80% der Kinder Schmerzen bei der Injektion auf [2]. Diese Schmerzen sind durch den Anteil an freiem Propofol in der wässrigen Phase bedingt. Eine effektive und praktikable Lösungsmöglichkeit ist dabei die Verwendung von 0,5% igem Propofol (Propofol®-Lipuro

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie mit 64 Kindern (2 bis 6 Jahre) hat ergeben, dass unter Propofol 0,5% im Vergleich mit Propofol 1% sowohl die Inzidenz als auch der Ausprägungsgrad der Schmerzen während der Narkoseeinleitung vermindert ist [4]. Mindestens eine Schmerzreaktion wurde bei 23,3% der Kinder in der Propofol-0,5%-Gruppe beobachtet gegenüber 70,0% in der 1,0%-Propofol-Gruppe ($p \le 0.001$).

23 von 30 Kindern aus der Propofol-0,5%-Gruppe versus 9 von 30 Kindern aus der Propofol-1%-Gruppe zeigten keinerlei Abwehrbewegungen (p < 0.001).

In beiden Gruppen kam es zu einem leichten, aber nicht relevanten Anstieg Serumtriglycerid-Konzentration. Diese nahm bereits 20 Minuten nach Einleitung der Anästhesie wieder um rund 50% ab. Das deutet darauf hin, dass die akute Lipidbelastung keine Einschränkung in der Metabolisierung der Triglyceride nach sich zieht.

Warum Regionalanästhesie bei Kindern?

Regionalanästhetische Verfahren stellen eine wesentliche Säule eines multimodalen Schmerzmanagements dar. Im Vergleich mit systemischen Anästhesieverfahren ermöglichen sie eine schnellere Erholung nach chirurgischen Eingriffen, reduzieren das Risiko von postoperativen Organdysfunktionen und führen zu einer schnelleren Mobilisierung im Sinne einer besseren Anästhesiequalität [5]. In der postoperativen Phase kann der Verbrauch an Opioidanalgetika und damit das Risiko für Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen, Nierenschäden und Thrombozytenfunktionshemmung reduziert werden.

Eine große prospektive Untersuchung von über 24000 Regionalanästhesien im Kindesalter zeigte, dass es sich dabei um sichere Verfahren handelt [6]. Die Komplikationsrate bei einer Kaudalanästhesie betrug 0,1% und bei einer Periduralanästhesie 0,5%; nach peripheren Blockaden kam es in keinem Fall zu Komplikationen [6]. Die empfohlenen Maximaldosierungen der Lokalanästhetika im Kindesalter sollten lediglich als relative Höchstdosen betrachtet werden, denn die Plasmaspiegel hängen vom Alter des Kindes, dem Injektionsort und der Perfusion ab.

verbrauch verbunden (56 versus 17%; p=0.015)[8].Auch die Kaudalanästhesie ist bei Kin-

dern ein relativ einfach zu erlernendes und sicheres Verfahren. Eine genaue Kenntnis der Anatomie ist allerdings für die Durchführung unumgänglich. Die Injektionsstelle befindet sich an der Spitze eines gleichseitigen Dreiecks zwischen Hiatus sacralis und Cornua sacralia. Wenn das Kind seitlich gelagert wird, so dass die Hüfte um 90 Grad gebeugt ist, ist diese Stelle gut sichtbar. Um Fehlinjektionen zu vermeiden, sollte das Verfahren unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden. Die Kaudalanästhesie ist zum Beispiel bei urogenitalen Eingriffen oder im Rahmen einer Klumpfußkor-

rektur indiziert.

- 1. Prof. Dr. Gerd Peter Molter, Leverkusen, Dr. Ralf Hillmann, Stuttgart, Dr. Karin Becke, Nürnberg, Priv-Doz. Dr. André Gottschalk,

- Bochum. Symposium "Es tut gar nicht weh -Perioperative Schmerztherapie bei Kindern", veranstaltet von B. Braun Melsungen AG, im Rahmen des Deutschen Anästhesiekongresses (DAC) 2009, Leipzig, 11. Mai 2009.
- 2. Picard P. et al. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2000;90:963-9.
- Yamakage M, et al. Changes in concentrations of free propofol by modification of the solution. Anesth Analg 2005;101:385-8.
- Soltész S, et al. Effect of a 0.5 % dilution of propofol on pain on injection during induction of anesthesia in children. Anesthesiology 2007:106:80-4.
- 5. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. N Engl J Med 2002:347:1094-103.
- Giaufré E, et al. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. Anesth Analg 1996;83:904-16.
- Soh CR, et al. Dorsal penile nerve block. Paediatr Anaesth 2003:13:329-33.
- Holder KJ, et al. Regional anaesthesia for circumcision. Subcutaneous ring block of the penis and subpubic penile block compared. Eur I Anaesthesiol 1997:14:495-8.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Schwere Spastik

Auch die anatomischen Verhältnisse

bei Säuglingen und Kleinkindern müs-

sen beim Anlegen der Nervenblocka-

de besonders beachtet werden und er-

fordern den Einsatz einer speziellen

Ausrüstung. Da die Ossifikation noch

nicht so weit fortgeschritten ist, lassen

sich - vor allem bei sehr kleinen Kin-

dern - die anatomischen Strukturen

unter sonographischer Kontrolle aller-

Ein häufig angewandtes Verfahren ist

die subpubische Peniswurzelblockade

bei Zirkumzisionen. Der Penisblock

ist sicher und relativ leicht erlernbar:

Nach zehn durchgeführten Blockaden

kann man eine Erfolgsrate von 80%

erreichen. Die Komplikationsrate ist

mit 0,18% gering [7]. Im Vergleich mit

einer subkutanen Ringblockade war

der Peniswurzelblock in einer pro-

spektiven Studie bei 24 Patienten nach

Zirkumzision mit einem signifikant

geringeren postoperativen Opioid-

dings gut erkennen.

Intrathekale Baclofen-Therapie bei Kindern

Für Kinder mit einer schweren Spastik oder einer sekundären generalisierten Dystonie, bei denen eine physiotherapeutische oder orale medikamentöse Therapie nicht ausreicht, ist die intrathekale Baclofen-Therapie eine wirksame Behandlungsoption. Die subfasziale Implantation stellt dabei besonders für jüngere Kinder mit einem niedrigen Body-Mass-Index einen Vorteil dar. Die Wirksamkeit einer solchen Therapie bei Kindern mit einer nichtfokalen Spastik oder generalisierten Dystonie sowie die Vorteile einer subfaszialen Implantation wurden auf einem Pressegespräch der Firma Medtronic GmbH im Rahmen der 105. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin am 4. September 2009 in Mannheim vorgestellt.

Eine Zerebralparese ist die häufigste Ursache einer Spastik bei Kindern und entsteht in ungefähr 90% der Fälle vor oder während der Geburt.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) stellt die Physiotherapie die Basis einer Spastik-Therapie dar (Abb. 1). Bei einer schweren Muskelspastik und besonders bei immobilen Patienten kommt dann eine orale Therapie mit Wirkstoffen wie Baclofen (z. B. Lioresal®) oder Tizanidin (Sirdalud®) hinzu; bei Unruhezuständen auch eine orale Therapie mit Benzodiazepinen. Bei einer

fokalen Spastik wird Botulinumtoxin A (z. B. Botox®) eingesetzt. Bei schwerer, chronischer Spastizität, beispielsweise bei einer infantilen Zerebralparese oder hypoxischen Hirnschäden, die mit einer medikamentösen und krankengymnastischen Standardtherapie nicht befriedigend behandelt werden kann, ist eine intrathekale Baclofen-Therapie (ITB) indiziert (Abb. 1).

Der Nutzen einer solchen Therapie, die bereits seit 1985 für Erwachsene in Deutschland zugelassen ist, konnte durch Studien mit Patienten mit schwerer Tetraspastik ausreichend

belegt werden. Durch die Reduktion der Spastik können die Pflege der Patienten erleichtert, die Schmerzen reduziert und auch Kontrakturen verhindert werden.

Wirksamkeit bei Spastik und Dystonie

Bei Patienten mit einer Zerebralparese überlappen die Symptome einer Spastik und Dystonie, bei der anhaltende Muskelkontraktionen zu Verdrehungen und abnormen Haltungen führen. So konnte in einer Studie am Altonaer Kinderkrankenhaus in Hamburg eine intrathekale Baclofen-

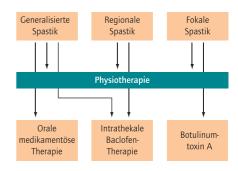


Abb. 1. Schema der Stufentherapie der Spastik in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Diener HC, et al., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2000]

Ashworth-Skala

Die Ashworth-Skala ist ein international anerkanntes Diagnoseinstrument zur Beurteilung der Spastizität auf Basis des feststellbaren Widerstands nach passiver Muskeldehnung durch den Arzt oder The-

- 0 = Keine Zunahme des Muskeltonus
- 1 = Leichte Zunahme des Muskeltonus
- 2 = Mäßige Erhöhung des Muskeltonus
- 3 = Ausgeprägte Erhöhung des Muskeltonus, passive Bewegung ist schwierig
- 4 = Keine passive Beweglichkeit

Therapie bei 15 Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 9,4 Jahren mit einer Spastik oder Dystonie miteinander verglichen werden. Kinder mit einer Dystonie waren im Durchschnitt leichter und jünger und benötigten eine höhere Baclofen-Dosis (1300 µg/24 h vs. 325 µg/24h). Das Ende der Katheterspitze lag bei Kindern mit einer Dystonie im unteren Halswirbelbereich (C7), da hier die oberen Extremitäten, die Nacken- sowie Schluckmuskulatur häufiger betroffen sind. Im Gegensatz dazu sind bei Kindern mit einer Spastik eher die unteren Extremitäten betroffen und das Ende der Katheterspitze lag im oberen Brustwirbelbereich (Th4). Der Tonus, bestimmt mit der modifizierten Ashworth-Skala (siehe Kasten), reduzierte sich um 1,5 Punkte bei den Patienten mit einer Dystonie und um 1,7 Punkte bei den Patienten mit einer Spastik.

Pumpe und Operationstechnik

Bei einer intrathekalen Baclofen-Therapie wird das Pumpensystem in der Regel in die Bauchdecke implantiert. Das Gerät ist mit einem intrathekalen Katheter verbunden, der subkutan in den Subarachnoidalraum verläuft. Der Pumpentank kann über ein Septum direkt durch die Bauchhaut mit 20 ml Baclofen-Lösung alle zwei bis drei Monate nachbefüllt werden.

Vor einer solchen Therapie erhalten die Patienten zunächst zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit über einen intrathekalen Katheter oder eine Lumbalpunktion eine Bolusinjektion. Bei Kindern beträgt diese Testdosis in der Regel 25 µg Baclofen. Die Dosierung bei der Langzeitbehandlung ist individuell verschieden und variiert zwischen 12 und 2000 μg/d (meist 300-800 μg/d). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Sedierung, Muskelschwäche und Bewusstseinsstörungen, wie sie häufig bei einer oralen Baclofen-Therapie auftreten, sind selten. Dafür kommen perioder postoperative Komplikationen häufiger vor. Dazu zählen beispielsweise eine Pumpentascheninfektion oder Pumpentaschendekubitus. einem abrupten Pumpenstopp treten Entzugssymptome auf, daher ist eine weitere Baclofen-Therapie beispielsweise über einen intrathekalen Port notwendig. Solche Komplikationen können durch eine subfasziale Implantation, bei der die Pumpe direkt unter das Muskelgewebe eingesetzt wird, vermieden werden. Auch für Kleinkinder mit einem niedrigen Body-Mass-Index, für die eine subkutane Implantation nicht in Frage kommt, ist eine solche Operationstechnik geeignet. Bei dieser Operationstechnik kommt es durch die Raumforderung der Pumpe häufig zur Obstipation, die sich aber nach ungefähr einer Woche bessert.

Eine intrathekale Baclofen-Therapie bedeutet eine Bindung an spezielle Therapiezentren mit multidiszipli-Zusammenarbeit zwischen Kinderchirurgen, pädiatrischen Neurochirurgen, Neuropädiatern und entsprechenden Physiotherapeuten.

Fazit

Die intrathekale Baclofen-Therapie ist bei unzureichendem Ansprechen auf eine Standardtherapie - Physiotherapie und orale Antispastika – indiziert und seit 1985 für Erwachsene mit schwerer Spastik und seit 1995 für Kinder ab sechs Jahren zugelassen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Baclofen können dadurch reduziert werden, da die Dosis durch die direkte intrathekale Applikation um das 100- bis 1000-Fache gesenkt werden kann.

Diese Therapie kann auch bei jüngeren Patienten mit schwerer nichtfokaler Spastik oder sekundärer generalisierter Dystonie erfolgreich eingesetzt werden; hier insbesondere durch eine subfasziale Implantation der Baclofen-Pumpe.

Quellen

Dr. Phillip Kinkel, Hamburg, Dr. Achim Nolte, Geesthacht. Pressegespräch "Neue Hoffnung für Kinder und Jugendliche mit schwerer Spastik: Rückenmarksnahe Baclofen-Anwendung per implantierter Pumpe bietet mehr Lebensqualität und bessere Pflegemöglichkeiten", veranstaltet von Medtronic GmbH im Rahmen der 105. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim, 4. September 2009.

Diener HC, et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage: Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000.

Fachinformation Lioresal® Intrathekal (Stand: Januar 2006)

> Dr. Tanja Saußele, Stuttgart

Hypertonie

Blutdrucksenkung mit Dreierkombination

Ein Drittel aller Hypertonie-Patienten benötigt für eine optimale Blutdruckeinstellung eine Dreierkombination. Die Einführung von Amlodipin/ Valsartan/Hydrochlorothiazid als erste Dreierkombinationstablette (ExforgeHCT®) ist ein wesentlicher Fortschritt, da sie die Behandlung für Ärzte und Patienten vereinfacht und die Blutdrucknormalisierungsrate erhöht, so das Fazit der von der Firma Novartis im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses im August 2009 in Barcelona veranstalteten Launch-Pressekonferenz.

Obwohl eine Reihe gut wirksamer und verträglicher Antihypertensiva zur Verfügung stehen, werden bei der Mehrzahl der Hypertonie-Patienten die Blutdruck-Zielwerte nicht erreicht. Daraus kann geschlossen werden, dass

durch die Einführung neuer Antihypertensiva die Behandlungsqualität kaum zu verbessern ist. Insgesamt kann der Blutdruck nur bei einem Drittel aller Hypertonie-Patienten durch eine Monotherapie ausreichend kontrolliert

werden. Bei einem weiteren Drittel ist zum Erreichen des Zielwerts eine Zweierkombination erforderlich, bei den übrigen Patienten sind sogar drei oder mehr Antihypertensiva nötig. Doch eine komplexe Therapie mit Steigerung der Tablettenzahl geht mit einer Verschlechterung der Therapieadhärenz einher. Darüber hinaus können ständige Therapieveränderungen zur Verunsicherung des Patienten führen und damit die Compliance weiter negativ beeinflussen.

Wenn durch eine Monotherapie keine ausreichende Blutdruckeinstellung gelingt, ist eine Zweierkombination indiziert. Dazu empfiehlt sich als Basistherapie die Gabe einer Substanz, die das Renin-Angiotensin-System blockiert, das heißt eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT₁-Blockers). Als Kombinationspartner kommen ein Diuretikum wie Hydrochlorothiazid (HCT) oder ein Calciumkanalblocker wie Amlodipin in Frage. Führt auch dies nicht zum Erfolg, ist eine Dreierkombination unverzichtbar.

Die Einführung von Amlodipin + Valsartan + HCT als erste Dreierkombinationstablette (ExforgeHCT®) bedeutet sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den Patienten eine Vereinfachung, da die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten sinkt. Die drei Substanzen sind die in ihrer jeweiligen Klasse am besten dokumentierten und am häufigsten verordneten Vertreter. Aus pharmakologischer Sicht ist diese Kombination sinnvoll, weil sich die Substanzen hinsichtlich der Blutdrucksenkung verstärken.

Eine aktuelle Studie mit über 2000 Hypertonie-Patienten konnte eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung und eine signifikant höhere Blutdruck-Normalisierungsrate unter der Dreierkombination im Vergleich zu einer Zweierkombination belegen.

Studiendesign

In dieser 8-wöchigen internationalen multizentrischen randomisierten 4armigen Doppelblindstudie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Dreierkombination aus 10 mg Amlodipin, 320 mg Valsartan und 25 mg HCT untersucht. Nach einer Run-in-Phase mit Plazebo über maximal vier Wochen wurden die Patienten randomisiert

Tab. 1. Vergleich der Blutdruckveränderungen von Studienbeginn bis Studienende in den verschiedenen Behandlungsgruppen

Kombinationstherapie	Blutdruck- veränderung*	Differenz zur Dreier- kombination* (SE)	p-Wert für die Differenz
Systolischer Blutdruck [mm Hg]			
Amlodipin/Valsartan/HCT 10/320/25 mg ¹	-39,7		
Valsartan/HCT 320/25 mg ²	-32,0	-7,6 (0,85)	<0,0001
Amlodipin/Valsartan 10/320 mg ³	-33,5	-6,2 (0,85)	<0,0001
Amlodipin/HCT 10/25 mg ⁴	-31,5	-8,2 (0,85)	< 0,0001
Diastolischer Blutdruck [mm Hg]			
Amlodipin/Valsartan/HCT 10/320/25 mg ¹	-24,7		
Valsartan/HCT 320/25 mg ²	-19,7	-5,1 (0,54)	< 0,0001
Amlodipin/Valsartan 10/320 mg ³	-21,5	-3,3 (0,54)	< 0,0001
Amlodipin/HCT 10/25 mg ⁴	-19,5	-5,3 (0,54)	< 0,0001

^{*}least square means; SE: Standardfehler; HCT: Hydrochlorothiazid; ¹n=571; ²n=553; ³n=558; ⁴n=554

und erhielten doppelblind entweder die Dreiertherapie oder eine der drei Zweierkombinationen 320/25 mg Valsartan/HCT, 10/320 mg Amlodipin/Valsartan oder 10/25 mg Amlodipin/HCT. Die Studienteilnehmer litten an einem mäßigen bis schweren Bluthochdruck mit einem mittleren systolischen Wert im Sitzen >145 mm Hg und einem mittleren diastolischen Wert im Sitzen > 100 mm Hg, wobei der durchschnittliche Blutdruckwert 170/110 mm Hg betrug. Von den 2271 randomisierten Patienten schlossen 2060 die Studie ab.

Ergebnisse

Die Dreierkombination senkte den systolischen und diastolischen Blutdruck besser als alle drei Zweierkombinationen (p<0,0001; Tab. 1), wobei die maximale Blutdrucksenkung in allen vier Behandlungsgruppen nach 2 Wochen Therapie mit der Zieldosis erreicht war.

Eine Post-hoc-Analyse ergab darüber hinaus in einer Untergruppe mit Patienten mit schwerer Hypertonie (Blutdruck zu Studienbeginn im Mittel 180/199 mm Hg) unter der Dreierkombinationstherapie eine Senkung des systolischen Blutdrucks um etwa 50 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert und damit um 6 bis 10 mm Hg mehr als unter den Zweierkombinati-

Zu jedem Messzeitpunkt nach Woche 3 hatten unter der Dreierkombination signifikant mehr Patienten den Zielwert von <140/90 mm Hg erreicht. Bei Studienende lag der Blutdruck unter Amlodipin/Valsartan/HCT bei 71% der Patienten, unter Valsartan/HCT bei 48,3%, unter Amlodipin/Valsartan bei 54,1% und unter Amlodipin/HCT bei 44,8% der Patienten unter 140/90 mm Hg.

Die jeweiligen Kontrollraten für den systolischen (<140 mm Hg) bzw. diastolischen Wert (<90 mm Hg) waren unter der Dreierkombinationstherapie ebenfalls höher als unter den Zweierkombinationen ($p \le 0,0002$).

Die Dreierkombination erwies sich als gut verträglich. Die Raten unerwünschter Ereignisse lagen in allen vier Gruppen zwischen 45 und 48 % und unterschieden sich nicht signifikant. Ihre Ausprägung wurde größtenteils als mild bis moderat eingeschätzt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Schwindel, Kopfschmerzen und periphere Ödeme. Schwindel trat unter der Dreierkombination (7,7%) und unter Valsartan/HCT (7,0%) häufiger auf als unter Amlodipin/Valsartan (2,3%) oder Amlodipin/HCT (3,9%), während die Ödemrate unter Amlodipin/Valsartan/HCT und Valsartan/HCT mit 4,5% bzw. 0,9% deutlich geringer war als unter den beiden anderen Zweiertherapien (8,5 bzw. 8,9%). Nur 1,5% der Patienten unter der Dreierkombinationstherapie entwickelten eine Hypotonie.

Fazit

Die neue Dreierkombination Amlodipin/Valsartan/HCT kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Hypertonie den systolischen Blutdruck um 40 bis 50 mm Hg senken und ist signifikant wirksamer als

eine Zweierkombination. Darüber hinaus wird durch das einfache Therapieregime die Compliance verbessert.

Quellen

Prof. Rainer Düsing, Bonn, Prof. Reinhold Kreutz, Berlin, Launch-Pressekonferenz veranstaltet von Novartis im Rahmen des Europäischen

- Kardiologen-Kongresses (ESC), Barcelona, 29. August 2009
- Calhoun DA, et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. A randomised clinical trial. Hypertension 2009:54:32-9.
- Calhoun DA, et al. Efficacy and tolerability of triple combination therapy with amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide compared to dual combination therapy in moderate to severe hypertensive patients. Presented at the 19th Scientific Meeting of the European Society
- of Hypertension, June 14, 2009; Abstract No:
- Calhoun DA, et al. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension. Presented at the 19th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, June 12, 2009; Abstract No: 507.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Experten diskutieren neue Erkenntnisse

Halten Immuntherapien maligne Gliome in Schach?

In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, welch wichtige Rolle das Immunsystem bei der Genese maligner Gliome spielt. Von vielen Seiten wird daher Hoffnung in verschiedene Immuntherapien – allein oder in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika - gesetzt. Auf dem internationalen Herbstsymposium Neuroonkologie im Oktober 2009 am Universitätsklinikum Regensburg diskutierten Experten aus aller Welt die neuen Ansätze und Erkenntnisse aus laufenden Forschungsarbeiten. Eingeladen hatte das neu gegründete Zentrum für Hirntumoren.

Glioblastomzellen schaffen ein spezielles immunsuppressives Milieu, um dem körpereigenen Immunsystem zu entkommen. Eine große Rolle spielen dabei sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg), die über verschiedene molekulare Mechanismen die Aktivität körpereigener Abwehrzellen hemmen können. Insbesondere in hochgradigen Gliomen findet man eine große Anzahl dieser stark immunsuppressiven Zellen. Für eine erfolgreiche Immuntherapie ist es daher erforderlich, die Aktivität der regulatorischen T-Zellen zu inhibieren. Es gibt Hinweise darauf, dass sowohl Temozolomid (Temodal®) in einem metronomischen Dosierungsschema als auch Sunitinib (Sutent®) die Zahl und Aktivität der regulatorischen T-Zellen reduzieren kann [1]. Bei den sogenannten metronomischen Schemata werden die Arzneistoffe nicht in Zyklen, sondern kontinuierlich niedrig dosiert verabreicht.

Wie reagiert das körpereigene Immunsystem auf Gliomzellen? Histologisch kann eine T-Zell-Infiltration im Gliom nachgewiesen werden, ohne dass eine immunologische Kontrolle des Tumorgeschehens erreicht wird. Paul Walker und sein Team erarbeiteten ein spontanes Tumormausmodell, um die Leukozyteninfiltration besonders in frühen Stadien besser erfassen zu können. Hier fiel auf, dass T-Zellen im Gegensatz zu anderen Immunzellen bereits in einem sehr frühen Stadium des Tumorwachstums das Tumorgebiet infiltrieren. Es handelt sich hierbei jedoch hauptsächlich um CD4+-Tregs immundefekte CD8+-T-Zellen. Paul Walker fordert daher von einer erfolgreichen Immuntherapie, dass sie sowohl die regulatorischen T-Zellen eliminieren kann als auch die Ansiedelung funktionstüchtiger CD8+-T-Zellen im Tumorgebiet ermöglicht [2].

Vakzinierung auf Basis dendritischer Zellen

Stefan van Gool berichtete über Vakzinierungsverfahren bei hochgradigen Gliomen auf Basis von dendritischen Zellen. Hierbei werden dendritische Zellen, die aus peripherem Blut gewonnen wurden, mit dem Antigen aus dem Tumorresektat beladen und nach Zugabe eines Maturierungscocktails intradermal injiziert. Im Verlauf der verschiedenen Studien kristallisierte sich heraus, dass eine Verkürzung der Vakzinationsintervalle zu einem

besseren Ergebnis bei geringer Toxizität führt. Derzeit werden Studien mit Kombinationen aus konventioneller Radiochemotherapie mit zusätzlicher Vakzinierung durchgeführt, um additive Effekte zu erreichen. [3].

Immunsuppression durch TGF-beta

Weitere zentrale immunsuppressive Faktoren von Glioblastomzellen bilden die Zytokine TGF-β (Tumor growth factor beta) oder IL-10. Sezerniertes TGF-β bindet entsprechende Rezeptoren der Zielzelle und kann intrazellulär SMADabhängige Signalwege aktivieren. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die TGF-β-Kaskade in vitro zu blockieren, allerdings ist bis jetzt bei keiner dieser Substanzen die klinische Anwendung gelungen. Präklinische Studien mit dem TGF-β-Rezeptor-I-Kinaseinhibitor SD 208 beispielsweise wurden aufgrund der ausgeprägten Toxizität abgebrochen [4]. Neben seiner immunsuppressiven Wirkung spielt TGF-B auch eine wichtige Rolle bei Migration, Tumorproliferation sowie Neoangiogenese im Gliom [5].

In einer Phase-IIb-Studie zum rezidivierenden anaplastischen Astrozytom konnte durch eine lokale Applikation eines Antisense-Oligonukleotids gegen TGF-β (Trabedersen) durch ein Katheter- und Pumpensystem eine nicht signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit von 8 auf 23,7 Monate erreicht werden. Hierbei hat sich insbesondere die niedrigere Dosis von 10 µM Trabedersen bewährt. Eine Tumorregression wurde oft erst nach Ablauf der sechsmonatigen Therapiedauer beobachtet [5].

Momentan werden in der Phase-III-Studie SAPPHIRE Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem anaplastischem Astrozytom zur lokalen Therapie mit Trabedersen (AP 12009) eingeschlossen.



EGFR als klinischer Angriffspunkt

Amy Heimberger vom MD Anderson Cancer Center der University of Texas berichtete von der ACTIVATE(a complementary trial of an immunotherapy vaccine against tumorspecific EGFRvIII)-Studie, bei der Vakzinierungen gegen EGFRvIII (Epidermal growth factor receptor vIII), eine häufige Mutation des Wachstumsfaktorrezeptors, im neu diagnostizierten Glioblastom durchgeführt wurden [6].

In der ACTIVATE-2-Studie wurde die EGFR-Vakzinierung um eine simultane Standardradiochemotherapie ergänzt und gegen einen zweiten Arm mit alleiniger Radiochemotherapie randomisiert. Dabei zeigte sich insbesondere in der Zunahme des Gesamtüberlebens ein deutlicher synergistischer Effekt der Vakzinierung.

Möglicherweise könnte künftig auch einer Blockierung des p-STAT3-Signalwegs eine Schlüsselrolle in der Tumortherapie zukommen. Wie Heimberger berichtete, kann eine Inhibierung von p-STAT3 in vitro zur Hemmung der Sekretion von immunsuppressiven Zytokinen und regulatorischen T-Zellen und zur Förderung von kompetenten Immunzellen führen. Zusätzlich könnte auch ein inhibierender Effekt auf Tumorstammzellen vorliegen, die unter anderem einerseits die T-Zellproliferation und -aktivierung hemmen

und andererseits die Ausbildung von regulatorischen T-Zellen fördern.

Quellen

Vorträge vom Autumn Symposium Neurooncology: Molecular & Individualized Therapy: Therapy-Development: Immunology; Regensburg, 2.-3. Oktober 2009:

- 1. Grauer O. Effect of gliomas on the immune system.
- Walker P. Effects of the immune system on gliomas
- van Gool S. Clinical trials: State of the art.
- Weller M. Background: TGF-beta signaling in
- Bogdahn U. Blocking TGF-beta signaling in gliomas.
- 6. Heimberger AB. EGF-R targeted immunothe-

Dr. med. Elisabeth Bumes, Regensburg

Neuroonkologie

Aktuelle Studien zu malignen Hirntumoren

Bei der Diagnostik und Behandlung maligner Gliome wurde in den vergangenen Jahren viel erreicht. Dennoch führt die Gesamtheit aller Therapien zu keiner andauernden Heilung, da maligne Gliome über verschiedene Wege gegenüber der Behandlung resistent werden. Im Oktober 2009 wurde auf dem internationalen Herbstsymposium Neuroonkologie des Zentrums für Hirntumoren am Universitätsklinikum Regensburg die aktuelle Studienlage zu malignen Gliomen und primären ZNS-Lymphomen vorgestellt.

NOA-08-Studie (Methysalem)

In der von der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) durchgeführten NOA-08-Studie (Methysalem) wird prospektiv und randomisiert untersucht, ob eine Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) bei Patienten >65 Jahre mit Glioblastoma multiforme einer Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion gleichwertig ist. Insgesamt wurden 412 Patienten rekrutiert. Die Patienten des einen Studienarms erhalten die klassische Strahlentherapie, während im zweiten Arm Temozolomid verabreicht wird. Mit der Studie wird überprüft, ob bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom eine alleinige Strahlentherapie weiterhin Standardtherapie sein sollte [1].

Der Stellenwert einer simultanen Radiochemotherapie ist in der Gruppe der älteren Patienten nicht gesichert und bedarf einer weiteren Überprüfung.

Studien der EORTC

Einen signifikanten Unterschied im medianen Überleben ergaben Studien der EORTC (European organisation for research and treatment of cancer) bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom, die entsprechend der Deletion 1p/19q stratifiziert wurden. Während Patienten mit einem vollständigen Verlust von 1p/19q im Durchschnitt mehr als sechs Jahre lebten, betrug das mediane Überleben von Patienten ohne Verlust des molekularen Markers lediglich 2,8 Jahre. Es stellte sich heraus, dass der Methylierungsstatus ein mindestens ebenso wichtiger prognostischer Faktor wie die Deletion 1p/19q in anaplastischen Astrozytomen ist [2].

Da der Nutzen einer simultanen Radiochemotherapie bei Patienten mit 1p/19q-Depletion unklar ist, wurde die EORTC-Studie CATNON initiiert. Darin werden bei Patienten mit 1p/19q-Deletion momentan die vier Arme alleinige

Strahlentherapie, simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid, Strahlentherapie mit adjuvant 12 Zyklen Temozolomid und simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid gefolgt von adjuvant 12 Zyklen Temozolomid verglichen. Insgesamt sollen 748 Patienten in die Studie eingeschlossen werden

In Studien zum Glioblastom stratifiziert die EORTC nach dem Status der O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT): In der Phase-III-Studie CENTRIC (Cilengitide, temozolomide, and radiation therapy in treating patients with newly diagnosed glioblastoma and methylated gene promoter status; EORTC 26071-22072) werden bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme und methyliertem MGMT-Status Wirksamkeit und Sicherheit des Integrin-Inhibitors Cilengitid in Kombination mit der Standardtherapie mit alleiniger Standardtherapie verglichen.

In einer randomisierten Phase-II-Studie (EORTC 26082-22081) werden Temsirolimus und Temozolomid, jeweils in Kombination mit einer Radiotherapie, bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom und nicht methyliertem MGMT-Status miteinander verglichen. Für beide Studien werden derzeit Patienten rekrutiert.

Primäre ZNS-Lymphome: Stratifizierung nach Alter

zerebralen Non-Hodgkin-Lymphomen erweisen sich hochdosierte



Methotrexat(MTX)-basierte Chemotherapieprotokolle zusammen mit einer Ganzhirnbestrahlung als sehr wirksam. Allerdings sind sie mit einer hohen Neurotoxizität verbunden.

Besonders bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) liegt ein kurativer Ansatz vor. Im Bonner/Bochumer Protokoll mit intraventrikulärer Chemotherapie kann in dieser Patientengruppe ein Langzeitüberleben von bis zu 50% erreicht werden [3]. Eine Studie zum Bonner/Bochumer Protokoll ohne intraventrikuläre Chemotherapie mit MTX oder Cytarabin (Ara-C) wurde aufgrund schlechter Zwischenergebnisse abgebrochen.

Patienten <60 Jahre profitierten auch von einer Hochdosischemotherapie mit Stammzellrescue nach dem Freiburger Protokoll. In einer Folgestudie soll zusätzlich der B-Zell-Antikörper Rituximab (MabThera®) systemisch verabreicht werden, der in der Therapie der systemischen B-Zell-Lymphome bereits eine wichtige Rolle spielt.

Bei den älteren Patienten ist der Anteil der Langzeitüberlebenden wesentlich geringer. Daher sind in dieser Gruppe auch die Toxizität der verwendeten Therapieschemata und die Lebensqualität von größerer Bedeutung. Möglicherweise können dosisreduzierte Strahlentherapieschemata oder der zusätzliche Einsatz von Rituximab bei akzeptablem Toxizitätsprofil für eine verbesserte Wirksamkeit sorgen. Es wäre sinnvoll, in diesem Bereich der Neuroonkologie stratifiziert nach Alter verschiedene Studienprotokolle zu entwickeln.

Pädiatrische Studien

Tumoren des Zentralnervensystems sind die häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 400 bis 450 neue Fälle diagnostiziert und größtenteils in klinische Studien eingeschlossen. Das Behandlungsnetzwerk für Kinder mit Hirntumoren (HIT-Netzwerk), das von der deutschen Fachgesellschaft für Kinderkrebsheilkunde und der Deutschen Kinderkrebsstiftung ins Leben gerufen wurde, ist einer der wichtigsten Studienakteure auf diesem Feld. Eine der aktuellen Studien kombiniert bei hochgradigen Gliomen im Kindesalter Radiochemotherapie mit Temozolomid (HIT-HGG 2007).

Eine Besonderheit pädiatrischer Studien besteht darin, dass die Second-Look-Operation nach der Strahlentherapie nicht selten histologische Verände-

rungen, zum Beispiel im Sinne einer neuronalen Differenzierung, ergibt. Weitere Studien, zum Beispiel mit Cilengitid und metronomisch verabreichtem Temozolomid sowie spezielle Studien für Kinder, die jünger als drei Jahre sind und eine bessere Prognose als ältere Kinder haben, sind in Planung [4].

Quellen

- 1. Kortmann RD. NOA: Recent and upcoming trials of the German working group. In: Autumn Symposium Neurooncology, University of Regensburg. Molecular & Individualized Therapy. Update on clinical trials. Regensburg, 2.-3. Oktober 2009.
- Baumert B. Development strategy of brain tumor trials within the EORTC including molecular markers. In: Autumn Symposium Neurooncology, University of Regensburg, Treatment endpoints in therapy development. Regensburg, 2.-3. Oktober 2009.
- Herrlinger U. Primary CNS lymphomas: Developments in the trial design for PCNSL. In: Autumn Symposium Neurooncology, University of Regensburg, Molecular & Individualized Therapy. Update on clinical trials. Regensburg, 2.-3. Oktober 2009.
- Kramm C. HIT: Recent and planned pediatric CNS tumor trials. Autumn Symposium Neurooncology, University of Regensburg. Molecular & Individualized Therapy. Update on clinical trials. Regensburg, 2.-3. Oktober 2009.

Dr. med. Elisabeth Bumes, Regensburg

Trastuzumab

Überlebensvorteil bei HER2-positivem Magenkarzinom

Bei Behandlung mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) überlebten Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem und inoperablem Magenkarzinom im Mittel gut zwei Monate länger als Patienten, die nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Dies ergab die internationale Phase-III-Studie ToGA, deren Ergebnisse bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology in Orlando vorgestellt wurden.

Das fortgeschrittene Magenkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden: Mit den bislang zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten liegt die Überlebenszeit durchschnittlich bei etwa 10 Monaten. Rund 22% aller Magentumoren sind HER2-positiv. In der ToGA-Studie wurden Wirkungen und Verträglichkeit von Trastuzumab bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem und/oder metastasiertem HER2-positivem Magenkrebs untersucht. 584 Patienten erhielten randomisiert alle 3 Wochen über sechs Behandlungszyklen ein Fluoropyrimidin (Capecitabin oder Fluorouracil) plus Cisplatin mit (n=294) oder ohne (n=290) Trastuzumab 6 mg/kg Körpergewicht. Die Behandlung mit Trastuzumab dauerte bis zur Progression der Erkrankung.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, zu den sekundären End-

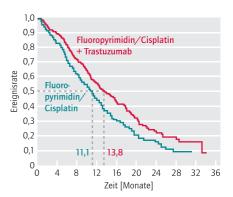


Abb. 1. ToGA-Studie: Wirkung von Trastuzumab auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben [nach van Cutsem]

punkten gehörten unter anderem das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression und die Ansprech-

Für das Gesamtüberleben nach 12 Monaten ergab sich ein Hazard-Ratio von 0,74 (Konfidenzintervall 0,60-0,91, p=0,0046) (Abb. 1). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde signifikant von 5,5 auf 6,7 Monate verlängert (Hazard-Ratio 0,71 [0,59-0,85], p = 0.0002).

Die Ansprechrate erhöhte sich unter Trastuzumab von 34,5 auf 47,3% (p=0,0017).

In der ToGA-Studie wurden keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Trastuzumab stellt nach den Ergebnissen dieser Phase-III-Studie eine neue Therapiemöglichkeit für Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom dar.

Quelle

Van Cutsem E, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009;27 (18s): LBA 4509.

> Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom

Neuer GnRH-Agonist als 12-Monats-Implantat

Seit dem 2. Juli 2009 steht mit dem GnRH(Gonadotropin-Releasinghormon)-Agonisten Histrelin in Hydrogel-Implantatform eine neue Therapieoption zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und des metastasierten Prostatakarzinoms zur Verfügung. Das Implantat enthält 50 mg Histrelin und gibt den Wirkstoff kontinuierlich ohne Schwankungen über 12 Monate frei. Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden bei einer von Orion Pharma veranstalteten Pressekonferenz im Juli 2009 in Hamburg vorgestellt.

In der Behandlung nicht kurativ therapierbarer Prostatakarzinome ist die medikamentöse Androgenentzugstherapie Standard und GnRH-Agonisten sind die am häufigsten eingesetzten Medikamente. GnRH-Agonisten stimulieren die Hypophyse zur Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH), was kurzfristig zu einem Anstieg der Testosteronsynthese führt ("Flare-up"). Im Verlauf der Behandlung kommt es zu einer Degeneration der hypophysären GnRH-Rezeptoren (Rezeptor-Down-Regulation) mit nachfolgender verminderter LH-Ausschüttung. Das initiale "Flare-up" kann durch die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens in den ersten zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn verhindert werden. Das Anwendungsgebiet der GnRH-Agonisten reicht vom fortgeschrittenen

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

Abb. 1. Das Histrelin-Implantat ist etwa 3.5 cm lang und hat einen Durchmesser von etwa 3 mm (Foto Orion Pharma GmbH/Vantas®)

oder metastasierten Prostatakarzinom über die Therapie eines systemischen Rezidivs nach kurativer Behandlung bis hin zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie bei Risikopatienten. Bislang standen GnRH-Agonisten lediglich als 1-, 3-, 4- und 6-Monats-Depots zur sukutanen Injektion zur Verfügung. Seit Juli 2009 ist in Europa das Implantat Vantas® zugelassenen, ein 34,5×3,12 mm großes Röhrchen, das den GnRH-Agonisten Histrelinacetat enthält (Abb. 1). Der Wirkstoff ist in ein biokompatibles Polymer (Hydron®-Polymer) eingebettet, das in der Zusammensetzung dem Material weicher Kontaktlinsen ähnelt. Die Freisetzung erfolgt durch kontrollierte Diffusion: Porengröße und Oberfläche der Hydrogel-Matrix bestimmen die Diffusionsrate in Richtung des Konzentrationsgradienten; täglich diffundieren durchschnittlich 50 bis 60 µg Histrelinacetat. Das Implantat wird mit Hilfe eines mitgelieferten Applikators durch einen kleinen Schnitt subkutan an der Innenseite des Oberarms platziert. Nach 12 Monaten wird das Implantat entfernt und kann über dieselbe Inzisionsstelle durch ein neues Implantat ersetzt werden.

In den USA ist Histrelin in der Hydrogel-Implantatform bereits seit Ende 2004 auf dem Markt. Seither wurden etwa 50 000 Patienten damit behandelt.

Studiendesign

Basis der Zulassung auch in Europa ist eine offene, multizentrische Studie über zwölf Monate, an der 138 Patienten ≥45 Jahre mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Stadium III oder IV), einem Serum-Testosteronspiegel ≥150 ng/dl und einer Lebenserwartung von mindestens einem Jahr teilnahmen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen der Serum-Testosteronspiegel in Woche 4 bis 52 auf Kastrationsniveau (≤50 ng/ dl) gesunken war. Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die PSA-Werte.

Ergebnisse

Im Verlauf der zwölf Monate betrug der Histrelinspiegel im Mittel 0,3 ng/ ml (Maximum 0,53 ng/ml, Minimum 0,13 ng/ml).

In einer engmaschig überwachten Subgruppe mit 17 Patienten wurde ein Anstieg des Serum-Testosteronspiegels von 376,4 ng/dl zu Studienbeginn auf 530,5 ng/dl an Tag 2 gemessen (initiales "Flare-up"). Nach zwei Wochen lag der Serum-Testosteronspiegel in der gesamten Gruppe wieder unter dem Baseline-Wert (p<0,001). Nach vier Wochen hatten alle 134 zu diesem Zeitpunkt auswertbaren Patienten das Kastrationsniveau (≤50 ng/dl) erreicht. Dieses Niveau blieb bei allen Patienten bis Woche 52 erhalten (Abb. 2a). Bei 88% der Patienten konnte in diesem Zeitraum ein Testosteronspiegel von <20 ng/dl gemessen werden. Am Ende der ersten 12 Monate lag die mittlere Testosteronkonzentration bei 14,3 ng/ dl.

Der PSA-Wert verringerte sich innerhalb von zwei Wochen nach Studienbeginn deutlich und blieb über den gesamten Studienzeitraum supprimiert (Abb. 2b).

Insgesamt 131 Patienten erhielten nach 12 Monaten ein zweites Implantat. Beim Implantatwechsel trat kein "Flare-up" auf. Nach Herausnehmen des Implantats war innerhalb weniger Tage kein Histrelin mehr im Blut nachweisbar.

Als Nebenwirkungen traten bei 14% der Patienten Hämatome, Erytheme und Schwellungen an der Implantationsstelle auf, die sich innerhalb von 14 Tagen zurückbildeten. Erwartete Reaktionen auf den niedrigen Testosteronspiegel waren Hitzewallungen (bei 65% der Patienten), daneben traten Beeinträchtigungen der Libido und der Sexualfunktion sowie Verlust an Muskelmasse und Leistungsfähigkeit auf.

Ausblick

Geplant ist eine randomisierte, vergleichende, drei Jahre dauernde Studie mit 300 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, in der untersucht werden soll, ob sich das PSA-Rezidivfreie Überleben unter Histrelin (12-Monats-Implantat) von dem unter dem GnRH-Agonisten Leuprorelin (6-Monats-Depots) unterscheidet. Die Hypo-



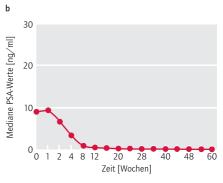


Abb. 2. Konstant niedrige Testosteron- und PSA-Spiegel im Verlauf von 12 Monaten. a) Nach einem geringfügigen initialen "Flare-up" hatten nach zwei Wochen 30 % der Patienten Kastrationsniveau erreicht. Nach vier Wochen war der Testosteronspiegel bei allen 134 ausgewerteten Patienten auf ≤50 ng/dl gesunken. Bei > 99 % der Patienten wurde das Niveau über den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen beibehalten. b) Die PSA-Werte waren ab Woche zwei deutlich gegenüber dem Ausgangswert reduziert.

these der Studie lautet: "Aufgrund der gleichmäßigen Wirkstofffreisetzung und der dadurch konstant niedrigen Testosteronwerte kann die Zeit bis zur PSA-Progression verlängert sein".

Quelle

Dr. Rolf Eichenhauer, Hamburg, Dr. Neal D. Shore, Myrtle Beach, SC/USA, Prof. Markus Graefen, Hamburg, Pressekonferenz "Vantas®-Implantat: Neue Therapieoption beim Prostatakarzinom. Kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über 12 Monate", veranstaltet von Orion Pharma, Hamburg, 2. Juli 2009.

Schlegel PN. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in patients with advanced prostate cancer. J Urol 2006;175:1353-8.

Crawford ED. A review of the use of histrelin acetate in the treatment of prostate cancer. BJUI 2009;14-22.

> Andrea Warpakowski, Itzstedt

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dr. Tanja Liebing und Dr. Mirjam Tessmer Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-234, Fax: -283 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich) Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711) 25 82-245, Fax: -252 Objektbetreuung: Karin Hoffmanı Tel.: (0711) 2582-242, Fax: -294 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft. Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobel Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt

Tel.: (02235)7707-54, Fax: -53

E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,–. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,–. Einzelheft € 9,–. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,– Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres

beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

dingt 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.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2010 Wissenschaftliche Verlags gesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart. Printed in Germany

ISSN 0723-6913

QEPTÜST 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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