

Aus internationalen Fachzeitschriften

Altersforschung

Sirtuine – »Antiaging«-Proteine mit therapeutischer Zukunft?

_ Hintergrund: Sirtuine sind im gesamten Tierreich konservierte Histon/Protein-Deacetylasen, die in Modellorganismen eine lebensverlängernde und stressabwehrende Wirkung zeigen konnten. Aufgrund ihrer Fähigkeit, zahlreiche Enzyme und Proteine zu modifizieren, die eine Schlüsselrolle bei verschiedenen Krankheiten spielen, sind Sirtuine in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus der Forschung gerückt. Unter den Substraten von Sirtuinen finden sich Enzyme, die an der Entstehung vieler Alterserkrankungen wie der Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus oder Krebs beteiligt sind. Bei Säugern sind Sirtuine durch eine Familie von sieben Genen (SIRT1 – SIRT7) repräsentiert, die physiologische Prozesse an externe Stressoren – z. B. Nahrungsmangel – anpassen.

_ Ergebnisse: Seit der Entdeckung der Sirtuine gilt als erwiesen, dass eine reduzierte Kalorienzufuhr bei Säugern positive Effekte auf die Zellalterung hat. Mausmodelle zeigten, dass sich insbesondere die genetische oder pharmakologische Aktivierung des Sirtuins SIRT1 günstig auf zahlreiche Erkrankungen auswirkt. Aktuell befinden sich zwei verschiedene Verbindungen, die SIRT1 aktivieren, in Phase-I- bzw. Phase-II-Studien am Menschen. Neben SIRT1 weisen auch die übrigen sechs Mitglieder der Sirtuin-Familie ein therapeutisches Potential als Inhibitoren bzw. Aktivatoren physiologischer Prozesse auf. Vor allem SIRT3 ist von großem Interesse, da es reaktive Sauerstoffspezies in den Mitochondrien – eine der Ursachen für den Alterungsprozess – zu unterdrücken scheint. Tatsächlich wurden genetische Polymorphismen des SIRT3 Promotors in einer italienischen Bevölkerungsgruppe bereits mit extremer Langlebigkeit assoziiert. Diese Studien gilt es zukünftig auch in anderen Populationen zu wiederholen.

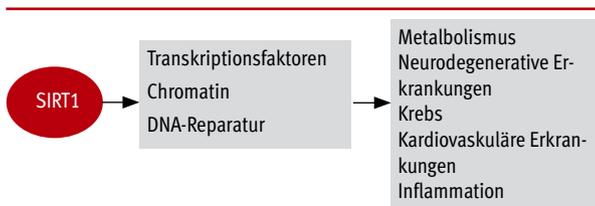


Abb. Kategorien von SIRT1-Zielen zur Deacetylierung und mit ihnen verbundene Erkrankungen



_ Diskussion: Sirtuine sind eine einzigartige Klasse von Proteinen, die bereits tiefgreifende Effekte auf die Physiologie und Alterserkrankungen von Säugern demonstrieren konnten. Die Entwicklung von Medikamenten, die darauf abzielen, mittels Sirtuinen solchen Erkrankungen entgegenzuwirken, ist derzeit noch im Gange.

Epstein FH. Sirtuins, Aging, and Medicine. *N Engl J Med* 2011; 364 (23): 2235-2244.

Demenz

Rauchen beeinträchtigt Mikrostruktur der zerebralen weißen Substanz

_ Hintergrund: Zigarettenraucher tragen gegenüber Nichtrauchern ein um das Doppelte erhöhtes Risiko, an einer Form von Demenz zu erkranken. Eine Studie an 503 Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahren ging nun der Fragestellung nach, ob dafür mikrostrukturelle Veränderungen der zerebralen weißen Substanz verantwortlich sein können. Untersucht wurde dazu das Verhältnis zwischen dem Rauchverhalten der Probanden (nie, früher, aktiver Raucher) und den Parametern einer Diffusions-Tensor-Bildgebung bei normal wirkender und läsionierter weißer Substanz. Außerdem testete man, welche Beziehung zwischen dem Rauchverhalten und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden bestand.

_ Ergebnisse: Studienteilnehmer, die in ihrer Vergangenheit geraucht hatten, wiesen signifikant höhere Werte des durchschnittlichen Diffusionsvermögens in normal scheinender und läsionierter weißer Substanz auf. Zudem war ihre kognitive Leistungsfähigkeit geringer als bei Probanden, die nie rauchten. Am stärksten erschien der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Verlust struktureller Intaktheit in der normal wirkenden weißen Substanz.

_ Diskussion: Diese Daten weisen darauf hin, dass Rauchen die Mikrostruktur der zerebralen weißen Substanz beeinträchtigt. Auch Resultate früherer Studien, die einen negativen Einfluss des Rauchens auf die Kognition konstatierten, werden durch das Ergebnis der Studie von Gons et al. gestützt. Besonders hervorzuheben ist zudem, dass das Aufgeben des Zigarettenkonsums die strukturellen Schädigungen umzukehren scheint: So wiesen Patienten, die seit mehr als 20 Jahren nicht mehr geraucht hatten, in der Studie vergleichbare Werte auf wie Probanden, die nie rauchten.

Gons RA et al. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain* 2011 Jul; 134 (Pt 7): 2116-2124.

Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Spielt Acetylsalicylsäure in Zukunft keine Rolle mehr?

Weit mehr als die Hälfte der Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland nehmen Acetylsalicylsäure (ASS) zur Vorbeugung eines Schlaganfalls. Das wird sich nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bald deutlich ändern: In der großen AVERROES-Studie mit 5.599 Patienten erwies sich der neue Blutgerinnungshemmer Apixaban im Vergleich zu ASS als deutlich überlegen. Mit Apixaban behandelte Patienten haben demnach ein um 55 % vermindertes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren wie Apixaban oder Thrombinantagonisten könnten zukünftig auch eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten darstellen, deren Einsatz in der Schlaganfallprävention mit Einschränkungen und Risiken verbunden ist.

Rund 300.000 Menschen sind in Deutschland von Vorhofflimmern betroffen. Daraus resultiert ein im Vergleich zu Menschen ohne Vorhofflimmern fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko.

Vitamin-K-Antagonisten (VKA, in Deutschland vorwiegend Phenprocoumon [Marcumar®], in den USA Warfarin) können das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern um etwa 70 – 80 % senken. Allerdings lehnen fast die Hälfte aller Patienten, denen eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen wird, diese ab oder es bestehen Gegenanzeigen.

Diesen Missstand können zwei neue Substanzgruppen beheben, die die meisten Nachteile der VKA nicht haben. Es handelt sich um direkte Thrombinantagonisten wie Dabigatran (Pradaxa®) und um direkte Hemmer des Blutgerinnungsfaktors Xa wie Apixaban und Rivaroxaban (Xarelto®).

Diese Substanzen können in einer festen Dosis unabhängig von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht gegeben werden und führen zu einer zuverlässigen Hemmung der Blutgerinnung, ohne dass Gerinnungskontrollen im Labor notwendig sind.

55% weniger Schlaganfälle unter Apixaban

In der AVERROES-Studie [1] wurden 5.599 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder Marcumar® nicht einnehmen wollten oder bei denen nach Ansicht des behandelnden Arztes Gegenanzeigen gegen Marcumar® bestanden. Diese Patienten wurden zur einen Hälfte mit dem neuen Gerinnungshemmer Apixaban 5 mg zweimal täglich oder mit ASS in Tagesdosen zwischen 81 und 344 mg am Tag behandelt. Primärer Endpunkt waren Schlaganfälle und systemische Embolien.

Da sich eine hoch signifikante Verminderung von Schlaganfällen in der Patientengruppe ergab, die mit Apixaban behandelt wurde, wurde die Studie im August 2010 vorzeitig abgebrochen. Die relative Risikominderung betrug 55%. Die Zahl von Blutungskomplikationen war für beide Behandlungen gleich.

Die Ergebnisse dieser Studie stellen laut Prof. H.-C. Diener, Essen, einen Durchbruch in der modernen Schlaganfallprävention dar.

Sichere Alternative zu Warfarin: Rivaroxaban

Auch erste Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms zu Rivaroxa-

ban, die im Rahmen der Jahrestagung der American Heart Association (AHA) im November 2010 vorgestellt wurden [2], fielen vielversprechend aus. Im Rahmen der prospektiven, randomisierten, doppelblinden ROCKET-AF-Studie untersuchte man die Sicherheit und Wirksamkeit des direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitors in der Prävention von Schlaganfällen. Dazu erhielten die 14.000 Studienteilnehmer, die unter einem nicht durch Herzklappenfehler bedingten Vorhofflimmern litten, entweder 20 mg Rivaroxaban täglich (bzw. 15 mg bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung bei der Einschlussuntersuchung) oder dosisangepasstes Warfarin. Der primäre Wirksamkeitseffekt war das Auftreten von Schlaganfällen jeglicher Ursache bzw. von anderen systemischen Embolien außerhalb des zentralen Nervensystems. Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von schweren sowie milder-schweren, aber klinisch relevanten Blutungen.

Wie erste Ergebnisse von ROCKET-AF zeigten, erwies sich der neue Gerinnungshemmer gegenüber Warfarin als gleichwertig wirksam. Auch die Rate von Blutungen und anderen Nebenwirkungen war vergleichbar, jedoch kam es unter Rivaroxaban seltener zu intrakraniellen oder tödlichen Blutungen.

Auch unter neuem Thrombininhibitor weniger Schlaganfälle, seltener Blutungen

Mit dem Vitamin-K-Agonisten Warfarin maß sich auch der direkte orale Thrombininhibitor Dabigatran: In die RE-LY-Studie [3] wurden 18.113 Patienten aus 44 Ländern eingeschlossen, die unter nicht valvulärem Vorhofflimmern litten und mindestens einen weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall aufwiesen. Die Probanden erhielten entweder Dabigatran in den Dosierungen 150 mg oder 110 mg zweimal täglich oder gut kontrolliertes Warfarin.

Das Ergebnis: In der höheren Dosierung reduzierte der neue Wirkstoff das Risiko, einen Schlaganfall oder systemische Embolien zu erleiden, um rund ein Drittel. Die Blutungsrate war dabei nicht erhöht. Die niedrigere Do-

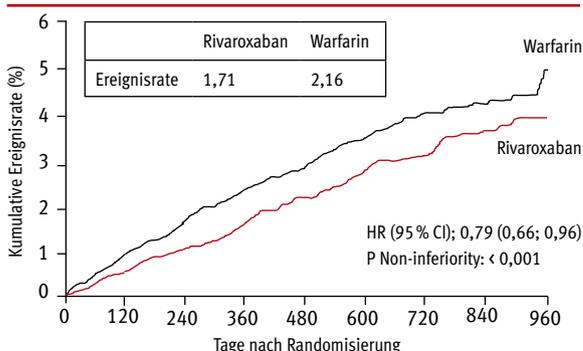


Abb. 1: ROCKET-AF: Wirksamkeitseffekt »Schlaganfall oder Nicht-ZNS-Embolie«



43rd International Danube Neurology Symposium 2011

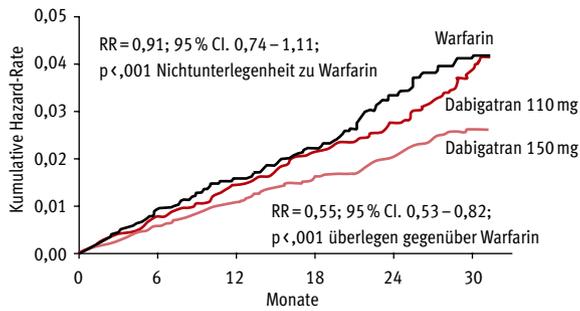


Abb. 2: RE-LY: Der Primäre Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie

	RE-LY	ROCKET-AF
n	18.113	> 14.000
Design	PROBE-Design	Randomisierte, doppelblinde, doppeldummy Studie
Medikation	Dabigatran 2 x tgl.	Rivaroxaban 1 x tgl.
Primärer Endpunkt	Effizienz: Insult (inkl. hämorrhagischer) und periphere Embolien	Effizienz: alle Insulte und Nicht-ZNS-Embolien
	Sicherheit: Mayor Bleeding	Sicherheit: Mayor Bleeding und klinisch relevante Nicht-Mayor-Bleedings

Tab. 1: RE-LY und ROCKET-AF im Vergleich

sierung erreichte bei gleicher Wirksamkeit eine im Vergleich zu Warfarin um ein Fünftel reduzierte Blutungsrate. Auch hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte zeigte sich die neue Substanz überlegen: So führten beide Dosierungen zu einer signifikanten Reduktion hämorrhagischer Schlaganfälle im Vergleich zu Warfarin (Dabigatran 150 mg 2x/d: RRR 74 %; $p < 0,001$, Dabigatran 110 mg 2x/d: RRR 69 %, $p < 0,001$). Anstiege der Leberenzymwerte wurden nicht festgestellt.

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft begrüßt neue Substanzen

Mitglieder der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft hoffen nun, dass die Vertreter dieser neuen Generation von Antikoagulanzen in Europa schnell für Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen werden.

Zulassungsanträge laufen in dieser Indikation in der EU derzeit für Rivaroxaban, für Apixaban sollen europäische Zulassungsanträge in der zweiten Jahreshälfte beantragt werden. Dabigatran erhielt im April eine Zulassungsempfehlung vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. | BB |

1. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, et al. on behalf of the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for Vitamin K antagonist. NEJM 2011; 364: 806-817.
2. AHA-Meeting, Chicago, November 2010.
3. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.

Nach einer Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)



6 – 8 October 2011
Dresden, Germany

SESSION HIGHLIGHTS

Stem cell therapy in neurology
P. Brundin, Lund, Sweden

Treatment of atrial fibrillation
W. Hacke, Heidelberg, Germany

Modern treatment of Parkinson's disease
A. Schapira, London, United Kingdom

Treatment of epilepsy
G. Kraemer, Zurich, Switzerland