

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger



Portale Hypertension

**Vedolizumab bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

Metoclopramid ohne Risikoerhöhung für Missbildungen

**Bevacizumab bei Ovarialkarzinom-
Hochrisikopatientinnen**

Kein Bridging bei Rivaroxaban

**Ustekinumab verbessert Symptomatik bei
Intensivpatienten mit Psoriasis-Arthritis**

Notizen

12

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

31. Jahrgang · Heft 12

Dezember 2013

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.

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. Stefan Fischer

Dr. Tanja Sauße

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Telefon (0711) 25 82-234

Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München

Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt

Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg

Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München

Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln

Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen

Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz

Dr. med. Peter Stiefelhofen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin

Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE

Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

Kann medizinische Wissenschaft reproduziert werden? 329

Übersicht

Lukas Moleda, Regensburg, und Reiner Wiest, Bern

Portale Hypertension 330

Pharmakologische Therapieansätze

Zertifizierte Fortbildung 343



Klinische Studie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Neue Behandlungsoption mit Vedolizumab 345

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 347

Metoclopramid in der Schwangerschaft: Kein erhöhtes Risiko für Missbildungen, Abort und Totgeburt

Kongresse, Symposien, Konferenzen 348

Neuroendokrine Tumoren: Antiproliferative Therapie mit Octreotid LAR – ASPECT-Studie: Panitumumab versus Cetuximab bei Patienten mit Kolorektalkarzinom – TRINOVA-1-Studie bei Ovarialkarzinom: Angiopoetin-Hemmer verlängert PFS – Ovarialkarzinom: Wird Bevacizumab neuer Standard bei Hochrisikopatientinnen? – Aderhautmelanom des Auges: Selumetinib verkleinert Tumoren – Insulin degludec: Weniger Hypoglykämien, unproblematische Elimination – Komplikationen bei Leberzirrhose: Prophylaxe der Pfortaderthrombose mit Enoxaparin – Antikoagulation bei venöser Thromboembolie: Edoxaban ist Warfarin nicht unterlegen – Perioperatives Gerinnungsmanagement: Bei Rivaroxaban ist kein Bridging erforderlich – Aktive Psoriasis-Arthritis: Ustekinumab verbessert Symptomatik signifikant und anhaltend

Notizen 360

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 362

Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält einen Wandkalender der Firma Otsuka Pharma GmbH, 60323 Frankfurt. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Kann medizinische Wissenschaft reproduziert werden?

Jeder, der sich wissenschaftlich mit dem akuten ischämischen Insult beschäftigt, weiß, dass es in der Zwischenzeit über 150 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zur neuroprotektiven Therapie beim Schlaganfall des Menschen gibt, die negativ ausgefallen sind. Alle diese Studien basierten auf zuvor durchgeführten Tierexperimenten – in der Anfangsphase an jungen gesunden Ratten, später auch an vaskulär erkrankten Ratten und an Primaten. Besonders bedenklich ist, dass in den letzten Jahren wiederholte Versuche, die ursprünglichen Ergebnisse von Tierexperimenten, die zehn Jahre zurückliegen, zu replizieren, in fast keinem Fall erfolgreich waren. Man kann sich jetzt die Frage stellen, ob die negativen Ergebnisse der Schlaganfallstudien dadurch bedingt sind, dass tierexperimentelle Befunde nicht auf den Menschen zu übertragen sind, oder ob der Löwenanteil der Tierexperimente a priori so durchgeführt wurde, dass nur positive Ergebnisse berichtet, negative Ergebnisse aber unterschlagen wurden.

Die Firma Amgen in den Vereinigten Staaten hat versucht, 53 experimentelle Studien aus dem Bereich Krebsforschung, die in hochrangigen Journalen publiziert worden waren, zu replizieren. Wie die Mitarbeiter in der Zeitschrift *Nature* berichteten, ist ihnen dies in nur sechs Fällen gelungen. Florian Prinz, Berlin, berichtete in *Nature Review Drug Discovery*, dass er und seine Kollegen bei der Firma Bayer, Berlin, im Bereich Krebsforschung versucht hatten, 67 wichtige experimentelle Studien zu replizieren. Dies ist ihnen nur bei einem Viertel der Fälle gelungen.

Aus diesen Ergebnissen erwächst eine tiefgreifende Skepsis gegenüber einer Vielzahl von publizierten positiven Studien. Zahlreiche Studien haben erhebliche statistische Mängel und sie sind entweder bezüglich der Fallzahl zu klein, haben keine vernünftigen Kontrollen, wurden nicht Placebo-kontrolliert durchgeführt oder wurden nicht außerhalb des eigenen Labors repliziert. Hinzu kommt noch die unheilvolle Tendenz, dass es sehr leicht ist, positive Studien zu publizieren, während die meisten hochrangigen Zeitschriften an negativen Studienergebnissen nicht interessiert sind.

In dieser Beziehung müssen wir uns auch als Schlaganfallforscher an die eigene Nase fassen. Wir haben viel zu häufig, basierend auf kleinen Phase-II-Studien mit vermeintlich positiven Ergebnissen die Pharmafirmen ermuntert, große Phase-III-Studien durchzuführen, die dann scheiterten. Hier sind nicht nur erhebliche Finanzmittel verschleudert, sondern auch Patientenerwartungen enttäuscht worden. Die englische Zeitschrift *Economist*, das deutlich bessere Pendant zu unserem *Spiegel*, hat diese Thematik aufgegriffen und unterstützt die Initiative der Zeitschrift *Nature*, Publikationen in Zukunft mit Appendizes zu versehen, die die Methodik so genau beschreiben, dass andere Laboratorien die Versuche wiederholen können. Idealerweise sollten eigentlich experimentelle Befunde nur dann zur Publikation eingereicht werden, wenn sie außerhalb des eigenen Labors reproduzierbar sind. Vielen von uns fehlt allerdings das Know-how, insbesondere das statistische Know-how, um Fehler bei der Fallzahlschätzung der statistischen Auswertung zuverlässig zu identifizieren. Daher ist es erforderlich, dass alle wissenschaftlichen Zeitschriften, die ein bestimmtes Niveau haben und halten wollen, unabhängige statistische Reviewer haben.

Quelle

Prinz F, et al. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev* 2011; doi:10.1038/nrd3439-c1 (Zugriff am 21.11.2013).

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,
Essen

Portale Hypertension

Pharmakologische Therapieansätze

Lukas Moleda, Regensburg, und Reiner Wiest, Bern

Der Schweregrad der portalen Hypertension wird durch die Höhe des pathologisch gesteigerten Gefäßwiderstands der Leber sowie das Ausmaß des portalvenösen Einstroms determiniert. Dabei findet sich eine gegensätzliche vaskuläre Dysregulation in der splanchnischen und der hepatischen Zirkulation: Intrahepatisch besteht ein erhöhter Gefäßtonus aufgrund eines Übergewichts an vasokonstriktiven Stimuli und Effektormechanismen, während die Splanchnikuszirkulation einen verminderten Gefäßtonus infolge eines Übergewichts vasodilatativer Mediatoren und verminderter Ansprechbarkeit auf Vasokonstriktoren aufweist. Daher kann eine pharmakologische Senkung des Portaldrucks über eine Herabsetzung des intrahepatischen und/oder Verbesserung des splanchnischen Gefäßwiderstandes erzielt werden. Dabei wäre eine Gefäßbett-spezifische Wirkung ideal, ist jedoch bisher nicht verfügbar. Nur eine Minderheit der bisher verfügbaren Arzneimittel mit portal hypotensiver Wirkung ist nach den Leitlinien für den Einsatz bei Patienten mit Pfortaderhochdruck empfohlen. Dies basiert auf a) fehlender adäquater klinischer Testung oder b) assoziierten unerwünschten Wirkungen, die einen Einsatz limitieren. Die Verträglichkeit wird neben dem Bestehen von Komorbiditäten im Wesentlichen durch das Stadium der Leberzirrhose bestimmt. Arzneimittel, für die ausreichend gesicherte Daten und Empfehlung bezüglich ihrer Einsatzgebiete und Patientenkollektive bestehen, werden im Folgenden hinsichtlich Wirkstärke, unerwünschten Wirkungen, Pharmakologie und möglicher Fallstricke diskutiert sowie die Datenlage gewertet. Ferner werden weitere Substanzklassen, die in der Therapie der portalen Hypertension von Nutzen sein können, besprochen. Eine Diskussion der vielfältigen und zum Teil vielversprechenden pharmakologischen Ansätze, die bisher nur tierexperimentell untersucht wurden, liegt außerhalb des Fokus dieser Übersichtsarbeit.

Arzneimitteltherapie 2013;31:330–41.

Im Verlauf einer chronischen Lebererkrankung ist die Entwicklung einer portalen Hypertension die häufigste und gleichzeitig auch die mit der höchsten Letalität behaftete Störung. Der Großteil der schwerwiegenden Komplikationen einer chronischen Lebererkrankung, wie gastroösophageale Varizenblutung, Aszites, hepatorenales Syndrom (HRS), spontan bakterielle Peritonitis (SBP) oder portosystemische Enzephalopathie, ist direkt auf das Vorliegen einer portalen Hypertension zurückzuführen. Diese portale Hypertension resultiert aus einem Anstieg des hepatischen Gefäßwiderstands kombiniert mit einer Zunahme des portalvenösen Blutflusses. Der *Lebervenenendruckgradient* (LVDG) – eine indirekte Messung des portalen Drucks – ist der beste Prädiktor zur Einschätzung der Entstehung von Komplikationen einer portalen Hypertension. Der normale LVDG beträgt 3 bis 5 mmHg. Eine klinisch signifikante portale Hypertension dagegen ist definiert als ein LVDG von mehr als 10 mmHg. Bei Überschreitung dieses Schwellenwerts ist mit Komplikationen der portalen Hypertension zu rechnen. Die klinische Bedeutung einer LVDG-Messung liegt in der Diagnostik, der Risikostratifizierung, der Erfolgsüberwachung einer medikamentösen Therapie und/oder der

Abschätzung der Progression einer portalen Hypertension. Patienten, die durch eine pharmakologische Therapie eine Reduktion des LVDG von $\geq 20\%$ des Ausgangswerts oder eine Senkung auf < 12 mmHg erreichen, werden als „Responder“ bezeichnet. Sie haben ein signifikant geringeres Risiko einer Varizenblutung, einer Aszitesentstehung und/oder Entwicklung einer SBP. Deshalb reduziert jede pharmakologische Abnahme der portalen Hypertension vermutlich die Wahrscheinlichkeit damit assoziierter lebensbedrohlicher Komplikationen [1, 2].

Pharmakologische Ansätze zur Therapie der portalen Hypertension haben im Wesentlichen zum Ziel:

- Reduktion der hyperdynamen Zirkulation im Splanchnikusgebiet, das heißt Abnahme des portalvenösen Blut-einstroms und/oder

Priv.-Doz. Dr. Reiner Wiest, M.D., Gastroenterologie, Universitäts-Inselspital, Bauchzentrum, Freiburgstraße, 3012 Bern, Schweiz, E-Mail: reiner.wiest@insel.ch
Dr. med. Lukas Moleda, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 1, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

- Senkung des intrahepatischen Gefäßwiderstands via Modulation der dynamischen und somit pharmakologisch beeinflussbaren Komponente.

Daneben sollte stets auch die Therapie der einer Leberzirrhose zugrunde liegenden Erkrankung angestrebt werden. Hier sind abhängig von der Genese beispielsweise Alkoholabstinenz, antivirale Therapie, eine immunsuppressive Therapie oder etwa eine Aderlasstherapie bei Hämochromatose beziehungsweise eine Senkung der Serumkupferkonzentration bei M. Wilson notwendig.

Diagnostik

Messung

Die Diagnostik zur Abklärung einer portalen Hypertension orientiert sich an den möglichen Ursachen und den potenziellen Komplikationen dieser Entität. Die direkte Messung des Pfortaderdrucks ist technisch äußerst aufwendig, gefährlich und somit nicht angezeigt.

Die Katheterisierung einer Lebervene mit Bestimmung des Lebervenenendruckgradienten (LVDG) als Differenz aus freiem Lebervenenendruck (FLVD) und Lebervenenverschlussdruck (LVVD) ist dagegen eine sichere und etablierte Methode zur Evaluierung des portalen Drucks [8]. Dabei spiegelt der LVVD den sinusoidalen Druck wider und zeigt eine exzellente Korrelation mit dem portalvenösen Druck in Abwesenheit einer prä-sinusoidalen Widerstandserhöhung [119]. Der FLVD wird als interne Referenz verwendet, um Variationen der abdominellen Druckverhältnisse (z. B. ausgelöst durch Aszites) zu eliminieren. Dagegen ist die Verwendung des rechten Vorhofdrucks (oder der Vena cava superior) zur Bestimmung des portosystemischen Druckgradienten obsolet, da dieser zum Beispiel Veränderungen der venösen Compliance und des Kollateralblutflusses schlecht widerspiegelt [113, 129].

Prädiktoren

Die Kenntnis über die Höhe des LVDG als prädiktiver Faktor ist zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung portalhypertensiver Komplikationen von großer Bedeutung. Langzeitstudien belegen, dass beispielsweise Varizenblutungen bei einem LVDG <12 mmHg äußerst selten auftreten. Zudem erbringt eine effiziente Senkung des LVDG um $\geq 20\%$ vom Ausgangswert einen hochgradigen Schutz vor einer Rezidiv-Varizenblutung. Die Senkung des LVDG um >10% des Basalwerts definiert zudem am besten die Effektivität der Primärprophylaxe einer Varizenblutung [2]. Des Weiteren sind Varizenblutungen bei einem LVDG >20 mmHg mit vermehrten Komplikationen, vermindertem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie und einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet [9, 10].

Die Reduktion der portalen Hypertension stellt zudem einen entscheidenden Faktor zur Prognoseverbesserung von Patienten mit Leberzirrhose und ihren Komplikationen dar. Daher kann jeder pharmakologisch-therapeutische Ansatz zur Pfortaderdrucksenkung dazu beitragen, das Auftreten von Komplikationen der portalen Hypertension zu verhindern und somit die Mortalität zu senken.

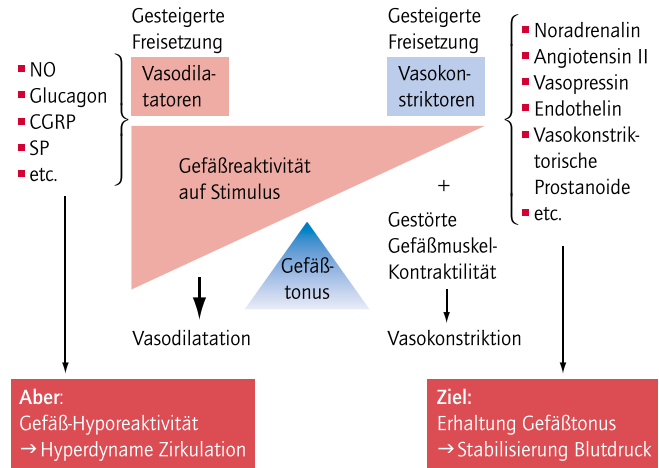


Abb. 1. Pathophysiologie der splanchnischen Vasodilatation bei Leberzirrhose/portaler Hypertension

CGRP: Calcitonin-Gen-related Peptide; NO: Stickstoffmonoxid; SP: Substanz P

Arzneimittel zur Senkung der splanchnischen Durchblutung

Die pathologische arterielle Gefäßweitstellung in der Splanchnikuszirkulation wird durch eine verminderte vasculäre Reaktivität gegenüber endogenen Vasokonstriktoren, durch eine gesteigerte endotheliale Produktion lokaler (z. B. Stickstoffmonoxid, NO) und zirkulierender hormonaler Vasodilatoren (z. B. Glucagon) sowie durch die Abnahme der myogenen Kontraktilität der Splanchnikusarterien vermittelt [6] (Abb. 1).

Nichtselektive Betablocker (NSBB) – Propranolol, Nadolol, Timolol

Eines der ersten und bis heute verwendeten Prinzipien zur Senkung des portalen Drucks ist die nichtselektive Beta-Rezeptor-Blockade. Diese reduziert den Pfortaderdruck über eine Verminderung des portal-venösen Zuflusses über

- Blockade kardialer Beta₁-Rezeptoren und konsekutive Abnahme des Herzzeitvolumens
- splanchnische Vasokonstriktion via Hemmung der vasodilatativ wirkenden Beta₂-Rezeptoren und damit dominant alpha-adrenerger Wirkung endogener Catecholamine

Es ist die Kombination aus beiden Wirkungen, die dafür verantwortlich ist, dass NSBB der reinen kardioselektiven Beta₁-Blockade in Hinblick auf die Senkung des Portaldrucks deutlich überlegen sind.

In der bereits 1982 durchgeführten Studie von Hillon und Kollegen zeigte Propranolol verglichen mit dem kardioselektiven Betablocker Atenolol eine um 50% größere Reduktion des LVDG bei identischer Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) in beiden Gruppen. Dieser Vergleich demonstriert eindrücklich die Wichtigkeit des splanchnischen Beta₂-Effekts hinsichtlich der portalhypotensiven Wirkung [36]. Der Einsatz kardioselektiver Betablocker bei portaler Hypertonie ist daher obsolet.

Wirkung

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unter Therapie mit Propranolol eine 30%ige Abnahme des Blutflusses in

den Umgehungskreisläufen des V.-azygos-Systems vermittelt wird. Hierbei scheint es sich um einen intrinsischen Effekt des Betablockers zu handeln und nicht um eine alpha-adrenerg vermittelte Reaktion [18]. Ebenfalls konnte nach intravenöser Applikation von 10 mg Propranolol eine etwa 13%ige Reduktion der Leberarteriendurchblutung beobachtet werden [19]. In Studien wurde zudem die Reduktion der Varizengefäßspannung sowie des Varizendrucks, vermittelt durch die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit im Splanchnikusgebiet, direkt verifiziert [20]. Messungen des portalen Blutflusses mittels Dopplersonographie zeigten nach oraler Applikation von Propranolol eine 20- bis 40%ige Reduktion der portalen Flussgeschwindigkeit ohne Veränderungen der Gefäßdurchmesser [21]. Schließlich ließ sich der benefiziäre Effekt der NSBB auf die gastrale Durchblutung sowohl im Tierexperiment als auch an Patienten mit portal-hypertensiver Gastropathie nachweisen. Die im Rahmen der portalen Hypertension erhöhte mukosale Gewebdurchblutung konnte nach Langzeitbehandlung mit Propranolol signifikant reduziert werden [23, 24].

Wirksamkeit

Der Nutzen der NSBB zur Blutungsprävention sowie zur Verhinderung einer erneuten Blutung wurde in den letzten 25 Jahren in einer Vielzahl prospektiver klinischer Studien demonstriert. Metaanalysen hierzu [11–14] zeigten weitgehend eine Homogenität der Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Primär- als auch der Rezidivblutungsprophylaxe. Demnach konnte bei 30% bis 40% der Patienten unter einer Langzeittherapie mit NSBB eine Portaldrucksenkung um $\geq 20\%$ des Ursprungswerts oder auf ≤ 12 mmHg erreicht werden [15].

Response

Das hämodynamische Ansprechen auf die NSBB ist jedoch heterogen. Die Zahl der Non-Responder variiert zwischen 30% und 60%. Daher wäre es wünschenswert, ein Ansprechen auf NSBB vorhersagen zu können. Hierbei könnte die durch eine einzelne i.v. applizierte Propranolol-Gabe (0,15 mg/kg) auslösbarer Senkung des LVDG wertvoll sein [4]. Dies bedarf jedoch weiterführender prospektiver klinischer Studien. Einfluss auf die Effektivität einer NSBB-Therapie bei portaler Hypertonie nehmen die NSBB-Dosis sowie die Ausprägung der porto-systemischen Kollateralen. Keine wesentliche Rolle für das klinische Ansprechen scheinen dagegen das Child-Stadium, die Beta₂-Rezeptor-Affinität, -Dichte und/oder -Nukleotid-Polymorphismen zu spielen [10, 15, 27, 108].

Therapie

Propranolol wird üblicherweise zweimal täglich oral verabreicht und schrittweise bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert. Hierbei wird orientierend eine Reduktion der Ruheherzfrequenz um etwa 20 bis 25% angestrebt, die jedoch nicht mit dem Abfall des Pfortaderdrucks korreliert. Für eine suffiziente Reduktion des LVDG muss oft eine ausreichend hohe Propranolol-Dosierung erreicht werden. Der kardiale Effekt des nichtselektiven Betablockers äußert sich dagegen bereits unter niedriger Dosierung in einer Abnahme der Herzfrequenz sowie des Herzzeitvolumens.

Diese NSBB-vermittelte Limitierung der kardialen Reserveleistung ist vermutlich auch der Grund für die berichtete vermehrte Auslösung eines Post-Parazentese-Syndroms in Anwesenheit von NSBB bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites [5]. Bekanntermaßen führt eine großvolumige Parazentese kompensatorisch zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens bei gleichbleibendem arteriellem Blutdruck. NSBB verhindern dagegen die reflektorische Steigerung der Herzfrequenz und assoziieren mit einem deutlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks nach Parazentese. Derselbe Mechanismus wird auch als ein wesentlicher Faktor für die beobachtete deutlich schlechtere Prognose von Patienten mit therapierefraktärem Aszites, die mittels NSBB behandelt wurden, verantwortlich gemacht [5, 109].

Ferner limitiert die relativ hohe Anzahl an Kontraindikationen (über 15% der Patienten) und die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (ca. 15 bis 20% der Patienten) nicht selten die Anwendung von NSBB bei Patienten mit portaler Hypertension. Als Kontraindikationen sind hierbei die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, Bradykardie (Hf < 50 Schlägen/min) oder arterielle Hypotonie (RR_{syst} < 85 mmHg) zu nennen. Herzrhythmusstörungen, AV-Blockaden, Abnahme der Insulinsekretion und der Glykogenolyse oder Maskierung von Hypoglykämiesymptomen sowie die Impotenz sind mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) [14].

Nadolol und Timolol

Andere NSBB sind, wie Nadolol [25], in Deutschland zur Therapie der portalen Hypertonie nicht verfügbar oder weisen, wie Timolol, ähnliche hämodynamische Effekte wie Propranolol auf, sind aber in ihrer Wirkung dem Propranolol vermutlich auch nicht überlegen. Alle drei NSBB (Nadolol, Timolol und Propranolol) wurden bis dato nicht direkt miteinander verglichen.

Vasoaktive Agonisten des V_{1a}-Rezeptors

Vasopressin

Dieses Peptidhormon wird im Hypothalamus produziert. Vasopressin (antidiuretische Hormon, ADH) ist unter anderem für die Regulation des Wasserhaushalts via renale ADH-Rezeptoren und Regulation der Wasserrückresorption in den Sammelrohren bekannt. Die vasokonstriktorischen Effekte von Vasopressin machte man sich bereits vor mehr als 30 Jahren zu Nutze, indem es erstmals zur Therapie der akuten Varizenblutung eingesetzt wurde [120–123]. Aufgrund eines ausgeprägten UAW-Profiles (Myokard-, Mesenterialischämie oder zerebrovaskuläre Ereignisse) [14], das überwiegend durch die systemische Vasokonstriktion und den dadurch bedingten Anstieg des peripheren Widerstands sowie Abnahme des HZV verursacht wird, ist eine Monotherapie mit Vasopressin nicht mehr Gegenstand eines modernen Managements von Komplikationen der portalen Hypertension.

Terlipressin

Bei diesem Arzneistoff handelt sich um ein synthetisch hergestelltes und langwirksames ADH-Analogon (Tri-glycyl-lysin-vasopressin). In vivo wird Terlipressin aus einer inak-

tiven Vorstufe unter Abspaltung von Glycylresten in ein vasoaktives Lysin-Vasopressin umgewandelt. Terlipressin wird überwiegend mittels Endopeptidasen eliminiert und nur zu 1 % renal ausgeschieden.

Wirkung. In Gegensatz zu Vasopressin verursacht Terlipressin eine prolongierte Reduktion des portal-venösen Drucks [40, 41]. Es wird neben der Therapie einer akuten Varizenblutung auch zur Behandlung des HRS eingesetzt. Die Wirkung von Terlipressin wird über drei bekannte Vasopressin-Rezeptor-Subtypen (V_{1a} , V_{1b} , V_2) vermittelt. Die Verteilung und Dichte der Vasopressin-Rezeptoren ist für den pharmakologischen, vornehmlich splanchnischen hämodynamischen Effekt ursächlich. Der vaskuläre V_1 -Rezeptor vermittelt eine Vasokonstriktion und ist dominant in der glatten Gefäßmuskelschicht der Splanchnikusarterien lokalisiert. Durch die verstärkte Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien, des Gastrointestinaltrakts oder des Uterus kann es zu Dyspnoe, Erhöhung der Darmmotilität oder zur Abnahme der Uterusperfusion kommen. Zudem kann der Einsatz von Terlipressin bei Patienten mit portaler Hypertonie und gastrointestinaler Blutung eine Hyponatriämie verursachen [124]. Prinzipiell weist Terlipressin aber gegenüber anderen V_1 -Vasopressin-Rezeptoragonisten, beispielsweise Ornipressin, ein an Häufigkeit und Schweregrad günstigeres Nebenwirkungsprofil auf.

Therapie und Wirksamkeit. Therapeutisch, im Rahmen einer Varizenblutung eingesetzt, wird Terlipressin bevorzugt intravenös (z. B. 2 mg/4 Stunden) verabreicht. Die Therapie wird hierbei bis zum Erreichen einer blutungsfreien Periode von 24 bis 48 Stunden beibehalten. Anschließend kann die Therapie in einer Dosis-reduzierten Form (z. B. 1 mg/4 Stunden) für die Gesamtdauer von fünf Tagen fortgeführt werden. Hierbei reduziert die intravenöse Gabe von 2 mg Terlipressin den LVDG um etwa $15 \pm 9\%$ [42, 94]. In frühen Studien, in denen Terlipressin mit Placebo-Präparaten bei akuter Varizenblutung verglichen wurde, konnte eine signifikante Senkung der Mortalität bestätigt werden [43, 44].

Metaanalysen hinsichtlich der Terlipressin-Anwendung zur Behandlung des HRS zeigen ebenfalls einheitlich eine deutliche Verbesserung der renalen Funktion und Rückbildung des HRS bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten [45, 110]. Daher empfiehlt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) bei HRS Typ I den Einsatz von Terlipressin (in Kombination mit Albumin), da dies das kurzfristige Überleben steigert. Dabei sollte Terlipressin in einer Dosis von 2 bis 4 mg/Tag begonnen und im Verlauf nach Bedarf gesteigert werden (maximale Dosis 8 bis 12 mg/Tag) und über mindestens drei Tage durchgeführt werden [125]. Der Therapieerfolg von Terlipressin, beispielsweise im Rahmen einer HRS-Typ-1-Behandlung, ist eng an die Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten geknüpft. Ein Therapieansprechen äußert sich in einem signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdrucks und in der Suppression der markant erhöhten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems. Zu den unabhängigen prädiktiven Faktoren eines Therapieansprechens zählen zum einen der basale Serumbilirubinwert und zum anderen ein Anstieg des

mittleren arteriellen Blutdrucks um wenigstens 5 mmHg am dritten Behandlungstag [106]. So sprachen alle Patienten mit einem initialen Serumbilirubinwert von < 10 mg/dl sowie einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks ≥ 5 mmHg innerhalb von drei Behandlungstagen auf eine Therapie mit Terlipressin, kombiniert mit Humanalbumin, an. Demgegenüber profitierten von dieser Therapie nur 9 % der Patienten mit einem Serumbilirubin ≥ 10 mg/dl und RR-Veränderungen < 5 mmHg [106].

Somatostatin und Somatostatin-Analoga

Somatostatin

Das aus 14 Aminosäuren bestehende endokrine Pankreashormon weist zahlreiche inhibitorische Funktionen auf, beispielsweise Hemmung des Somatotropins im Hypothalamus oder Hemmung sekretorischer Hormone im gastrointestinalen Trakt. Somatostatin wird nicht nur in den Delta-Zellen des Pankreas, sondern auch im Hypothalamus und im gastrointestinalen Trakt gebildet [46, 47, 101–104]. Die Halbwertszeit von Somatostatin ist bei gesunden Menschen äußerst kurz. Sie verlängert sich jedoch bei älteren Menschen und bei nieren- und lebererkrankten Patienten [48, 49]. Diese kurze Halbwertszeit erlaubt den therapeutischen Einsatz von Somatostatin lediglich als Dauerinfusion. Hierbei werden im Rahmen der Therapie einer akuten Varizenblutung initial 250 µg als Bolus und anschließend 250 µg/Stunde als Dauerinfusion mittels Perfusor verabreicht.

Wirkung. Die Wirkung von Somatostatin wird womöglich durch mehrere Mechanismen verursacht. Somatostatin hemmt die Wirkung gastrointestinaler Vasodilatoren, wie Glucagon, und potenziert den Effekt Proteinkinase-C-abhängiger Vasokonstriktoren, was in der Abnahme der splanchnischen Durchblutung mündet [54].

Sicherheit. Schwere UAW bei Anwendung von Somatostatin kommen kaum vor. Häufiger dagegen sind moderate Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen (25 %) oder Hyperglykämie (4 %). Selten berichten zudem die Patienten über Bauchkrämpfe, Diarrhö sowie tachy- oder bradykarde Herzrhythmusstörungen [55].

Wirksamkeit. Vier Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studien im Rahmen der Behandlung einer akuten Varizenblutung kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nur zwei dieser Studien zeigten einen deutlichen Vorteil für die Somatostatin-Behandlung [50, 53]. In den anderen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden [51, 52]. Drei randomisiert-kontrollierte Studien verglichen die Wirkung von Somatostatin und Terlipressin miteinander. Die beiden Pharmaka unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Blutungskontrolle, des frühen Blutungsrezidivs, des Bedarfs an Blutprodukten, der Mortalität und der UAW [126–128].

Octreotid

Die Notwendigkeit der therapeutischen Dauerinfusion von Somatostatin ebnete den Weg für die Herstellung von länger wirksamen Somatostatinanaloga. Einige Hundert wurden hergestellt, aber nur das cyclische Octapeptid Octreotid wird bei Pfortaderhochdruck therapeutisch eingesetzt.

Tab. 1. Effekt untersuchter, klinisch relevanter Arzneistoffe auf den Lebervenenendruckgradient (LVVG)

Pharmakon	Applikationsform/Dosis	Akute/Chronische Studie (Gabe)	LVVG-Senkung in % vom Ausgangswert min. – max. bzw. Auswahl	Referenz (Beispiel)
Propranolol	p.o. 40–320 mg (mittlere Dosis 80 mg/d) bzw. p.o. 90 mg/d	Chronisch	13–29 % 24 %	[111, 112]
Propranolol	i.v. 0,15 mg/kg KG	Akut	10–20 %	[4]
Nadolol	p.o. 80 mg	Akut	17 %	[7]
Nadolol	p.o. 72 mg (nach Reduktion der Hf errechnete mittlere Dosis)	Chronisch	14 %	[7]
Timolol	p.o. 10 mg	Akut	12 ± 8 %	[114]
Atenolol	p.o. 100 mg	Akut	16 %	[36]
Carvedilol	p.o. 25 mg (2 Stunden)	Akut	20,4 ± 2 %	[35]
Vasopressin	i.v. 1 U Bolus	Akut	16 ± 11 %	[39]
Terlipressin	i.v. 2 mg Bolus	Akut	15 ± 9 %	[42]
Somatostatin	i.v. 250 µg Bolus und 250 µg/h	Akut	10 ± 6 %	[42]
Octreotid	i.v. 100 µg Bolus	Akut	44,5 ± 17,8 %	[105]
Glyceroltrinitrat	s.l. 0,4–0,6 mg	Akut	14 ± 16 %	[61]
ISMN	p.o. 2 × 40 mg	Chronisch	9 ± 5 %	[115]
Prazosin	p.o. 2 mg	Akut	25,7 %	[28]
Prazosin	p.o. 2 × 5 mg	Chronisch	19,1 %	[28]
Clonidin	i.v. 150 µg	Akut	19,7 %	[76]
Enalapril	i.v. 2,5 mg	Akut	18 %	[84]
Captopril	p.o. 25 mg/d	Chronisch	3 ± 9,3 %	[116]
Irbesartan	p.o. 150 mg/d	Nach 7 Tagen	12,2 ± 6,6 %	[88]
Losartan	p.o. 6,25–50 mg/d	Chronisch	2 ± 12 %	[117]
Olmesartan	p.o. 10 mg	Chronisch	16,8 ± 22,0 %	[118]
Spironolacton	p.o. 100 mg/d	Chronisch	21,8 %	[89]
Prazosin + Propranolol	p.o. 1 mg – max. 10 mg/d p.o. 40 mg – nach Hf und RR	Chronisch	24,2 ± 11 %	[74]
Propranolol + ISMN	p.o. 40 mg – nach Hf und RR p.o. 20–80 mg/d	Chronisch	16,1 ± 11 %	[74]
Propranolol + ISMN	i.v. 0,1 mg/kg KG + p.o. 20 mg ISMN	Akut	19,8 ± 5,2 % 27 %	[69]
Propranolol + Spironolacton	p.o. 2 × 40 mg (ggf. Dosisanpassung nach Hf und RR) + 100 mg	Nach 8 Tagen	26,94 %	[92]
Simvastatin	p.o. 20–40 mg	Chronisch	8,3 %	[96]

Dargestellt sind aktuell getestete und teilweise bereits zur Therapie der portalen Hypertension eingesetzte Arzneistoffe mit der prozentual erzielten Reduktion des LVVG. Die zitierten Originalarbeiten sind exemplarisch gewählt und es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Hf: Herzfrequenz; ISMN: Isosorbid-5-mononitrat; RR: Blutdruck

Octreotid inhibiert die Freisetzung von Glucagon und Insulin und ist dabei 1,3-mal potenter als Somatostatin. Hypersekretorische Rebound-Phänomene treten im Gegenteil zur Somatostatin-Therapie nicht auf.

Unterschiede zu Somatostatin bestehen für Octreotid auch in der Bindungsaffinität zu den einzelnen Somatostatin-Rezeptoren.

Therapie. Eine exakte Dosierung zur Therapie einer akuten Varizenblutung wurde bis dato nicht festgelegt. Für gewöhnlich wird initial ein Bolus mit 50 µg verabreicht mit nachfolgender Dauerinfusion von 25 bis 50 µg/Stunde.

Sicherheit. Das UAW-Profil im Rahmen der Octreotid-Behandlung gestaltet sich ähnlich dem für Somatostatin. Zu

den häufigsten UAW gehören Übelkeit, Bauchkrämpfe, Malabsorption von Fett und Flatulenz. Diese treten unmittelbar nach Therapiebeginn auf und sind abhängig von der Dosis des verabreichten Pharmakons. Nach Beendigung der Therapie kommt es innerhalb von 10 bis 14 Tagen in der Regel zur spontanen Rückbildung der unerwünschten Symptomatik [56].

Therapie. Eine Monotherapie der akuten Varizenblutung mittels Octreotid wird kontrovers bewertet. Verglichen mit Placebo, in einer einzigen bis dato durchgeführten Studie, konnte kein vorteilhafter Effekt der Substanz hinsichtlich einer Blutungskontrolle dokumentiert werden. Octreotid als Bolusgabe ist zwar befähigt, eine rasche und signifikante Senkung des Portaldrucks herbeizuführen, vermag jedoch diesen Effekt bei kumulativer Gabe nicht beizubehalten. Repetitive Bolusgaben führen zur Tachyphylaxie und zum Wirkungsverlust [57]. Die Therapieempfehlung stützt sich auf eine Studie zum Einsatz des Somatostatin-Analogons Vapreotid bei akuter Varizenblutung, in der gezeigt werden konnte, dass die Kombination aus Vapreotid und endoskopischer

Behandlung einer alleinigen endoskopischen Therapie hinsichtlich der Blutungskontrolle überlegen ist [58]. Allerdings gilt es festzuhalten, dass die kürzlich randomisiert durchgeführte Untersuchung zur Effektivität des Octreotid-Depotpräparats (Sandostatin® LAR®) im Langzeiteinsatz keinerlei Wirkung auf den LVVG nachweisen konnte [100]. Daher kommt unserer Meinung nach dem Einsatz von Octreotid zur pharmakologischen Senkung des Portaldrucks zumindest als Monotherapie kein Stellenwert zu.

Zur Therapie des HRS wurde Octreotid in Kombination mit Albumin und Midodrin, einem Alpha-Adrenorezeptor-Agonisten, getestet. Nach 14- bis 20-tägiger Behandlungsdauer

kam es zu einer signifikanten Verbesserung der renalen Funktion [59, 107]. Auch wenn direkte Vergleichsstudien zu Terlipressin fehlen, sind die Wirksamkeit und die Rate des Therapieansprechens durch Einsatz von Octreotid beim HRS als vergleichsweise suboptimal zu bezeichnen.

Zusammenfassung

Nichtselektive Betablocker stellen das pharmakologische Mittel der ersten Wahl zur dauerhaften Portaldrucksenkung mit Ziel einer Primär- und Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung dar und sollten unabhängig vom Präparat in der klinisch maximal verträglichen Dosis verabreicht werden, um den Therapieeffekt zu optimieren. Im Rahmen einer akuten Varizenblutung oder eines hepatorenalen Syndroms (Typ I) mit Notwendigkeit einer stationären Behandlung zeichnet sich unserer Meinung nach Terlipressin durch eine bessere Datenlage, vermutlich länger anhaltende Wirksamkeit und Effektivität gegenüber den Somatostatin-Derivaten aus und sollte daher zum Einsatz kommen (siehe auch Tab. 1 und Tab. 2).

Arzneimittel zur Senkung des intrahepatischen Gefäßwiderstands

Der erhöhte intrahepatische Gefäßwiderstand wird im Wesentlichen durch ein Ungleichgewicht vasokonstriktiver und vasodilatativer Effekte vermittelt (Abb. 2). Dieses ist gekennzeichnet durch eine verminderte lokale Freisetzung vasodilatierender Substanzen (z. B. Stickstoffmonoxid, NO) und vermehrte intrahepatische Bildung vasokonstriktiver

Mediatoren sowie eine gesteigerte intrahepatische Rezeptorexpression (z. B. Endothelin, Angiotensin II) und damit auch durch die Wirkung dieser Vasokonstriktoren [3, 93, 99]. Das Wissen über diese Pathophysiologie ebnete den Weg für alternative pharmakologische Lösungsversuche zur Senkung der portalen Hypertension via Reduzierung des intrahepatischen Gefäßwiderstands. Dabei haben viele der experimentell erhobenen Befunde leider noch keine adäquate Übersetzung in klinische Studien gefunden.

Das Problem einer jeden pharmakologischen Therapie mit Ziel der intrahepatischen Herabsetzung des Gefäßwiderstands ist es, das Arzneimittel ausreichend und *idealerweise* selektiv lokal intrahepatisch anzubieten und zur Wirkung zu bringen. Dies wird durch die mit zunehmender Zirrhose gestörte Mikrozirkulation sowie ein mit dem Schweregrad der portalen Hypertension zunehmendes porto-systemisches Shunting erschwert. Ferner kann im Falle einer systemischen Wirkung eines vasodilatativ wirkenden Arzneimittels (z. B. via Shunting) die periphere arterielle Vasodilatation verstärkt und damit die hämodynamische Dysregulation des Patienten fatal verschlechtert werden.

Erhöhung der intrahepatischen Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion

Vasodilatoren (Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbid-5-mononitrat (ISMN))

Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt eine intrahepatische Endotheldysfunktion vor. Diese führt zu einer gestörten durchflussbedingten Vasorelaxation [159]. Die insuffiziente endotheliale NO-Produktion ist in einer zirrhotischen

Leber einer der wesentlichen pathogenetischen Faktoren für die Erhöhung des intrahepatischen Gefäßtonus [160, 161]. Die Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit wird hierbei zum einen durch die verminderte Expression und/oder posttranslationale Regulation der endothelialen NO-Synthase (eNOS) verursacht [160, 163, 164]. Folge ist zum Beispiel, dass die postprandiale Blutvolumenzunahme in der splanchnischen Zirkulation von einer zirrhotischen Leber nicht mehr optimal bewältigt werden kann, was mit einem zusätzlichen Anstieg des Pfortaderdrucks einhergeht [162].

Nitrovasodilatoren vermindern den portalen Druck daher vornehmlich über eine Senkung des intrahepatischen wie auch des porto-kollateralen Gefäßwiderstands (in geringerem Maße sowie dosisabhängig über eine reflektorische splanchnische Vasokonstriktion). Sowohl das kurzwirksame Glyceroltrinitrat als auch das langwirksame ISMN und ISDN verursachen eine Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur via NO-Produktion. Die sublinguale Applikation von Glyceroltrinitrat bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertonie vermindert den LVDG innerhalb von Minuten [61].

Tab. 2. Aktuelle Arzneistoffe zur pharmakologischen Therapie der portalen Hypertension

Pharmakon	Applikationsform/Dosis	Anwendungsgebiet
Propranolol	p. o. Beginn mit 2 × 20 mg/d, Dosissteigerung bis Herzfrequenz von 55 Schlägen/min. bzw. max. tolerable Dosis erreicht wurde	Primäre/Sekundäre Varizenblutungsprophylaxe
Nadolol	p. o. Beginn mit 1 × 40 mg/d, Dosissteigerung bis Herzfrequenz von 55 Schlägen/min. bzw. max. tolerable Dosis erreicht wurde	Primäre/Sekundäre Varizenblutungsprophylaxe
ISMN (in Kombination mit NSBB)	p. o. Beginn 1 ×/d 10 mg (abends), Dosissteigerung bis max. 2 × 20 mg oder RR syst. min. 95 mm Hg	Sekundäre Varizenblutungsprophylaxe
Terlipressin	i. v. Bolus von 0,5 mg, bei HRS-I dann Dosissteigerung nach Bedarf auf max. 2 mg/4–6 h	Akute Varizenblutung, HRS-I
Somatostatin	i. v. 250 µg Bolus, anschließend 250 µg/h als Dauerinfusion	Akute Varizenblutung
Octreotid	i. v. 50 µg Bolus, anschließend 50 µg/h als Dauerinfusion	Akute Varizenblutung

Dargestellt sind aktuell verwendete Arzneistoffe zur Behandlung verschiedener Komplikationen der portalen Hypertension in der laut Studienlage empfohlenen Dosierung und unter Angabe der jeweiligen Indikation.

HRS: hepatorenales Syndrom; ISMN: Isosorbid-5-mononitrat; RR: Blutdruck

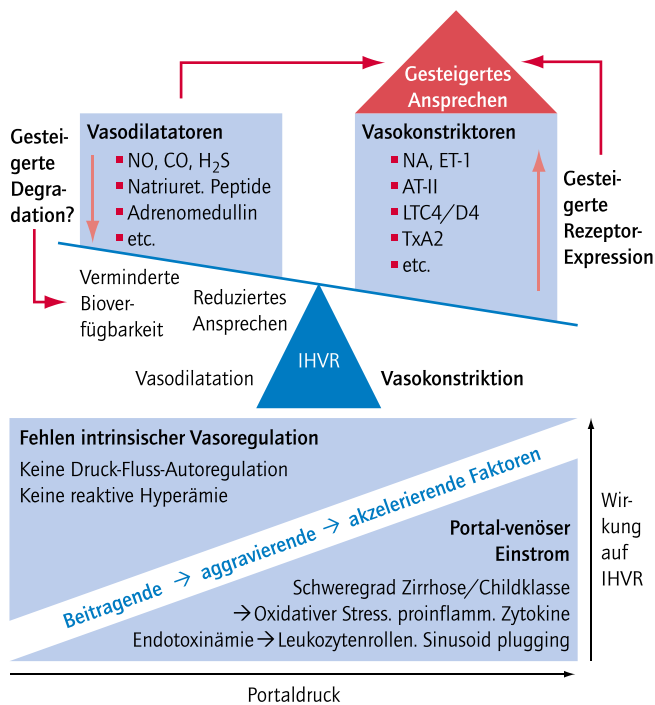


Abb. 2. Pathophysiologie der dynamischen Komponente des erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstands (IHVR) bei Leberzirrhose (unter Einbeziehung tierexperimenteller Arbeiten).

AT: Angiotensin; CO: Kohlenstoffmonoxid; ET: Endothelin; H₂S: Schwefelwasserstoff; LT: Leukotrien; NA: Noradrenalin; NO: Stickstoffmonoxid; Tx: Thromboxan

Aufgrund des minimalen First-Pass-Metabolismus war das langwirkende ISMN Mittel der Wahl im experimentellen Einsatz bei portaler Hypertonie und ist daher von allen Nitraten das in klinischen Studien am häufigsten untersuchte Präparat. Die genannten Effekte resultierten auch in einer entsprechenden Varizendrucksenkung [62]. Das Ausmaß der Reduktion des LVDG variiert jedoch deutlich von Studie zur Studie, was vermutlich auf Unterschiede im untersuchten Patientengut zurückzuführen ist.

In der Primärprävention einer Varizenblutung fand sich für ISMN verglichen mit Nadolol oder Propranolol zwar ein signifikant günstigeres UAW-Profil, jedoch zeigte sich eine schlechtere präventive Effektivität [63, 64]. Eine hohe Dosis von ISMN verstärkt zudem bei Zirrhosepatienten die Gewebshypoxie und kann zum systemischen Laktatanstieg führen [67]. Des Weiteren ist eine exakte Dosierung von ISMN bei Patienten mit Leberzirrhose schwierig, da das Präparat hepatisch eliminiert wird. So führte eine prophylaktische ISMN-Monotherapie bei Zirrhosepatienten im Alter über 50 Jahre zu einer gesteigerten Langzeitmortalität im Vergleich zu einer Therapie mit Propranolol [63]. Daher sollte ISMN in der Primärprophylaxe der Varizenblutung nicht als Monotherapie eingesetzt werden.

Eine pharmakologische Kombinationstherapie hat zum Ziel, durch Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus einen additiven oder gar synergistischen Effekt hinsichtlich der Senkung des portalen Drucks zu erzielen. So fanden Garcia-Pagan et al. bereits 1991, dass durch die kombinierte Gabe von Propranolol und ISMN eine signifikant stärkere Senkung des LVDG als durch die alleinige Gabe von Propranolol erreicht werden konnte [71, 78].

Dabei lässt sich durch Zugabe von ISMN auch bei primärem Nicht-Ansprechen einer Beta-Blockade der portale Druck signifikant senken [70]. Seither haben mehrere Untersuchungen zum Einsatz von NSBB und Nitrovasodilatoren bestätigt, dass hierdurch der portale Druck häufiger und stärker gesenkt wird als durch eine NSBB-Monotherapie, was mit einer entsprechenden zusätzlichen Abnahme der Inzidenz einer Rezidiv-Varizenblutung verbunden ist [68]. Allerdings muss betont werden, dass dieser Vorteil insbesondere deutlich bei Patienten der Child-Klasse A und weitaus weniger bei fortgeschrittenen Zirrhosestadien zu beobachten ist.

Zwischenfazit

Diese Daten unterstreichen die entscheidende Bedeutung der Selektion von Patienten hinsichtlich der Gabe von organischen Nitraten. So sollten Nitrate bevorzugt in frühen Stadien der Leberzirrhose eingesetzt werden, wenn keine oder nur wenige Kollateralen entwickelt sind und die hepatische Mikrozirkulation Hauptziel der Arzneimittelwirkung ist, während bei fortgeschrittener Leberzirrhose – insbesondere unter dem Aspekt des möglichen UAW-Profiles – Zurückhaltung angeraten ist. Daher weist die aktuelle Baveno-V-Leitlinie zwar klar auf den vermutlich verbesserten portal-hypotensiven Effekt einer kombinierten Betablocker-plus-Nitrat-Therapie hin, empfiehlt diese zur Rezidivblutungsprophylaxe jedoch zurückhaltend für beispielsweise Patienten mit ablehnender Haltung gegenüber der Durchführung einer Varizenbandligatur [94].

Simvastatin/Atorvastatin

Bei *Simvastatin* handelt es sich um einen HMG-CoA-Reductasehemmer (Cholesterolsyntheseenzymhemmer, CSE-Hemmer), der zur Reduktion der LDL-Serumspiegel eingesetzt wird. In weiteren experimentellen und humanen Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass CSE-Hemmer befähigt sind, den intrahepatischen Gefäßwiderstand zu verringern und damit den Blutfluss einer zirrhotisch umgebauten Leber signifikant zu verbessern [95, 97]. Diese Effekte werden vermutlich im Wesentlichen durch die Hochregulierung der eNOS-Aktivität und dem daraus resultierenden Anstieg der lokalen NO-Produktion vermittelt [95].

Atorvastatin vermag zudem den in zirrhotischer Leber hochregulierten RhoA/Rho-Kinase-Signalweg zugunsten der NO/Proteinkinase-G-Enzymkaskade zu reduzieren [95].

Die daraus resultierende und experimentell dargestellte lokale und selektive Gefäßerweiterung intrahepatischer Widerstandsgefäße macht CSE-Hemmer vermutlich zu dominant hepatisch wirkenden Vasodilatoren [95–97]. In einer 2009 erschienenen Studie von Abraldes et al. erzielte eine 1-monatige Therapie mit Simvastatin (p.o. initial 20 mg/Tag und Steigerung auf 40 mg/Tag ab Tag 15) eine LVDG-Senkung von $8,3\% \pm 12,2\%$ [96]. In Kombination mit NSBB konnte eine noch stärkere Reduktion erreicht werden (–11%).

Kopfschmerzen, Myalgien, abdominale Beschwerden sowie Obstipation und Übelkeit gehören zu den häufig beschriebenen UAW der CSE-Hemmer. Die Rhabdomyolyse mit Creatinkinase-Anstieg und Verschlechterung der renalen Retention ist mit einer Inzidenz von weniger als 0,5% zwar

eine seltene und dosisabhängige, jedoch gravierende UAW des Arzneistoffs [98]. Kontraindiziert ist die Simvastatin-Gabe bei Schwangeren und stillenden Frauen [98].

Zwischenfazit

Ehe ein Einsatz von CSE-Hemmern bei Leberzirrhose routinemäßig zu empfehlen ist, müssen weitere prospektive, klinische und vor allem Langzeitstudien den Benefit dieser Substanzgruppe insbesondere im Hinblick auf klinische Endpunkte und Mortalität untersuchen.

Adrenerge Antagonisten

Prazosin

Das Chinazolin-Derivat ist ein oraler, potenter, postsynaptischer und selektiver α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist. Prazosin wird zur Therapie der arteriellen Hypertension sowie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Bioverfügbarkeit der Substanz liegt bei 60% und wird durch den First-Pass-Metabolismus und durch das Alter des Patienten beeinflusst. Es wird überwiegend – zu 90% mittels Dealkylierung – hepatisch eliminiert [72]. Die Wirkung bei Leberzirrhose und portaler Hypertension ist mit einem Anstieg des hepatischen Blutflusses vergesellschaftet, was eine Abnahme des vaskulären Widerstands der zirrhotischen Leber widerspiegelt. Die orale Gabe von 2 mg Prazosin verursachte in Studien bereits nach einer Stunde eine LVDG-Senkung von $25,7 \pm 4,3\%$ [28]. Die chronische Applikation von 2-mal 5 mg Prazosin pro Tag über drei Monate konnte den LVDG um $19,1 \pm 2,4\%$ reduzieren und stellt damit in der Monotherapie einen der potentesten pharmakologischen Ansätze dar [28].

Allerdings kommt es bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten unter dauerhafter Gabe von Prazosin zu einer verstärkten Abnahme des arteriellen Blutdrucks mit konsekutiver Zunahme der Plasmanreninaktivität, Natriumretention und damit Dekompensation mit Auftreten von Aszites und Knöchelödemen [73].

Auch eine zusätzliche Gabe von Propranolol erbrachte keine wesentliche Reduktion der Häufigkeit und/oder des Schweregrads dieser UAW [74].

Zwischenfazit

Die beobachteten UAW limitieren den Einsatz der Substanz bei portaler Hypertonie und Prazosin findet daher in der aktuellen Baveno-V-Leitlinie keine Berücksichtigung. Vermutlich dürfte jedoch eine initial niedrig dosierte Prazosin-Gabe sequenziell nach Etablierung einer NSBB-Therapie mit gegebenenfalls im Verlauf angepasster Dosissteigerung (vergleichbar den Empfehlungen in der Therapie der Herzinsuffizienz) zu einer wesentlich besseren Verträglichkeit auch bei Zirrhosepatienten führen, wurde jedoch bisher nicht hinreichend untersucht.

Carvedilol

Der Arzneistoff ist ein potenter NSBB mit zusätzlicher milder anti- α_1 -adrenerger Wirkung [26], der den durch sympathische Überstimulation erhöhten hepatisch-vaskulären Widerstand einer zirrhotisch umgebauten Leber sen-

ken kann. Diese Wirkkomponente führt zu einer Zunahme der Leberperfusion und trägt zur Verminderung des Pfortaderdrucks bei [28]. Daher lässt sich mit Carvedilol eine stärkere Reduktion des Portaldrucks erzielen als durch eine Propranolol-Therapie [27, 34, 35].

Carvedilol wird rasch resorbiert und erreicht seine Spitzenplasmaspiegel ein bis zwei Stunden nach oraler Applikation. Arzneistoffe, welche die Cytochrom-P450-2D6-Aktivität inhibieren (z.B. Fluoxetin oder Propafenon), erhöhen die Serumkonzentration von Carvedilol. Sowohl Patienten, die älter sind als 65 Jahre, als auch Patienten mit chronischer Lebererkrankung weisen eine verzögerte renale Clearance bezüglich des Arzneistoffs auf [35]. In diesem Fall und vermutlich generell empfiehlt sich, Carvedilol anfänglich niedrig zu dosieren (6,25 mg/Tag). Im weiteren Verlauf wird es schrittweise erhöht. Die maximale Dosis beträgt 25 mg/Tag. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 85 kg beträgt die Maximaldosis an Carvedilol 50 mg/Tag [35]. Die Dosisanpassung sollte langsam, in 1- bis 2-wöchigen Abständen erfolgen. Bei systolischen Blutdruckwerten von < 90 mm Hg oder bei einer Herzfrequenz von < 50 bpm darf die Carvedilol-Dosis nicht mehr gesteigert werden. Die Einnahme des Arzneistoffs in Verbindung mit Mahlzeiten verlangsamt die Absorption und reduziert das Auftreten von UAW [35].

In einigen hämodynamischen Studien konnte bei Patienten mit Leberzirrhose und endoskopisch gesicherten Ösophagusvarizen beobachtet werden, dass Carvedilol dosisabhängig zu einer Reduktion des LVDG um 16% bis 43% führt [27, 29–35, 130]. Verglichen mit Propranolol zeigte sich nach Einnahme von Carvedilol eine signifikant größere Reduktion des LVDG und damit erhöhte Anzahl von Therapie-Respondern (58% vs. 28%) [27, 35]. Schließlich fand eine randomisiert-kontrollierte Studie von Tripathi et al. zur Primärprophylaxe einer Varizenblutung für Carvedilol (6,25–12,5 mg/Tag) eine niedrigere Blutungsrate im Vergleich zur endoskopischen Varizen-Bandligatur [130]. Diese Ergebnisse suggerieren eine pharmakologische Überlegenheit von Carvedilol gegenüber herkömmlichen NSBB. Zu beachten gilt jedoch, dass

- die Studie von Tripathi et al. in der Per-Protokoll-Auswertung keine signifikanten Ergebnisse erbrachte und auch für die sehr hohe Rate an Blutungsepisoden im Ligatur-Arm der Behandlung kritisiert wurde [131] und
- die ausgeprägten vasodilatativen Eigenschaften von Carvedilol eine arterielle Hypotension auslösen und die Natriumretention verstärken können, was insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose von großer Relevanz ist und vermieden werden sollte.

Zwischenfazit

Schließlich muss betont werden, dass der direkte randomisierte Vergleich von Carvedilol mit einem NSBB, zum Beispiel Propranolol, zur Effektivität in der Primärprophylaxe der Varizenblutung noch aussteht. Propranolol ist zudem kosteneffektiver und weitaus umfangreicher klinisch erprobt als Carvedilol. Daher müssen weitere adäquate prospektive klinische Studien den optimalen Einsatz (Dosierungsschema und Patientenselektion) von Carvedilol bei Zirrhosepatienten evaluieren. Bis dahin

könnte Carvedilol in zwei nachfolgenden klinischen Gegebenheiten zum Einsatz kommen: zum einen bei Patienten mit bereits gestellter Indikation zur Therapie der portalen Hypertension mit gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie; des Weiteren als eine Alternative bei fehlender Ansprechbarkeit und inadäquater LVDG-Reduktion unter Propranolol- oder Nadolol-Therapie.

Clonidin

Der Arzneistoff vermittelt einen anti-sympathikotonen Effekt über die agonistische Wirkung an prä- und postsynaptischen α_2 -Rezeptoren [75, 79, 80]. Die Bioverfügbarkeit der Substanz liegt bei 75%. Clonidin wird zu 70% renal und zu 30% hepato-biliär eliminiert. Während der systemischen Zirkulation verursacht Clonidin eine Senkung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks. Die Reduktion des LVDG wird durch die Abnahme des porto-hepatischen Widerstands und des splanchnischen Blutzuflusses verursacht [76, 77]. Intravenös appliziert (150 µg) verringert Clonidin nach 45 Minuten den LVDG um beinahe 20% [76]. Ferner steigert Clonidin die durch Aldosteron-Antagonisten induzierbare Natriurese und Diurese [132, 133]. Dabei ließ sich bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites dieser additive Effekt von Clonidin durch das Vorliegen eines günstigen α_2 -Adrenorezeptor-Polymorphismus (ADRA2C Del 322–325) und die Höhe der basalen Noradrenalin-Serumspiegel vorhersagen [66]. So war durch die zusätzliche Gabe von Clonidin bei immerhin 60% der Patienten mit initial therapierefraktärem Aszites nach drei Monaten ein therapeutisches Ansprechen (definiert als KG-Abnahme um wenigstens 20% und Zunahme des Urin-Natriumvolumens [UNaV] um mindestens 20%) nachweisbar [66]. Daher könnte Clonidin in Zukunft ein wertvoller Baustein in der Therapie solcher Patienten mit therapierefraktärem Aszites darstellen. Zu den häufigsten UAW gehören anticholinerge Symptome wie Mundtrockenheit und Obstipation. Des Weiteren wurde über Müdigkeit, depressive Verstimmung, Benommenheit und orthostatische Hypotonie berichtet. In Kombination mit Neuroleptika, Diuretika, Alkohol und Hypnotika kann die Wirkung von Clonidin verstärkt werden. Trizyklische Antidepressiva können die Wirkung von Clonidin verringern [79, 80].

Zwischenfazit

Bei letztendlich bewiesener und potenter portal hypotensiver Wirksamkeit von Clonidin bei Leberzirrhose kann es als Reservearzneistoff durchaus eine gute Option darstellen. Allerdings fehlen bis dato valide prospektive randomisierte klinische Studien, die einen Benefit in Hinblick auf die Verhinderung lebensbedrohlicher Komplikationen der Leberzirrhose und vor allem Mortalität belegen.

Blockade des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS)

Im Rahmen der portalen Hypertension ist das RAAS als Kompensationsmechanismus der splanchnischen und systemischen Zirkulation aktiviert. Die Plasma-Renin-Aktivität ist bei Patienten mit Leberzirrhose gesteigert und korreliert mit dem LVDG [81]. Bei nachweislich erhöhten Serumspie-

geln an Angiotensin II (AT-II) wird das Hormon als potenter Mediator beim Progress der portalen Hypertension angesehen [82]. Verstärkung Catecholamin-induzierter Vasokonstriktion im Portalsystem, profibrogene Wirkung auf die Myofibroblasten der Leber sowie renale Natrium- und Wasserretention, verursacht durch die induzierte Aldosteronsekretion, gehören zu den bekannten AT-II-Effekten [83]. Dies verleitet zur Annahme, dass durch Blockade des RAAS über AT-II-Rezeptorantagonisten oder über Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer) die portale Hypertension positiv beeinflusst werden könnte.

ACE-Inhibitoren

Die Wirksamkeit von Enalapril in Bezug auf die Modifikation des RAAS und somit die Senkung des Pfortaderdrucks wurde in zwei kleinen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien untersucht [84, 85]. Hierbei wurden 2,5 mg Enalaprilat, ein aktiver Metabolit von Enalapril, einmalig intravenös verabreicht [84]. Eine andere Studie von Svoboda et al. wählte eine dauerhafte (3-monatige) orale Applikation [85]. In beiden Studien konnte ein signifikanter portaldrucksenkender Effekt beobachtet werden, wobei die Ansprechbarkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Leberdysfunktion (Child C) äußerst gering ausfiel. Die geringe Anzahl an Patienten sowie die unterschiedlichen Studieneinschlusskriterien machen eine Generalisierung dieser Daten jedoch unmöglich. Ferner gilt zu bedenken, dass es im Rahmen einer langfristigen ACE-Inhibition zur Aktivierung alternativer enzymatischer Signalkaskaden kommt. Sowohl Trypsin als auch Cathepsin können Angiotensin I in Angiotensin II überführen. Des Weiteren ist ACE an der Degradierung von Bradykinin mitbeteiligt, dessen Akkumulation während der ACE-Inhibition die hyperdynamische Zirkulation verschlechtert.

Zwischenfazit

ACE-Hemmer sollten prinzipiell bei Zirrhosepatienten nur mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

In Hinblick auf spezifische AT-II-Rezeptorantagonisten hatten bereits 1981 Arroyo et al. über eine signifikante Senkung des LVDG nach intravenöser Injektion von Saralasin, einem kurzwirksamen AT-II-Rezeptorantagonisten, berichtet [86].

Äußerst aussichtsreiche Daten präsentierten 1999 Schneider et al. nach oraler, einwöchiger Gabe von 25 mg/Tag Losartan bei 45 Patienten mit Leberzirrhose mit schwerer (LVDG > 20 mm Hg) sowie mäßiger (LVDG < 20 mm Hg) portaler Hypertension. Die Autoren beschrieben mit beinahe 45% eine exzessive Senkung des LVDG ohne eine statistisch fassbare Veränderung der systemischen hämodynamischen Parameter und ohne schwerwiegende UAW [87]. Allerdings war die Studie weder randomisiert noch verblindet und schloss überwiegend Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ein.

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen jedoch eindeutig, dass höchstens 20 bis 30% des intrahepatischen Gefäßwiderstands pharmakologisch moduliert werden können [65]. Nachfolgende randomisierte, Placebo-kont-

rollierte Doppelblindstudien von Schepke et al. und Abal-des et al. konnten die außergewöhnlichen Ergebnisse von Schneider et al. nicht reproduzieren [88, 134]. Der Einsatz von Losartan (Initialdosis 6,25 mg/Tag und schrittweise Steigerung auf maximal 50 mg/Tag) erbrachte *keinen* und die Anwendung von Irbesartan (150 mg Tagesdosis) nur einen *mäßigen* portal hypotensiven Effekt ($-12,2 \pm 6,6\%$). Ferner kam es bei Patienten im fortgeschrittenen Child-Stadium oder mit hohem Plasmarenin ($\geq 900 \mu\text{U/ml}$) zu einer Verschlechterung der systemischen Hämodynamik und der Nierenfunktion, was auch mehrere Patienten zum Abbruch der Studie zwang [88].

Zwischenfazit

Schlussfolgernd muss vor dem Einsatz von Angiotensin-II-Rezeptorblockern bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose *nachdrücklich* gewarnt werden, da hierdurch mit zum Teil fatalen UAW zu rechnen ist. Dagegen zeigt eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse, dass bei Child-A-Patienten der Einsatz dieser Substanzklassen zu einer LVDG-Senkung führt, die in der Ausprägung mit der von NSBB vergleichbar ist und mit keinen schwerwiegenden UAW behaftet ist [135]. Dabei scheint eine Kombination mit NSBB keine zusätzliche Senkung des LVDG zu erzielen [136]. Zukünftige Studien müssen den Einsatz dieser Substanzen als Alternative zu NSBB und/oder in Kombination von NSBB hinsichtlich Effektivität in der Prophylaxe lebensbedrohlicher Komplikationen der portalen Hypertension evaluieren, um einen Einsatz in der klinischen Routine zu etablieren.

Antioxidanzien/Ascorbinsäure

Die intrahepatische endotheliale Dysfunktion und assoziierte verminderte NO-Bioverfügbarkeit in der Mikro-zirkulation einer zirrhotischen Leber wird zum Teil auch durch einen Mangel an eNOS-Substrat sowie das Fehlen an Kofaktoren, notwendig für eine optimale eNOS-Aktivität, verursacht [3, 165]. Eine beschleunigte NO-Degradation durch die Interaktion mit reaktiven Sauerstoffspezies (Reactive oxygen species, ROS) spielt hierbei eine zentrale Rolle [167]. Ein Überangebot an ROS sowie eine verminderte antioxidative Abwehr und damit einhergehender vermehrter, oxidativer Stress wurde bei Zirrhose mehrfach beschrieben [166, 168]. Ascorbinsäure (Vitamin C) ist als potentes Antioxidans bekannt. Ihre optimierende Wirkung auf die NO-abhängige Vasorelaxation wurde bei Erkrankungen mit endothelialer Dysfunktion wie bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterolemie und koronarer Herzerkrankung, vielfach nachgewiesen [140–142, 150–152]. Der hauptsächliche Effekt von Ascorbinsäure liegt in der Neutralisation der ROS und größtenteils des Superoxid-Anions. Die Effekte verhindern die Degradation von NO durch ROS und erhöhen dadurch die NO-Bioverfügbarkeit [138, 139]. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 37 Zirrhosepatienten wurde die Wirkung von 3 g Ascorbinsäure i.v. auf postprandiale Veränderungen des LVDG untersucht [137]. Ascorbinsäure verminderte signifikant den durch eine Standardmahlzeit bei Zirrhosepatienten zu beobachtenden Anstieg des LVDG ($4\% \pm 7\%$ vs. $18\% \pm 10\%$, $p < 0,01$). Dies war assoziiert mit einer signifikanten Abnahme der bei Zirrhosepati-

enten basal erhöhten Serumkonzentration an Malondialdehyd, das als Biomarker der Lipidperoxidation gilt.

Zwischenfazit

Diese Daten demonstrieren eindrucksvoll den möglichen portal-hypotensiven Effekt des Antioxidans und machen Ascorbinsäure zu einem potenziellen therapeutischen Agens in der Modulation der portalen Hypertension.

Zusammenfassung

Der Stellenwert einer pharmakologischen Modulation des intrahepatischen Gefäßwiderstands ist bei Zirrhosepatienten vielversprechend, jedoch nicht so gut etabliert wie der Einsatz von NSBB und Terlipressin. Dessen ungeachtet kann in der Varizenblutungsprophylaxe

- ISMN bei Zirrhosepatienten im frühen Stadium und/oder bei Ablehnung einer Ligaturbehandlung additiv zu NSBB einen Benefit erbringen und
- Carvedilol (d.h. anti- α_1 -adrenerge plus NSBB-Wirkung) unter engmaschigem Monitoring und langsamer Dosissteigerung bei ausgewählten Patienten als sehr aussichtsreich angesehen werden.

Bei nachgewiesener portal-hypotensiver Wirkung von Clonidin, CSE-Hemmern und Ascorbinsäure ergänzen diese Substanzen die pharmakologischen Therapiemöglichkeiten. Allerdings müssen hierzu jedoch prospektive Studien mit klinisch relevanten Endpunkten (vor allem auch zur Kombinationsbehandlung mit den anerkannten Erstlinientherapien) abgewartet werden (siehe auch Tab. 1 und Tab. 2).

Arzneimitteln mit anderen pharmakologischen Ansätzen

Modulation des Plasmavolumens: Diuretika

Die im Rahmen der portalen Hypertension entstehende Aktivierung des RAAS mit konsekutiver Rückresorption von Natrium und Retention von Wasser mündet in der Zunahme des Plasma- und Blutvolumens.

Die Annahme, Diuretika könnten über die Reduktion des Blutvolumens einen günstigen Einfluss auf die portale Hypertension ausüben, wurde in einigen Studien bereits seit den 60er-Jahren untersucht. In vergleichenden Studien konnte gezeigt werden, dass Spironolacton im Vergleich zu Furosemid einen stärkeren Effekt auf den LVDG ausübt.

In der 1991 erschienen Studie von Okumura konnte bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites, nach vierwöchiger Einnahme von Spironolacton, eine Abnahme des LVDG um mehr als $21,8 \pm 4,4\%$ beobachtet werden, während in der Furosemid-Gruppe keine portal-hämodynamischen Änderungen beobachtet wurden [89].

Die *dauerhafte* Einnahme von Spironolacton kombiniert mit natriumarmer Ernährung zeigte, dass der eher moderate diätetische Effekt der Portaldrucksenkung unter Zugabe von Spironolacton deutlich höher ausfiel [90]. In einer 1996 durchgeführten Studie von Nevens et al. wurde nach täglicher Einnahme von 100 mg Spironolacton über einen Zeitraum von sechs Wochen eine signifikante Abnahme des Ösophagusvarizendrucks beschrieben [91]. Übereinstim-

mend dazu zeigte sich auch das Blutvolumen, das atriale natriuretische Peptid sowie die Plasminogenaktivität vermindert [91].

In einer 2008 erschienenen kleinen randomisierten Studie bei 35 Patienten mit Leberzirrhose und stattgehabter Varizenblutung wurde der additive Effekt von Spironolacton im Vergleich zu NSBB getestet. Hierbei erhielten 18 Patienten, von denen acht Aszites hatten, eine aus beiden Arzneimitteln kombinierte Behandlung über acht Tage. Demnach konnte in Kombination beider Substanzen der LVDG um fast 27% (vs. 10,2% unter Propranolol-Monotherapie; $p < 0,01$) gesenkt werden [92].

Zwischenfazit

Sollte sich das verbesserte Ansprechverhalten mit größerer Reduktion des LVDG unter kombinierter Therapie aus Propranolol und Spironolacton in weiteren prospektiven randomisierten Studien und vor allem bei Patienten ohne Aszites, das heißt anderweitige Indikation für Spironolacton, bestätigen, so könnte es die therapeutischen Optionen bei diesen Patienten ergänzen.

Abkürzungen

AT-II	Angiotensin-II
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
BT	Bakterielle Translokation
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CO	Kohlenstoffmonoxid
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
ET1	Endothelin 1
FLVD	Freier Lebervenenendruck
Hf	Herzfrequenz
HRS	Hepatorenales Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
H ₂ S	Dihydrogensulfat, Schwefelwasserstoff
IHVR	Intrahepatischer Gefäßwiderstand
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbid-5-mononitrat
LTC ₄ /D ₄	Peptido-(Cysteinyl)-Leukotriene
LVDG	Lebervenenendruckgradient
LVVD	Lebervenenverschlussdruck
NE	Norepinephrin
NO	Stickstoffmonoxid
NSBB	Nichtselektive Betablockade
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoff-Spezies
RR	Blutdruck
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SP	Substanz P
SSTR	Somatostatinrezeptoren
TxA ₂	Thromboxan A ₂
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UNaV	Urin-Natriumvolumen

Modulation der Darmflora/bakterielle Translokation

Die sogenannte bakterielle Translokation (BT) von Erregern aus dem Darm in mesenteriale Lymphknoten und/oder andere extraintestinale Lokalisationen ist ein entscheidender pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung und/oder Aggravation verschiedener Komplikationen der Leberzirrhose, unter anderem der sogenannten spontanbakteriellen Peritonitis, der hepatischen Enzephalopathie oder des „Akut-auf-chronischen-Leberversagens“.

Faktoren, die eine BT bei Zirrhose begünstigen, sind die gehäuft zu beobachtende bakterielle Überwucherung, Veränderungen der intestinalen Permeabilität und vor allem Defizite der Immunabwehr [60]. Eine pathologisch gesteigerte BT und/oder bakterielle Infektionen (mit z.B. assoziierter Endotoxämie) führen dabei zu einer Verschlechterung der splanchnischen und systemischen Hämodynamik mit Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands, Steigerung des HZV und Verringerung des mittleren arteriellen Blutdruckes [153, 154]. Darüber hinaus führen portal-venös in die Leber einströmende bakterielle Produkte zur Erhöhung des hepatischen Gefäßwiderstands, unter anderem vermittelt durch intrahepatische Freisetzung von beispielsweise Endothelinen oder Cyclooxygenase-Produkten [155, 156].

Antibiotika

Die Datenlage zur Therapie der portalen Hypertension mittels Modulation der Darmflora ist limitiert, aber vielversprechend. Durch selektive Darmdekontamination mittels Norfloxacin ließ sich bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose die Endotoxinkonzentration im Serum reduzieren und partiell die hyperdynamische Zirkulation aufheben. Der LVDG zeigte sich hierbei jedoch nicht signifikant beeinflusst [38, 157].

Neben Chinolonen wird zur selektiven Darmdekontamination bei Leberzirrhose (insbesondere zur Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie) zunehmend Rifaximin verwendet [158]. Dieses oral verfügbare Rifamycin-Derivat wird enteral nicht absorbiert und entfaltet seine intestinale breite antibiotische Wirkung sowohl im aeroben als auch anaeroben grampositiven und -negativen Bereich. Zwei Pilotstudien untersuchten die Wirkung einer 4-wöchigen Rifaximin-Therapie (1200 mg/Tag) bei nutritiv-toxischer, hydropisch dekompensierter Leberzirrhose [17, 22]. Dabei zeigten beide Untersuchungen einen klaren Abfall der Endotoxin-Konzentration im Serum als Korrelat der effektiven Hemmung der BT bei diesen Patienten. Zudem zeigte sich bei 23/28 Patienten eine signifikante Abnahme des LVDG (im Mittel um 19,57%) und ließ sich eine Verminderung der hyperdynamischen Zirkulation und Verbesserung der Nierenfunktion nachweisen [22].

Zwischenfazit

Beide oben genannten Studien weisen keinen Placebo-Arm und nur eine kleine Patientenzahl auf, sodass weitere prospektiv-randomisierte Studien die zukünftige Bedeutung der selektiven, intestinalen Dekontamination zur Langzeitbehandlung/-Prävention von portalhypertensiven Komplikationen klären müssen.

Es ist jedoch wichtig in diesem Zusammenhang auf das zunehmende Problem der Entwicklung von bakteriellen Resistenzen durch Langzeittherapie mit Antibiotika hinzuweisen. Insbesondere Zirrhosepatienten sind hierfür anfällig und im Falle einer Akquisition von multiresistenten Erregern mit einer deutlich erhöhten Mortalität behaftet [16]. Daher sollten nachhaltig und dringend andere Optionen zur Modulation der Darmflora untersucht werden. Hierbei könnten Pro-/Symbiotika in Zukunft einen Stellenwert erlangen, da sie nebenwirkungsarm und billig sind.

Pro-/Symbiotika

Die berichteten Effekte von Pro-/Symbiotika wirken den oben genannten Faktoren, die eine BT begünstigen, entgegen, indem sie eine bakterielle Überwucherung hemmen, die intestinale Barrierefunktion stärken und vielfältige immunmodulatorische Effekte vermitteln. Allerdings hängen diese Wirkungen in Ausmaß und Dauer von der Art, Dosis und Zusammensetzung des pro-/symbiotischen Präparats sowie verschiedensten Wirtsfaktoren ab. Zudem liegen auch hierzu nur wenige Studien am Kollektiv der Leberzirrhose vor. Einzig die Pilotstudie von Tandon et al. evaluierte bisher den Effekt auf den LVDG [149]. Hierbei wurde eine zweimonatige Therapie mit VSL#3 (900 Milliarden lebende, lyophilisierte Bakterien, davon vier Lactobacillus-Stämme, drei Bifidobacterium-Stämme und Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus-Spezien) bei acht Patienten mit LVDG > 10 mm Hg untersucht. Die Autoren konnten keinen signifikanten Effekt auf den LVDG oder die intestinale Permeabilität nachweisen. Es konnte lediglich ein milder, jedoch signifikanter Anstieg des Serum-Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) sowie eine Abnahme der Plasma-Aldosteronkonzentration verzeichnet werden [149]. Dagegen ließ sich durch Einsatz von Pro-/Symbiotika bei unterschiedlichen Zirrhosekollektiven eine Abnahme bakterieller Infektionen nach Lebertransplantation [144, 145], eine Linderung der hepatischen Enzephalopathie und sogar Verbesserung des Child-Pugh-Stadiums erzielen [143, 146–148].

Zwischenfazit

Insbesondere die Linderung der hepatischen Enzephalopathie und die Verbesserung des Child-Pugh-Stadiums, zumal randomisiert und Placebo-kontrolliert nachgewiesen, belegen das mögliche Potenzial der wenig aufwendigen Behandlung mit Pro-/Symbiotika.

Fazit

Die Entwicklung der portalen Hypertension gehört zu den wichtigsten Komplikationen im Rahmen einer akuten oder chronischen Lebererkrankung. Die indirekte Messung des Pfortaderdrucks erlaubt unter anderem eine Risikostratifizierung bezüglich potentiell möglicher, weiterführender und teils mit hoher Letalität behafteter Komplikationen. Gezielte pharmakologische Therapieansätze zur Reduktion der portalen Hypertension führen daher maßgeblich zur Verringerung dieser gefürchteten Komplikationen. Angepasst an die Pathophysiologie der portalen Hypertension steht bereits eine Vielzahl an medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung. Führend in der prophylaktischen Therapie ist mit Sicherheit der Einsatz von nicht-selektiven Betablockern. Auch in der Behandlung von akuten Komplikationen haben Medikamente wie das Terlipressin inzwischen einen festen Stellenwert. Einige der vorgestellten Pharmaka bleiben dagegen zum heutigen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung und müssen sich in der Zukunft klinisch etablieren.

Interessenkonflikterklärung

LM erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

RW erklärt, Forschungsbeihilfe von der DFG im Bereich des Themengebiets erhalten zu haben.

Portal hypertension: approaches to pharmacological treatment

Portal hypertension is determined by increased intrahepatic resistance and augmented portal-venous inflow. Intrahepatic vascular tone is enhanced due to excessive vasoconstrictive stimuli and effects whereas the splanchnic vessels are vasodilated presenting with overproduction of vasodilative mediators and vascular hyporeactivity to vasoconstrictors. Therefore, pharmacological amelioration of portal hypertension can be achieved by either reduction in intrahepatic and/or improvement in splanchnic vascular resistance. Modulation of vascular tone specific for each vascular territory would be ideal but unfortunately is not available. Amongst multiple agents with potential portal pressure lowering effect only a minority is recommended by current guidelines for treatment of portal hypertension due to either lack of sufficient clinical evidence or adverse events that prevent broad utilization. Drugs with adequate evidence from clinical trials regarding effects and safety will be discussed in detail in respect to mechanism of action, magnitude of portal pressure lowering effect, pharmacology and potential pitfalls in daily practice. Moreover, additional drugs with potential but so far limited experience in humans with portal hypertension will be shortly summarized. In contrast, the manifold investigations with assessment limited to experimental portal hypertension are beyond the scope of this review.

Key words: Portal pressure, intrahepatic resistance, splanchnic vasodilation

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie auf www.arzneimitteltherapie.de unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 12/2013

Alzheimer – unabwendbares Schicksal?

Moderne Wege zu mentaler Gesundheit

Herausgegeben von Agnes Flöel, Schattauer Verlag, Stuttgart 2012. 142 Seiten, 21 Abbildungen. Kartonierte 19,95 Euro.

Die Alzheimer-Krankheit ist aufgrund ihrer altersabhängigen Prävalenz bereits heute eine große gesellschaftliche und ökonomische Herausforderung. Die Zahlen sprechen von etwa 1 bis 4 % der über 65- bis 69-Jährigen, 8 bis 15 % der 80- bis 84-Jährigen und von mehr als 30 % der über 90-Jährigen, die an einer mittelgradigen bis schweren Demenz leiden. Die überwiegende Mehrzahl davon sind Demenzen vom sogenannten Alzheimer-Typ. Zusätzlich ist wegen der demographischen Entwicklung, insbesondere in Ländern, die derzeit zu denen mit niedrigem bis mittlerem Einkommen gezählt werden, ein rasanter Anstieg zu erwarten. Laut Welt-Alzheimer-Bericht 2009 wird die Zahl der Alzheimer-Kranken von derzeit rund 36 Millionen weltweit bis 2050 auf 115 Millionen steigen. Ein großes Problem ist die Tatsache, dass bei der Alzheimer-Krankheit – trotz aller Forschung – bis heute viele Fragen offen geblieben sind. Noch immer wissen wir viel zu wenig über die Entstehung und den Verlauf und unsere therapeutischen Möglichkeiten sind sehr begrenzt. Vor diesem Hintergrund ist es sehr zu begrüßen, dass es dem Verlag gelungen ist, mit der Herausgeberin und einigen weiteren namhaften Experten ein Buch auf den Markt zu bringen, das sich ausschließlich mit dem Thema „Alzheimer“ beschäftigt. Das Buch gliedert sich in sechs Kapitel, die jeweils von Experten des Fachgebiets erstellt wurden. Nach der Einleitung befassen sich die Abschnitte mit den Themen „Genese der Alzheimer-Erkrankung“, „Frühdagnostik“, „unsere Lebensweise – unsere Chance“, „Diagnostik und Therapie in der Praxis“ sowie „Neue Wirkstoffe“. Ergänzt wird das Ganze im Anhang durch einen historischen Abriss zum Thema „Alzheimer“, die Vorstellung eines neuen alltagstauglichen Prognose-Scores, ein Glossar sowie

themenrelevante Adressangaben und Übersichtsliteratur.

Sehr hilfreich für den Leser sind ein „Infokasten“ am Beginn jedes Kapitels, der zusammenfassend die wesentlichen Fakten bringt, sowie der Hinweis auf vertiefende Literatur am Schluss jedes Abschnitts.

Zu den einzelnen Kapiteln soll beispielhaft erwähnt werden, dass der Leser im Kapitel 2 nicht nur von den Fehlschlägen der Anti-Amyloid-Strategien in der Vergangenheit, sondern auch etwas zu den neuen Zielrichtungen erfährt, bei denen die Mitochondrien in den Fokus rücken. Kapitel 3 zeigt die großen Fortschritte der letzten Jahre bei der Frühdagnostik der Erkrankung mittels Biomarkern auf, diskutiert aber auch die berechtigte Frage nach dem Sinn und Zweck einer frühen Diagnose bei den derzeit sehr eingeschränkten Therapieoptionen. In Kapitel 4 wird jedem Einzelnen von uns aufgezeigt, was er/sie tun kann, um das Erkrankungsrisiko zu senken. Stichworte sind Ernährung, Bewegung sowie geistige und soziale Stimulation. Einschränkend wird im Buch darauf hingewiesen und auch vom Rezensenten unterstrichen, dass bis heute nicht zweifelsfrei (im Sinne einer evidenzbasierten Medizin) bewiesen ist, dass Parameter wie Bewegung und Sport oder gesunde Ernährung sicher vor einer Demenz, insbesondere vom Alzheimer-Typ, bewahren.

Ganz besonders sei Pharmazeuten das Kapitel 6 ans Herz gelegt, da dort mit Professor Müller, Frankfurt/Main, ein ausgewiesener Experte der Pharmakotherapie der Demenzen einen Überblick über den Stand der jetzigen – leider sehr begrenzten – therapeutischen Möglichkeiten gibt und gleichzeitig auch die Entwicklungskonzepte für neue Substanzen in der Alzheimer-Therapie vorstellt.

Kritisch sei angemerkt, dass der Titel des Buchs mit einer Kontradiktion arbeitet, indem er zum einen den Begriff „unabwendbares Schicksal“ (zwar mit Fragezeichen) verwendet, diesen aber zum anderen mit „modernen Wegen zur mentalen Gesundheit“ verknüpft. Dies kann beim unbefangenen Leser falsche Hoffnungen wecken, die die aktuellen therapeutischen



Möglichkeiten und Erkenntnisse zu präventiven Maßnahmen leider noch nicht halten können.

Das Buch wendet sich „an alle Berufsgruppen, die mit Alzheimer-Patienten arbeiten, und an Angehörige von Demenzkranken“. Es ist ein sehr weit gefasster Kreis, der auch von der Herausgeberin im Vorwort nochmals präzisiert wird, in dem sie mit der Formulierung „für Sie, Ihre Patienten und auch deren Angehörige“ speziell ärztliche Kollegen anspricht. Dieser „Spagat“ beim Leserkreis stellt für Autoren naturgemäß eine hohe Hürde dar, die meistens gut gemeistert wurde. Mitunter sind die Angaben, beispielsweise zu Biomarkern, diagnostischen Verfahren oder zu neurobiochemischen Prozessen und therapeutischen Strategien, für Laien etwas zu detailliert, andererseits die meist eher populärwissenschaftlich geschriebenen Texte für Fachleute zwar leicht zu lesen, aber zu wenig vertieft.

Das Buch gibt eine hervorragende Übersicht über den aktuellen Stand des Wissens und die zukünftigen Strategien. Es zeigt uns die Chancen, aber auch die zu befürchtenden Enttäuschungen in der Bekämpfung dieser „großen Volkskrankheit“ auf. Für Pharmazeuten, die in der täglichen Arbeit in der Apotheke häufig mit Patienten und ihren Ängsten im Frühstadium der Krankheit, aber auch mit Angehörigen von Alzheimer-Patienten Kontakt haben, liefert das Buch eine Fülle an Informationen zur besseren Beratung.

Dr. Otto Dietmaier,
Weinsberg

Portale Hypertension

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist falsch? Portale Hypertension

- A ist mit einer hohen Letalität verbunden
- B ist eine häufige Störung bei chronischen Lebererkrankungen
- C resultiert aus einer Abnahme des portalvenösen Blutflusses
- D resultiert aus einem Anstieg des hepatischen Gefäßwiderstands

2. Diagnostik. Was ist korrekt?

- A Die direkte Messung des Pfortaderdrucks ist der Goldstandard der Routineanalytik
- B Die Katheterisierung einer Lebervene zur indirekten Messung des Lebervenenendruckgradienten (LVDG) ist etabliert
- C Der Lebervenenendruck ist zur Abschätzung einer portalen Hypertension ausreichend
- D Die Messung im rechten Vorhof spiegelt gut die venöse Compliance wider

3. Was ist falsch? Nichtselektive Betablocker

- A vermindern den portal-venösen Zufluss durch Blockade von Beta₁-Rezeptoren
- B vermindern den portal-venösen Zufluss durch splanchnische Vasokonstriktion
- C sind in der Therapie der portalen Hypertension den kardioselektiven Betablockern unterlegen
- D können bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites ein Post-Parazentese-Syndrom auslösen

4. V_{1a}-Rezeptor-Agonisten. Was ist korrekt?

- A Vasopressin zeigt ein günstiges UAW-Profil
- B Terlipressin ist ein kurzwirksames ADH-Analogon
- C Ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um ≥ 5 mmHg spricht für ein Ansprechen auf Terlipressin
- D Terlipressin verschlechtert beim hepatorenalen Syndrom Typ 1 das kurzfristige Überleben

5. Somatostatin-Analoga. Was ist korrekt?

- A Die Halbwertszeit von Somatostatin ist für die medikamentöse Therapie zu lang
- B Octreotid inhibiert die Freisetzung von Glucagon und Insulin etwa 100-mal potenter als Somatostatin
- C In Vergleichsstudien mit Terlipressin war Octreotid hinsichtlich der Drucksenkung überlegen
- D Bauchkrämpfe und Übelkeit sind häufige UAW unter Therapie mit Octreotid

6. Isosorbidmononitrat wurde in klinischen Studien am häufigsten untersucht, da es

- A unter den Nitrovasodilatoren die stärkste periphere Vasodilatation zeigt
- B einen minimalen First-Pass-Metabolismus aufweist

C nicht hepatisch eliminiert wird

D eine bessere präventive Effektivität als Propranolol zeigte

7. Was ist falsch? CSE-Hemmer

- A verringern den intrahepatischen Gefäßwiderstand
- B werden als eine Standardtherapie der portalen Hypertension empfohlen
- C erhöhen die eNOS-Aktivität
- D können bei portaler Hypertension effektiv mit nichtselektiven Betablockern kombiniert werden

8. Was ist falsch? Carvedilol

- A erhöht die Leberperfusion
- B reduziert den Portaldruck stärker als Propranolol
- C wird rasch resorbiert
- D wird praktisch nicht in der Leber metabolisiert

9. Was ist falsch? Spironolacton

- A übt einen stärkeren Effekt auf den LVDG aus als Furosemid
- B steigert die Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids
- C wurde in Studien erfolgreich mit Propranolol kombiniert
- D erhöht den Effekt einer natriumarmen Ernährung hinsichtlich der Senkung des Pfortaderdrucks

10. Modulation der Darmflora. Was richtig?

- A Die selektive Darmdekontamination reduzierte in Studien die Endotoxinkonzentration im Serum
- B Rifaximin zeigt ein enges Erregerspektrum
- C In Studien konnte eine signifikante Reduktion des LVDG durch Probiotika gezeigt werden
- D Pro-/Symbiotika führten nicht zu einer Abnahme von bakteriellen Infektionen nach Lebertransplantation

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 10/2013

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Portale Hypertension

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 Bundesapothekerkammer (BAK 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

teilung eines Fortbildungszertifikats 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

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten 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

(Zeitraum:

1. Dezember 2013 bis
15. Januar 2014)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Januar 2014** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Klinische Studie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Neue Behandlungsoption mit Vedolizumab

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, die auf herkömmliche Therapieansätze nicht ansprachen, zeigte der darmspezifische, humanisierte, monoklonale Antikörper Vedolizumab Erfolg versprechende Ergebnisse. Unter der Therapie trat kein Fall von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) auf.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen, von denen weltweit mehrere Millionen Menschen betroffen sind. Die derzeitigen Therapieempfehlungen stützen sich auf Glucocorticoide, immunsuppressive Wirkstoffe wie Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat sowie Tumornekrosefaktor-(TNF)-Blocker wie Infliximab, Adalimumab und Certolizumab.

Obwohl die Krankheitsmechanismen noch nicht genau geklärt sind, haben insbesondere die biologischen Behandlungsansätze deutliche Therapievorteile, allerdings auch das Risiko neuer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mit sich gebracht.

Neben den TNF-Blockern wird derzeit eine weitere Klasse an biologischen Substanzen zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen untersucht, die Einfluss auf die Leukozytenmigration nimmt. Als erster Vertreter dieser Gruppe kam Natalizumab (Tysabri®) auf den Markt, ein monoklonaler Antikörper, der die Migration der Leukozyten ins Gehirn und den Darm

moduliert, indem er die Integrine $\alpha_4\beta_1$ und $\alpha_4\beta_7$ bindet und so Integrin-vermittelte Interaktionen verhindert. Sein Einsatz bei multipler Sklerose und Morbus Crohn wurde eingeschränkt, nachdem Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) infolge der Reaktivierung einer latenten JC-Polyomavirus-Infektion bekannt geworden sind.

Vedolizumab wurde als darmspezifischer, humanisierter, monoklonaler Antikörper entwickelt, der im Unterschied zu Natalizumab nicht die Leukozytenmigration ins ZNS beeinflusst. Vedolizumab wirkt spezifisch gegen das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und verhindert die Interaktion zwischen Leukozyten und den intestinalen Blutgefäßen, wodurch der Einstrom entzündlicher Zellen in die betroffenen gastrointestinalen Gewebe vermindert wird.

Zwei kürzlich veröffentlichte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien mit Vedolizumab, an denen insgesamt 2010 Probanden teilnahmen, gehören zu den größten klinischen Studien, die bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt wurden.

GEMINI 1

In die Studie [1] wurden zwischen 2008 und 2012 895 Patienten mit Colitis ulcerosa im Alter zwischen 18 und 80 Jahren aus 211 medizinischen Zentren in 34 Ländern aufgenommen. Deren Krankheitsaktivität wurde zuvor mit der Mayo-Score beurteilt (Kasten). Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten mit einer mittleren Krankheitsaktivität, die zuvor erfolglos mit den herkömmlichen Therapie-

methoden wie Glucocorticoide, Immunsuppressiva oder TNF-Blockern behandelt worden waren.

Das Studienkollektiv wurde in zwei Patientenkohorten aufgeteilt:

- Kohorte 1 bestand aus 374 Patienten, von denen 225 an Tag 1 und 15 je 300 mg Vedolizumab intravenös verabreicht bekamen und aus 149 Patienten mit Placebo-Injektion.

- Kohorte 2 umfasste 521 Probanden, denen der monoklonale Antikörper unverblindet gespritzt wurde.

Patienten aus beiden Kohorten, die nach sechs Wochen unter Vedolizumab-Therapie einen um drei Punkte niedrigeren Mayo-Score aufwiesen (klinisches Ansprechen), wurden erneut in drei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe 1 wurde über ein Jahr alle acht Wochen mit Vedolizumab behandelt

- Gruppe 2 alle vier Wochen

- Gruppe 3 bekam alle vier Wochen ein Placebo

Die Verblindung in Gruppe 1 wurde durch entsprechende Placebo-Injektion aufrechterhalten.

Der primäre Studienendpunkt für die Induktionstherapie war definiert als das Ansprechen auf die sechswöchige Behandlung (eine Verbesserung von mindestens 3 Punkten auf dem Mayo-Score, weniger rektale Blutungen). Für die Erhaltungstherapie wurde eine klinische Remission nach 52 Wochen (Mayo-Score 2 oder weniger) als primärer Endpunkt herangezogen.

Studienergebnis

Eine Besserung nach sechs Wochen zeigten in Kohorte 1 47,1% der Patienten, die Vedolizumab erhielten, gegenüber 25,5% der Probanden mit Placebo (Unterschied nach Angleichung der Stratifizierungsfaktoren 21,7 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall [KI] 11,6–31,7; $p < 0,001$). Weiterhin konnte bei 40,9% der Patienten, die mit Vedolizumab behandelt wurden, die Abheilung der Mukosa nachgewiesen werden, mit Placebo waren es nur 24,8% ($p = 0,001$).

Messung der Krankheitsaktivität

Mayo-Score

Setzt sich aus mehreren Parametern wie Stuhlfrequenz, rektaler Blutung oder Endoskopie-Befund zusammen. Der Mayo-Score reicht von 0 bis 12, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Krankheitsaktivität bedeutet.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Die Skala reicht von 0 bis 600. Höhere Punktzahlen bedeuten eine höhere Krankheitsaktivität.

In Kohorte 2 (unverblindet) fiel das Ergebnis vergleichbar aus: 44,3% der Probanden sprachen klinisch auf die Therapie an, 19,2% zeigten eine klinische Remission und 36,7% eine Abheilung der Mukosa.

Nach 52 Wochen befanden sich 41,8% der Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten und danach alle acht Wochen Vedolizumab erhielten, in einer klinischen Remission sowie 44,8% der Patienten, denen der Antikörper im vierwöchigen Abstand injiziert wurde. Bei den Probanden, die nach einer erfolgreichen sechswöchigen Induktionstherapie mit Placebo weiterbehandelt wurden, waren nur 15,9% in der Remissionsphase (adjustierter Unterschied 26,1 Prozentpunkte für Vedolizumab alle acht Wochen versus Placebo [95%-KI 14,9–37,2; $p < 0,001$] und 29,1 Prozentpunkte für Vedolizumab alle vier Wochen versus Placebo [95%-KI 17,9–40,4; $p < 0,001$]). Die Häufigkeit von UAW war in den Vedolizumab- und Placebo-Gruppen vergleichbar. Es trat kein Fall mit PML auf.

GEMINI 2

Die Studie [2] wurde zwischen 2008 und 2012 mit 1115 Patienten mit Morbus Crohn im Alter zwischen 18 und 80 Jahren aus 285 medizinischen Zentren in 39 Ländern durchgeführt. Alle Probanden wiesen eine mittlere Krankheitsaktivität auf, die anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) gemessen wurde (Kasten). Für die Induktionsstudie wurden die Probanden folgendermaßen aufgeteilt:

- Kohorte 1: An den Tagen 1 und 15 wurden 368 Patienten randomisiert mit 300 mg Vedolizumab oder Placebo behandelt.
- Kohorte 2: 747 Patienten erhielten an den Tagen 1 und 15 unverblindet Vedolizumab.

Nach sechs Wochen wurde der Krankheitsstatus bewertet. In der Erhaltungstherapie wurden, wie bei der GEMINI-1-Studie, diejenigen Probanden, die eine Antwort auf Vedolizumab gezeigt hatten, bis zur Woche 52 alle acht oder vier Wochen mit Vedolizumab weiterbehandelt oder erhielten Placebo.

Studienergebnis

In Woche 6 befanden sich 14,5% der Patienten in Kohorte 1 mit Vedolizumab und 6,8% mit Placebo in einer klinischen Remission (CDAI-Score ≤ 150 ; $p = 0,02$). Dabei wurde für 31,4% beziehungsweise 25,7% dieser Patienten eine CDAI-100-Antwort (Abnahme in der CDAI-Punkteskala um ≥ 100 ; $p = 0,23$) beobachtet. Die Ergebnisse in Kohorte 2 fielen vergleichbar aus.

In Woche 52 waren 39,0% der weiterbehandelten Patienten aus Kohorte 1 und 2, die alle acht Wochen mit Vedolizumab weiterbehandelt wurden, in einer klinischen Remission, mit einem vierwöchigen Dosierungsintervall waren es 36,4% verglichen mit 21,6% unter Placebo ($p < 0,001$ und $p = 0,004$ für die zwei Vedolizumab-Gruppen vs. Placebo).

Bei 4,0% der Studienteilnehmer entwickelten sich Antikörper gegen Vedolizumab.

Schwere UAW traten mit Vedolizumab häufiger auf als mit Placebo (24,4% versus 15,3%), darunter waren zum Beispiel schwere Infektionen (5,5% vs. 3,0%), aber keine PML.

Fazit

Die Ergebnisse der GEMINI-1- und 2-Studien belegen, dass der darm-spezifische, humanisierte, monoklonale Antikörper Vedolizumab eine Behandlungsoption für chronisch entzündliche Darmerkrankungen darstellt. Allerdings fiel die Wirkung bei Patienten mit Colitis ulcerosa deutlicher aus als für solche mit Morbus Crohn. Auch schwere UAW kamen bei Morbus Crohn häufiger vor, allerdings trat in beiden Studien keine PML auf.

Alle Studienteilnehmer litten nur an einer mittleren Krankheitsaktivität. Es bleibt zu untersuchen, wie der Therapievorteil bei schweren Fällen aussieht, für die insbesondere nach neuen Behandlungsstrategien gesucht wird.

Quellen

1. Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369:699–710.
2. Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711–21.
3. Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2013;369:775–6.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Macitentan bei pulmonaler arterieller Hypertonie

Therapiestrategien bei autoimmunen Lebererkrankungen

Dauertherapie der chronisch obstruktiven Bronchitis mit Roflumilast

Semagacestat in der Alzheimertherapie

Therapiehinweise

Metoclopramid in der Schwangerschaft

Kein erhöhtes Risiko für Missbildungen, Abort und Totgeburt

Die Einnahme von Metoclopramid während der Schwangerschaft steigert nicht das Risiko für angeborene Missbildungen insgesamt oder für bestimmte Einzelkategorien von Missbildungen wie Neuralrohrdefekte, Herzklappenfehler oder Kiefer- beziehungsweise Gaumenspalten. Auch das Risiko für einen Spontanabort oder eine Totgeburt ist nicht erhöht. Diese Daten wurden in einer großen datenbankbasierten Kohortenstudie mit über einer Million Schwangeren erhoben.

Mehr als 50% aller Frauen erleben vor allem während der ersten Monate der Schwangerschaft Übelkeit und Erbrechen. Bei etwa 10% bis 20% der Frauen sind die Beschwerden so stark, dass sie medikamentöse Hilfe brauchen. Mittel der Wahl sind Vitamin B₆ oder Antihistaminika. Sprechen die Schwangeren darauf nicht hinreichend an, wird meist Metoclopramid (z.B. Paspertin®) empfohlen. Obwohl Metoclopramid eines der am häufigsten verschriebenen Arzneimittel während der Schwangerschaft ist, sind Daten zur Sicherheit für das Ungeborene noch nicht in der wünschenswerten Menge und Qualität vorhanden. In einer Metaanalyse von fünf Kohortenstudien mit insgesamt 4261 Metoclopramid-exponierten Schwangeren und einer Fall-Kontrollstudie mit 15 Metoclopramid-exponierten Schwangeren ergaben sich keine gesteigerten Risiken für Frauen und Kinder, insbesondere kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Allerdings stellen Fehlbildungen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar und sollten daher in einer Studie noch einmal getrennt analysiert werden. Außerdem gab es bisher keine ausreichend große Studie, die das Risiko für den Tod des Fetus unter Metoclopramid-Exposition untersucht. In einer dänischen Studie wurden Daten von nationalen Health-Care-Registern ausgewertet und ein möglicher Zusammenhang zwischen Metoclopramid und dem Risiko für schwere kongenitale Missbildungen, Spontanabort und Totgeburt untersucht.

Methodik

In die registerbasierte Kohortenstudie wurden Daten von 1997 bis 2011 einbezogen. In der Kohorte mit insgesamt 1 222 503 Schwangeren wurden die Metoclopramid-exponierten Frauen den nichtexponierten Frauen in einem Verhältnis von 1:4 gegenübergestellt. Das Matching erfolgte auf der Basis von Alter, Kalenderjahr und Propensity-Score. Primäre Outcome-Variablen waren angeborene Missbildungen insgesamt, 20 individuelle Missbildungskategorien, Spontanaborte und Totgeburten. In den gematchten Analysen wurden das Odds-Ratio für die Prävalenz von Missbildungen per logistischer Regression und das Hazard-Ratio für Spontanaborte per Cox-Regression analysiert.

Ergebnisse

Von 28 486 Frauen, die während des ersten Trimenons Metoclopramid eingenommen hatten, gebaren 721 ein Kind mit einer Missbildung (25,3 Fälle pro 1000 Geburten; 95%-Konfidenzintervall [KI] 23,5–27,1) verglichen mit 3024 Missbildungen bei insgesamt 113 698 unexponierten Frauen (26,6 Fälle pro 1000 Geburten; 95%-KI 25,7–27,5). Es bestanden keine signifikanten Assoziationen zwischen einer Metoclopramid-Einnahme und *Missbildungen* insgesamt (Prävalenz-Odds-Ratio 0,93; 95%-KI 0,86–1,02) oder einer der insgesamt 20 individuellen Missbildungskategorien wie Neuralrohrdefekte, Transposition großer Gefäße,

Herzklappendefekte, Lippen- oder Kiefernspalten.

Es bestand ebenfalls keine Assoziation zwischen einer Metoclopramid-Einnahme und einem *gesteigerten* Risiko für einen Spontanabort (757 Fälle; 20,0 Fälle pro 1000 Schwangerschaften; 95%-KI 18,5–21,4) bei 37 946 Metoclopramid-exponierten Frauen im Vergleich zu 151 661 nichtexponierten Frauen (9414 Fälle; 62,1 Fälle pro 1000 Schwangerschaften; 95%-KI 60,9–63,3). Das Hazard-Ratio für diesen Zusammenhang berechnete sich auf 0,35 (95%-KI 0,33–0,38).

Das gleiche gilt auch für die Outcome-Variable *Totgeburt*. Hier standen 142 Fälle bei 40 306 Metoclopramid-exponierten Frauen (3,5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften; 95%-KI 2,9–4,1), den 634 Fällen bei insgesamt 161 098 nichtexponierten Frauen (3,9 Fälle pro 1000 Schwangerschaften; 95%-KI 3,6–4,2) gegenüber. Das entspricht einem Hazard-Ratio von 0,90 (95%-KI 0,74–1,08).

Diskussion

Der hier beobachtete inverse Zusammenhang zwischen der Metoclopramid-Einnahme und Spontanaborten ist nicht überraschend: Ein guter Schutz vor schwerer Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft hilft Spontanaborte zu verhindern. Dieser Effekt wird allerdings nicht spezifisch durch Metoclopramid vermittelt, sondern kann auch durch andere Schwangerschaftsantiemetika wie Antihistaminika erreicht werden.

Quelle

Pasternak B, et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA 2013;310:1601–11.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Neuroendokrine Tumoren

Antiproliferative Therapie mit Octreotid LAR

Das Somatostatin-Analogon Octreotid in einer Depotformulierung (Octreotid LAR) wird von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) für die antiproliferative Erstlinientherapie von funktionell aktiven und inaktiven G1/G2 neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms empfohlen. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt die Substanz als antiproliferative First-Line-Therapie bei progredienten funktionell inaktiven und aktiven neuroendokrinen Tumoren G1/G2 des Dünndarms. Aktuelle Langzeitdaten zu Octreotid sowie der Stellenwert der Substanz wurden auf einer Pressekonferenz im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Viszeralmedizin 2013“ in Nürnberg vorgestellt.

Der Oberbegriff „neuroendokrine Neoplasien“ (NEN) umfasst einerseits gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) mit einem Proliferationsindex (Ki-67-Index) von bis zu 2% (G1-NET) oder von 3 bis 20% (G2-NET) und andererseits niedrig differenzierte, aggressiv wachsende neuroendokrine Karzinome (NEC) mit einem Ki67-Index von mehr als 20% (G3-NEC). Neben den funktionell aktiven NEN, die ihre Hormone sezernieren und hormonbedingte Beschwerden wie Diarrhö, Flush-Episoden und Hypoglykämien hervorrufen, gibt es die funktionell inaktiven NEN, die ihre Hormone nicht ins Blut abgeben und keine hormonbedingte Symptomatik haben.

In der Therapie der neuroendokrinen Tumoren ist der einzige kurative Ansatz die Operation des Primärtumors. Allerdings ist bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der NET bereits fortgeschritten oder metastasiert und eine R0-Resektion des Primärtumors und der Metastasen nicht mehr möglich.

PROMID-Studie: intestinale NET des Dünndarms

Bei inoperablen intestinalen NET ist das Somatostatin-Analogon Octreotid LAR (Sandostatina® LAR Monatsdepot) eine anerkannte Standardtherapie. Octreotid hemmt zum einen die Hormonsekretion des Tumors und zum

anderen das Tumorwachstum durch Hemmung der Angiogenese.

Die direkten und indirekten antiproliferativen Effekte von Octreotid LAR führten in der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden PROMID-Studie bei therapienaiven Patienten mit metastasierten, gut differenziertem NET des Mitteldarms zu einer signifikanten *Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression* (time to progression) auf 14,3 Monate im Vergleich zu 6,0 Monaten unter Placebo ($p \leq 0,008$) [1].

Die Patienten erhielten 18 Monate lang oder bis zum Progress alle 28 Tage 30 mg Octreotid LAR ($n=42$) oder Placebo ($n=43$). Insgesamt 95,3% der Patienten hatten einen Ki67-Index von $\leq 2\%$ und 75% eine hepatische Tumorlast von $\leq 10\%$. Funktionell aktive und inaktive NET sprachen gleichermaßen auf Octreotid an. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einer hepatischen Tumorlast von $\leq 10\%$: Die TTP verlängerte sich bei diesen Patienten fast auf das Vierfache (27,14 versus 7,21 Monate; $p \leq 0,0001$). Insgesamt 67% der Patienten hatten unter Octreotid LAR nach sechs Monaten eine stabile Erkrankung (stable disease, SD). In der Nachbeobachtung von 2008 bis 2013 waren 41 der 85 Patienten verstorben (8 unabhängig vom Tumor), und zwar 19 Patienten aus dem Verum-Arm und 22 Patienten aus dem Placebo-Arm (n.s.) [2]. Das mediane

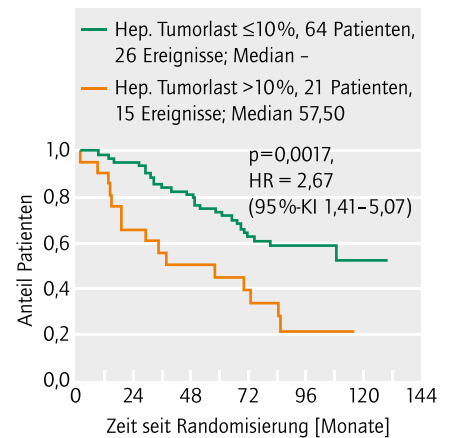


Abb. 1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlast: geringe versus höhere Tumorlast; KI: Konfidenzintervall [mod. nach 2]

Gesamtüberleben wurde in dieser Auswertung in der Octreotid-Gruppe nicht erreicht (Placebo 84 Monate). Bei den Patienten mit geringer hepatischer Tumorlast zeigte sich ein positiver klinischer Trend (44% Risikoreduktion) für ein besseres Gesamtüberleben. Dass sich nur ein Trend zeigte, liegt an dem Wechsel von 38 der 43 Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Verum-Gruppe. Es starben 40,6% der Patienten mit einer hepatischen Tumorlast von $\leq 10\%$ und 71,4% mit einer Tumorlast von $> 10\%$ ($p=0,002$). Für das Überleben im Langzeitverlauf war die hepatische Tumorlast prädiktiv (Abb. 1).

Offene Fragen

Zugelassen ist Octreotid LAR zur Symptomkontrolle bei funktionell aktiven NET des Gastrointestinaltrakts. Die ENETS-Leitlinien empfehlen die Substanz als antiproliferative First-Line-Therapie basierend auf der PROMID-Studie zur Tumorkontrolle bei funktionellen und nichtfunktionellen NET des Mitteldarms G1/G2 [3]. Die ESMO-Leitlinien sind zurückhaltender und beschränken den Einsatz auf progrediente funktionelle und nichtfunktionelle NET des Mitteldarms G1/G2 [4]. Ein Schwellenwert für den Ki67-Index existiert allerdings bisher nicht. Auch der richtige Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist noch nicht identifiziert, aber die signifikante Verlängerung der TTP und der positive Trend im Gesamtüberleben bei niedriger Tumorlast

könnte einen frühen Behandlungsbeginn mit Octreotid LAR rechtfertigen. Für Patienten mit hoher Tumorlast wurde bisher kein prädiktiver Marker nachgewiesen. Diese Patienten sind prinzipiell nicht kurativ behandelbar, weshalb ein Behandlungsversuch aufgrund der guten Verträglichkeit des Somatostatin-Analogons gerechtfertigt ist. Außer einer Verschlechterung des vorbestehenden Diabetes mellitus und Gallensteinen werden keine weiteren relevanten unerwünschten Wirkungen im klinischen Alltag beobachtet. Ob eine Erhöhung der Dosis von Octreotid bei einem Progress bei funktionellen NET sinnvoll ist, wird zurzeit untersucht. Ein Somatostatin-Analogon wird auch zur Beobachtung der Tumoraktivität bei inoperablem

NET eingesetzt: Stabilisiert sich darunter die Tumorerkrankung, könnte eine Operation eventuell doch noch sinnvoll sein.

Quelle

Prof. Dr. med. Christine Spitzweg, München, Prof. Dr. med. Jörg Bojunga, Frankfurt, Pressekonferenz „Neuroendokrine Neoplasien: Aktuelles zu Octreotid LAR und Everolimus aus Klinik und Praxis“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen der 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Viszeralmedizin 2013“, Nürnberg, 13. September 2013.

Literatur

1. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report

from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656–63.

2. Arnold R, et al. Placebo controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results on long-term survival. ASCO 2013; Abstract 4030.
3. Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2012;95:157–76.
4. Öberg K, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004;15:966–73.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

ASPECCT-Studie

Panitumumab versus Cetuximab bei Patienten mit Kolorektalkarzinom

Die EGFR-Antikörper Panitumumab und Cetuximab verlängern das Gesamtüberleben bei Patienten mit chemotherapierefraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom vom KRAS-Wildtyp vergleichbar gut. Dies ergab die randomisierte, multizentrische offene Phase-III-Studie ASPECCT, deren Ergebnisse beim Europäischen Krebskongress Ende September 2013 in Amsterdam vorgestellt wurden.

Die EGFR-Antikörper Panitumumab (Vectibix®) und Cetuximab (Erbix®) sind in Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit chemotherapierefraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom vom RAS bzw. KRAS-Wildtyp zugelassen. Für Cetuximab war bereits prospektiv gezeigt worden, dass es in der Drittlinientherapie das Gesamtüberleben der Patienten verlängern kann, für Panitumumab stand dieser Nachweis bislang aus, was möglicherweise mit dem häufigen Cross-over-Einsatz von EGFR-Antikörpern erklärt werden kann.

Nun wurden erstmals Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Antikörper in der von Amgen finanzierten Studie ASPECCT verglichen, und zwar sollte die Nichtunterlegenheit von Panitumumab im Vergleich zu Cetuximab bei chemotherapierefraktären

Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom KRAS-Wildtyp nachgewiesen werden.

Große Head-to-Head-Studie

Die fast 1000 in die Studie aufgenommenen erwachsenen Patienten waren zuvor mit Irinotecan, Oxaliplatin und einer Fluorouracil-basierten Therapie, nicht jedoch mit einem EGFR-Blocker behandelt worden. Sie wurden nach der geographischen Region (Nordamerika und Westeuropa sowie Rest der Welt) und nach dem ECOG Performance Status (0 oder 1 versus 2) stratifiziert. Sie erhielten randomisiert Panitumumab 6 mg/kg alle 2 Wochen oder Cetuximab (400 mg/m² gefolgt von 250 mg/m² wöchentlich) bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen oder bis zum Widerruf des Einverständnis-

ses durch den Patienten. *Primärer Endpunkt* war das Gesamtüberleben (OS). Zu den *sekundären Endpunkten* gehörten das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechrates (ORR) und die Verträglichkeit.

499 Patienten wurden mit Panitumumab, 500 mit Cetuximab behandelt. Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar.

Primärer Endpunkt erreicht

Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, das *Gesamtüberleben* der Patienten in der Panitumumab-Gruppe war mit 10,4 (9,4–11,6) Monaten dem Gesamtüberleben der Patienten in der Cetuximab-Gruppe mit 10,0 (9,3–11,0) Monaten nicht unterlegen ($p=0,0007$). Das *PFS* betrug im Median 4,1 Monate (3,2–4,8) unter Panitumumab und 4,4 Monate (3,2–4,8) unter Cetuximab. Unter Panitumumab zeigten 22% (18,4–26,0%) der Patienten ein *objektives Ansprechen*, unter Cetuximab waren es 19,8% (16,3–23,6%).

Nebenwirkungen vom Grad 3, 4 bzw. 5 traten bei 36,3%, 7,5% bzw. 5,8% der Panitumumab-Patienten und bei 31,6%, 5,4% bzw. 9,9% der Cetuximab-Gruppe auf. 69% der Grad-5-Nebenwirkungen waren mit der Progression der Erkrankung assoziiert. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren toxische Reaktionen an der Haut (12,5%

Panitumumab, 9,5% Cetuximab), Hypomagnesiämie (7,3%/2,6%) und Infusionsreaktionen (0,2%/1,8%). Mit Panitumumab traten mehr Hypomagnesiämien auf. Die seltener als mit Cetuximab beobachteten Infusionsreaktionen können auf die vollhumane Struktur von Panitumumab zurückgeführt werden.

Studie liefert wichtige Informationen

Diskutant Dr. Josep Tabernero vom Vall D'Hebron Universitätskrankenhaus und Institut für Onkologie in Barcelona (Spanien) bezeichnete es als wichtig,

dass diese Studie durchgeführt wurde. Mit fast 1000 Teilnehmern sei sie sehr groß und liefere viele wichtige Informationen. Die Frage, ob Panitumumab und Cetuximab bei refraktären Patienten gleich gut wirksam wären, könne nun mit einem klaren Ja beantwortet werden. Dies gelte jedoch nicht für andere Tumortypen.

Tabernero wies auf pharmakologische Unterschiede der beiden Antikörper hin. So sei Cetuximab ein chimärer und Panitumumab ein vollhumaner Antikörper, womit die Unterschiede bei Überempfindlichkeitsreaktionen erklärt werden könnten. Die längere

Halbwertszeit von Panitumumab erlaube längere Dosierungsintervalle. In weiteren Untersuchungen müssten jedoch noch Parameter wie Zeit bis zum Therapieversagen, Dosisintensität, Dosismodifikationen und Wirkungen auf die Lebensqualität verglichen werden.

Quelle

Price T, et al. ASPECCT: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab vs cetuximab for previously treated wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract LBA18.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

TRINOVA-1-Studie bei Ovarialkarzinom

Angiopoetin-Hemmer verlängert PFS

Der Angiopoetin-Hemmer Trebananib verlängert, zusätzlich zur wöchentlichen Paclitaxel-Therapie gegeben, bei Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant im Vergleich zu alleiniger Paclitaxel-Behandlung. Dies ergab die TRINOVA-1-Studie, deren Ergebnisse beim Europäischen Krebskongress in Amsterdam am 1. Oktober 2013 vorgestellt wurden.

Die Angiogenese spielt in der Pathogenese des Ovarialkarzinoms eine wichtige Rolle. Tumoren aktivieren die Gefäßneubildung über verschiedene Signalwege, von denen der Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)-Signalweg am bekanntesten ist. Mit VEGF-Hemmern wie Bevacizumab (Avastin®) und Pazopanib (Votrient®) konnte in verschiedenen Studien eine Verlängerung des PFS bei Frauen mit Ovarialkarzinom erreicht werden.

Das Angiopoetin-System

Ein weiterer Signalweg in der Angiogenese ist die Angiopoetin-Achse. Die Angiopoetine 1 und 2 (Ang1 und Ang2), vermitteln über den Rezeptor Tie2 jeweils unterschiedliche Wirkungen. Die Bindung von Ang2 an Tie2 führt zu einer Zerstörung der Struktur be-

stehender Blutgefäße, wodurch Ausprossen und Wachstum neuer Gefäße ermöglicht werden. Die Bindung von Ang1 an Tie2 führt zu einer Wiederherstellung bestehender Strukturen und eine Stabilisierung neuer Blutgefäße. Bei Frauen mit Ovarialkarzinom sind die Blutspiegel von Ang1 und Ang2 erhöht. Trebananib unterbricht die Angiogenese durch Angriff an der Angiopoetin-Achse. Das auch als Peptidbody bezeichnete Fc-Peptid-Fusionsprotein hemmt die Bindung von Ang1 und Ang2 an den Tie2-Rezeptor (Kasten). In einer Phase-I-Studie erwies sich Trebananib in Monotherapie als aktiv bei Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom. In einer Phase-II-Studie verlängerte es in Kombination mit Paclitaxel das PFS. Daher werden derzeit Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Frauen mit Ovarialkarzinom im TRINOVA-Studienprogramm untersucht.

Erste Phase-III-Daten

In die Phase-III-Studie TRINOVA-1 wurden 919 Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom aufgenommen, die randomisiert mit Paclitaxel 80 mg/m² an

Tag 1, 8 und 15 alle vier Wochen plus Placebo (n=458) oder plus Trebananib 15 mg/kg i.v. wöchentlich (n=461) behandelt wurden. Die Frauen konnten mit bis zu drei Regimen vorbehandelt sein. Die Therapie wurde bis zur Progression, Unverträglichkeit oder Rücknahme des Einverständnisses durch die Patientin fortgeführt.

Primärer Endpunkt war das PFS. Das Gesamtüberleben (OS) gehörte zu den wichtigen sekundären Endpunkten. Weitere Endpunkte waren Ansprechraten, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Trebananib verlängerte das PFS von im Median 5,4 (95%-KI 4,3–5,5) auf 7,2 Monate (95%-KI 5,8–7,4) (HR = 0,66; 95%-KI 0,57–0,77; p<0,001), der primäre Endpunkt wurde damit erreicht. Der Effekt war auch in allen vordefinierten Subgruppen nachweisbar.

Die Ansprechrates stieg durch die zusätzliche Behandlung mit dem Angiopoetin-Blocker von 29,8% auf 38,4% (p=0,0071). Dies war in erster Linie auf eine Verbesserung der partiellen Ansprechrates zurückzuführen, die bei Trebananib-Gabe von 25% auf 35% zunahm. Bei einer geplanten Interimsanalyse von 313 Todesfällen zeigte sich ein Trend zu einem längeren Überleben mit Trebananib, das OS verlängerte sich im Median von 17,3 auf 19,0 Monate (HR=0,86; p=0,19). Die Lebensqualität der Patienten blieb über den Behandlungszeitraum unverändert.

Die Inzidenz von Grad ≥ 3-Nebenwirkungen lag bei 54% im Placebo-Arm und 56% im Trebananib-Arm. Mit Tre-

Peptidbody Trebananib

Trebananib ist ein synthetisches Fusionsprotein aus einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin G1 und Angiotensin-1-/Angiotensin-2-bindendem Peptid.

bananib brachen mehr Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab (6% vs. 17%). Periphere Ödeme (26% vs. 57%), Pleuraerguss (4% vs. 13%) und Aszites (12% vs. 20%) waren mit Trebananib häufiger. Seltener als unter alleiniger Paclitaxel-Therapie traten Hautausschlag, Neutropenie und Anämie auf. Die bei Behandlung mit VEGF-Hemmern beobachteten klassenspezifischen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Proteinurie, Wundheilungsstörungen oder arterielle Throm-

bosen wurden mit Trebananib nicht vermehrt beobachtet.

Wie geht es im TRINOVA-Programm weiter?

In der TRINOVA-2-Studie wird der Angiopoetin-Hemmer in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom untersucht. Die ersten Ergebnisse werden im Jahr 2015 erwartet. In der TRINOVA-3-Studie wird er in Kombination mit der Erstlinienthera-

pie bei Frauen mit neu diagnostizierter Erkrankung eingesetzt. Zusätzlich soll eine Erhaltungstherapie mit Trebananib untersucht werden. Ergebnisse werden im Jahr 2018 erwartet.

Quelle

Monks B, et al. European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract LBA18.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Ovarialkarzinom

Wird Bevacizumab neuer Standard bei Hochrisikopatientinnen?

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab sollte nach den finalen Ergebnissen zweier großer Phase-III-Studien, die am 29. September 2013 beim europäischen Krebskongress in Amsterdam vorgestellt wurden, als neuer Standard bei Frauen mit platinresistentem Ovarialkarzinom in Kombination mit Paclitaxel sowie bei Frauen mit Hochrisiko-Ovarialkarzinom in der Erstlinientherapie zusammen mit dreiwöchentlicher Chemotherapie überlegt werden.

Bei Frauen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom ist derzeit eine Monotherapie mit wöchentlichem Paclitaxel, mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) oder mit Topotecan Standard. Damit liegt das mediane Überleben bei etwa 12 Monaten.

AURELIA bei platinresistentem Ovarialkarzinom

Erstmals wurde in der AURELIA-Studie randomisiert untersucht, welchen Effekt eine zusätzliche Therapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) hat. Die AURELIA-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, zweiarmlige Phase-III-Studie, in die Frauen mit platinresistentem, rezidiertem Ovarialkarzinom aufgenommen wurden. Die Frauen hatten vor Aufnahme in die Studie höchstens zwei Therapien erhalten. Verglichen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Standardchemotherapie ohne (n=182) oder mit Bevacizumab (10 mg/kg alle zwei Wochen oder 15 mg/kg alle drei Wochen) (n=179). Als Standardchemotherapie konnte nach Entscheidung

des Arztes wöchentliches Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin gegeben werden. Die Frauen wurden bis zur Progression, bis zur nicht akzeptablen Toxizität oder bis zur Rücknahme ihres Einverständnisses behandelt. Patientinnen, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, konnten bei Progression auf eine Bevacizumab-Monotherapie wechseln, im Bevacizumab-Arm war eine weitere Bevacizumab-Behandlung bei Progression nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), **sekundäre Endpunkte** waren Gesamtüberleben (OS), objektive Ansprechrates, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studie war aber nicht dafür ausgelegt, einen Unterschied im Gesamtüberleben nachzuweisen.

PFS signifikant verlängert

Die ersten Ergebnisse der Studie waren beim ASCO 2012 vorgestellt worden. Das PFS war mit Bevacizumab signifikant verlängert auf 6,7 Monate im Vergleich zu 3,4 Monaten bei Frauen, die nur die Chemotherapie erhielten (Ha-

zard-Ratio [HR] 0,48; 95% KI 0,38–0,60; $p < 0,001$). Die Ansprechrates betrug mit Bevacizumab 30,9%, ohne Bevacizumab 12,6%.

Kein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben

Beim europäischen Krebskongress wurden nun die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,4 Monaten waren 128/179 Frauen (72%) im Bevacizumab-Arm und 136/182 Frauen (75%) im Chemotherapie-Arm gestorben. Das Gesamtüberleben lag bei 16,6 Monaten mit der Bevacizumab-Kombination und bei 13,3 Monaten mit Chemotherapie allein. Das um drei Monate verlängerte PFS spiegelte sich also in einem um drei Monate verlängerten OS wieder, der Unterschied war aber nicht signifikant (HR 0,85; $p = 0,174$). Allerdings war die Studie nicht dafür ausgelegt, einen Unterschied im Gesamtüberleben nachzuweisen. Außerdem wurde nicht systematisch erfasst, wie die Frauen nach der Progression weiter behandelt wurden. Auch die Cross-over-Rate von 40% der Frauen aus dem Chemotherapie-Arm auf Bevacizumab könne eine Rolle gespielt haben. Eine Analyse zum OS in den einzelnen Chemotherapie-Gruppen ergab den größten Unterschied in der mit Paclitaxel behandelten Gruppe. Das OS betrug bei Behandlung mit Paclitaxel (n=55) 13,2 Monate, mit Paclitaxel plus Bevacizumab dagegen 22,4 Monate (HR 0,65; 95%-KI 0,42–1,02) (Abb. 1) [1].

ICON7: Bevacizumab in der Erstlinientherapie

In der Studie ICON7 (ICON=International Collaboration on Ovarian Neoplasms) wurde die geringere Dosis von 7,5 mg/kg Bevacizumab parallel zur Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 oder 6/Paclitaxel 175 mg/m² und als Erhaltungstherapie für zwölf Zyklen über insgesamt zwölf Monate eingesetzt. In diese Studie wurden 1528 Patientinnen im FIGO-Stadium I bis IIA und mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) sowie Patientinnen mit Hochrisiko-Ovarialkarzinom im frühen Stadium (10%) eingeschlossen.

Endpunkte waren PFS und OS. Die PFS-Daten wurden beim ESMO 2010 vorgestellt und im Jahr 2011 publiziert [2]. Das PFS war im experimentellen Arm (n=764) mit 19,8 Monaten signifikant länger als im Standard-Arm (n=764) mit 17,4 Monaten (HR = 0,81; p=0,0041). Hier zeigte sich schon ein besonders guter Effekt bei den 33% Hochrisikopatientinnen, bei denen das PFS von 10,5 auf 15,9 Monate verlängert worden war. Die OS-Daten waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht reif.

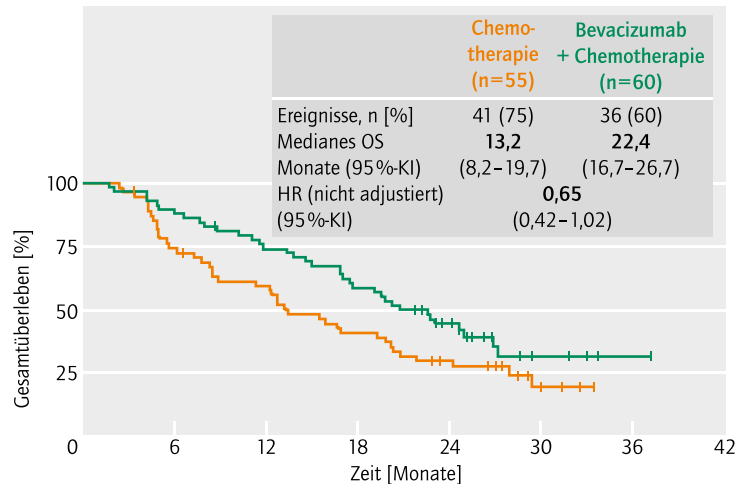
PFS und OS in der Gesamtgruppe vergleichbar

Die finalen Daten wurden nun beim europäischen Krebskongress vorgestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49 Monaten waren 1080 PFS-Ereignisse und 714 Todesfälle aufgetreten.

Die PFS-Kurven hatten sich nach etwa 18 bis 24 Monaten wieder angenähert und sogar überkreuzt, sodass sich die Ergebnisse nicht mehr signifikant unterschieden, das PFS betrug in der Kontrollgruppe 17,5 Monate, in der Bevacizumab-Gruppe 19,9 Monate. Auch das OS war mit 58 Monaten in der Kontrollgruppe und 58,6 Monaten in der Bevacizumab nicht signifikant unterschiedlich.

Frauen mit Hochrisiko-Ovarialkarzinom profitieren

Anders sah es wiederum bei den Frauen der Hochrisikogruppe aus. Hier wurden durch Bevacizumab sowohl das PFS im Median um 5,5 Monate, von 10,5 auf 16,0 Monate (HR 0,73; p=0,001), als auch das OS um 9,4 Monate, von 30,3 auf 39,7 Monate, signifikant verlän-



Patienten unter Risiko							
Chemotherapie	55	40	32	22	13	3	0
Bevacizumab + Chemotherapie	60	52	43	34	19	4	1

Abb. 1. Gesamtüberleben bei Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom, die mit wöchentlichem Paclitaxel ohne oder mit Bevacizumab behandelt wurden [1]

gert. Neue unerwünschte Wirkungen wurden im Verlauf der Nachbeobachtungszeit nicht gesehen.

Ergebnisse ändern die klinische Praxis

Dr. Rebecca Kristeleit, London, bezeichnete als Diskutantin beide Studien als wichtig, sie würden die klinische Praxis ändern, denn Bevacizumab habe sich als wirksam bei fortgeschrittenem ausgedehntem Ovarialkarzinom erwiesen. Sie empfahl, wöchentlich appliziertes Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab als neuen Standard in der Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms in Betracht zu

ziehen. Ebenso sollte bei Frauen mit Hochrisiko-Ovarialkarzinom eine Erstlinientherapie mit Bevacizumab zusammen mit einer dreiwöchentlichen Chemotherapie als Standard überlegt werden.

Quellen

1. Witteveen P et al., European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract LBA18.
2. Perren T, et al. N Engl J Med 2011;365:2484-96.
3. Oza AM et al. European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract LBA18. Abstract LB 6.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Aderhautmelanom des Auges

Selumetinib verkleinert Tumoren

Eine Therapie mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib führte bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom des Auges in der Hälfte der Fälle zu einer Tumorverkleinerung. In der Vergleichs-Gruppe unter Therapie mit Temozolomid kam es bei keinem der Patienten zu einer signifikanten Verkleinerung. Die Daten der zugehörigen Phase-II-Studie wurden während der 49. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2013 in Chicago vorgestellt.

Das Aderhautmelanom (malignes uveales Melanom) ist der häufigste primäre Tumor des Auges. Es gehört zu den sel-

tenen Krebserkrankungen. In Europa beträgt die Inzidenzrate 1:100 000 pro Jahr.

Eingriff in den Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-(MAPK-)Signalweg

Der MAPK-Signalübertragungsweg wird durch eine große Anzahl von Wachstumsfaktoren – meist über Rezeptor-Tyrosinkinasen – aktiviert. Zu diesen Wachstumsfaktoren gehören zum Beispiel EGF, IGF und TGF. Eine unangemessene Aktivierung des MAPK-Signalwegs, hervorgerufen durch Mutationen in vorgelagerten Proteinen durch Onkogene (EGFR, PIK3CA, RAS, RAF) ist das charakteristische Merkmal vieler Neoplasien.

Das MEK-Protein ist in der Signalkaskade weiter unten angeordnet. *Monotherapien* mit MEK-Inhibitoren zeigen oft nur eine geringe klinische Aktivität (bei *KRAS*-Mutationen).

Eine Erklärung hierfür ist, dass durch alternative (hochregulierte) Signalwege eine Kompensation der MEK-Inhibition möglich ist. Trotzdem gibt es auch Beispiele für erfolgreiche Monotherapien mit MEK-Inhibitoren (bei *BRAF*- oder *NRAS*-Mutationen).

Das uveale Melanom entwickelt sich direkt in der *Aderhaut* (Choroidea) des Auges aus entarteten Melanozyten. Aus diesem Grund sind die meisten Aderhautmelanome dunkel pigmentiert. Zwar wird es bei den meisten Patienten bereits in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert, aber trotzdem metastasiert die Erkrankung bei etwa der Hälfte der Patienten – das Überleben beträgt dann nur 9 bis 12 Monate. Veränderungen der Gene *Gnaq* und *Gna11* aktivieren den MAPK(Mitogen-aktivierten Proteinkinase)-Signalweg, wodurch es zu einer Wachstumsförderung von Krebszellen kommt. Diese Mutationen sind bei mehr als 85% der Patienten mit uvealen Melanomen zu finden.

Selumetinib blockiert das *MEK-Protein* (MEK 1/2), eine der Schlüsselkomponenten des MAPK-Pathways (**Infokasten**). Das Arzneimittel ist schon bei verschiedenen Krebsentitäten getestet worden, unter anderem bei Schilddrüsenkrebs und Bronchialkrebs.

Studiendesign

In der Studie waren 98 Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom randomisiert und dann mit *Hydrogensulfat-Selumetinib* (2×75 mg/Tag) oder *Temozolomid* (TMZ, 150 mg/Tag) behandelt worden.

Die Therapie erfolgte in beiden Gruppen über fünf Tage in Zyklen zu 28 Tagen.

Gnaq-Mutationen lagen zu 37% bzw. 36% (Selumetinib/TMZ) vor, *Gna11*-Mutationen zu 44% bzw. 50%.

Beim Rest der Patienten lagen in keiner der beiden Gene Veränderungen vor. Patienten, deren Erkrankung sich im Temozolomid-Arm verschlechterte, konnten mit Selumetinib weiter behandelt werden.

Studienergebnisse

Im Median betrug die Zeit bis zur Progression im Selumetinib-Arm 15,9 Wochen (95%-Konfidenzintervall [KI] 8,4–23,1) vs. 7,0 Wochen im Temozolomid-Arm (95%-KI 4,3–8,4; $p=0,0003$). Für die 25 Patienten, die nach TMZ in den Selumetinib-Arm gewechselt hatten, betrug das mediane progressionsfreie Überleben 8,1 Wochen (95%-KI 7–15).

Im Temozolomid-Arm kam es in keinem Fall zu einer *signifikanten Verkleinerung* des Tumors, in der Selumetinib-Gruppe dagegen bei 50%.

Auch wegen der Möglichkeit, nach Progression von Temozolomid auf Selumetinib zu wechseln, unterschied sich das Gesamtüberleben nicht signifikant voneinander (Selumetinib 10,8 Monate vs. TMZ 9,4 Monate; $p=0,4$).

Patienten, bei denen es zu Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gekommen war, wie Rush, Lymphopenie oder Ödeme,

konnte durch Dosismodifikation geholfen werden.

Laut Meinung der Experten sollte aufgrund der Ergebnisse dieser Studie Selumetinib als neuer Therapiestandard für Patienten mit fortgeschrittenen uvealen Melanomen angesehen werden. Außerdem lohne es sich, neue Kombinationstherapien mit Selumetinib zu erforschen.

Diskussion

Selumetinib ist wohl der in der Klinik bisher am besten untersuchte MEK-Inhibitor. In der initialen Phase-I-Studie zeigte sich Rush als die am häufigsten aufgetretene und zugleich auch dosislimitierende Toxizität. Eine Hemmung von 79% der ERK-Phosphorylierung konnte bei 19 Tumorbiopsien verschiedener Entitäten festgestellt werden. Auch als *Monosubstanz* wie in der oben erwähnten Phase-II-Studie konnte der Kinaseinhibitor eine überzeugende Wirksamkeit aufweisen. Weitere Studien mit Selumetinib in *Kombination* mit anderen antineoplastischen Substanzen laufen bereits.

Quelle

Carvajal RD, et al. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in *gnaq/Gna11* (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM). J Clin Oncol 2013;31(Suppl): abstr CRA9003.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Insulin degludec

Weniger Hypoglykämien, unproblematische Elimination

Anfang dieses Jahres wurde das Basalinsulin degludec in Deutschland zugelassen. Es weist eine sehr gleichmäßige Freisetzung sowie eine lange Halbwertszeit von rund 25 Stunden auf. In einer aktuellen Metaanalyse wurde für Insulin degludec (IDeg) ein erniedrigtes Hypoglykämierisiko im Vergleich mit Insulin glargin (IGlar) errechnet. Weitere Studien zeigen, dass IDeg ohne zu erwartende Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion verabreicht werden kann. Die Daten wurden auf einer von Novo Nordisk unterstützten Posterpräsentation während der Frühjahrstagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Leipzig präsentiert.

Nach der subkutanen Injektion bildet IDeg (Tresiba®) ein Depot stabiler, löslicher Multihexamerketten im subku-

tanen Gewebe. Lediglich an den Enden dieser Ketten erfolgt die Ablösung von Wirkstoffmolekülen, die in den Blut-

kreislauf eingeschwemmt werden. Im Unterschied dazu lösen sich bei IGLar Kristalle unterschiedlicher Größe aus dem Depot, sodass es zu Schwankungen der Serumspiegel kommen kann. Durch die *gleichmäßige Freisetzung* und die dazu *sehr hohe Halbwertszeit* kann IDeg, bei einmal täglicher Injektion, zu jeder Tageszeit appliziert werden. Die lange Wirkdauer von über 42 Stunden verzeiht auch einmal ein Vergessen der Injektion.

Compliance in der Insulintherapie

Dass das Vergessen sowie Unregelmäßigkeiten bei der Selbstmedikation mit Insulin durchaus häufig vorkommen, zeigte die internationale GAPP2-Online-Befragung (Global attitudes of patients and physicians 2) unter 2740 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [1]. 19% der Patienten gaben an, in den letzten 30 Tagen zumindest eine Dosis ausgelassen zu haben, 25% hatten die Injektion zu einem anderen als dem festgelegten Zeitpunkt verabreicht, und 15% hatten die Dosis verringert. Dosisreduktionen werden oft aus Angst vor Hypoglykämien von den Patienten vorgenommen. Hypoglykämien – insbesondere nächtliche – werden von den Patienten sehr gefürchtet.

Insulin degludec verursacht weniger Hypoglykämien

In einer Metaanalyse wurde daher die Häufigkeit von Hypoglykämien unter Therapie mit IDeg mit der bei Gabe von IGLar verglichen.

Einbezogen wurden fünf Studien mit insgesamt über 1330 Patienten, die einen Typ-2-Diabetes mit mittlerer Blutzuckereinstellung aufwiesen; der HbA_{1c} lag zwischen 7,5 und 8,5%. Bei gleicher Senkung des HbA_{1c} um durchschnittlich einen Prozentpunkt in beiden Therapiearmen war die Anzahl der gesamten Hypoglykämien unter IDeg um 20% geringer als bei den Patienten, die mit IGLar behandelt wurden ($p=0,02$). Die Anzahl der nächtlichen Hypoglykämien war sogar um 31% niedriger ($p=0,01$) [2].

Einsatz bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

In zwei anderen Studien wurde die Pharmakokinetik von IDeg bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion untersucht. Der Kurvenverlauf der Serumkonzentration von IDeg war bei normaler Nierenfunktion sowie bei leichter, moderater oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nahezu identisch [3].

Ebenfalls unbeeinflusst war der Verlauf der Serumkonzentration bei gestörter Leberfunktion [4]. Neben Probanden mit normaler Leberfunktion wurden Patienten mit Child-Pugh A bis

C einbezogen, also bis hin zu schwerster Leberzirrhose.

Vom Pankreas produziertes Insulin wird zum großen Teil in der Leber verstoffwechselt. Bei einer exogenen Gabe s.c. wird das Insulin zu rund 50% von der Niere eliminiert. Daher wäre zu befürchten, dass eine verminderte Funktion zu einem Anstieg der Insulinspiegel führt, und damit zu Hypoglykämien. Dass dies bei IDeg nicht der Fall ist, wird auf die gleichmäßigen, flachen Spiegel des Basalinsulins zurückgeführt, die auch bei eingeschränkter Nierenfunktion die Eliminationskapazität nicht übersteigen.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Elmar Jaekel, Hannover; Posterpräsentation „Aktuelle Studiendaten zu Insulin degludec“, veranstaltet von Novo Nordisk im Rahmen der 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Leipzig, 8. Mai 2013.

Literatur

1. Grundner M, et al. 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Leipzig 2013; Poster 125.
2. Schumm-Draeger PM, et al. 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Leipzig 2013; Poster 163.
3. Jaekel E, et al. 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Leipzig 2013; Poster 164.
4. Merker L, et al. 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Leipzig 2013; Poster 166.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Komplikationen bei Leberzirrhose

Prophylaxe der Pfortaderthrombose mit Enoxaparin

Die Gerinnungsstörung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist komplex. Gefürchtet sind sowohl Blutungen als auch eine Thrombophilie, die sich vorrangig als Pfortaderthrombose manifestiert. Nach den Ergebnissen einer neueren Studie, die im Rahmen eines von der Firma Falk veranstalteten Symposiums diskutiert wurde, ist mit Enoxaparin eine effektive und sichere Prophylaxe möglich.

Eine häufige und zugleich sehr gefürchtete Komplikation bei der fortgeschrittenen Leberzirrhose ist die Pfortaderthrombose.

Pathogenetisch spielen neben der systemischen Hyperkoagulabilität bedingt durch eine Abnahme der Gerinnungsinhibitoren und einem Anstieg der Konzentration des von-Willebrand-

Faktors und des Gerinnungsfaktors VIII auch lokale Faktoren wie die Stase im Pfortadergebiet und lokale Infektionen wie die spontan bakterielle Peritonitis eine wichtige Rolle.

Betroffen sind 40% aller Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Die Pfortaderthrombose beeinflusst den klinischen Verlauf der Leberzirrhose ungünstig und fördert die Manifestationen der portalen Hypertension, wie Aszites und Ösophagusvarizenblutung, und verschlechtert somit ebenfalls die Prognose.

Daher stellt sich die Frage, ob eine Arzneimittel-Prophylaxe der Pfortaderthrombose, beispielsweise mit einem niedermo-

lekularen Heparin, mit ausreichender Sicherheit möglich ist.

Studiendesign

Um die Wirksamkeit und Sicherheit des niedermolekularen Heparins Enoxaparin (Clexane®) bei der Verhinderung einer Pfortaderthrombose beurteilen zu können, wurde eine Placebo-kontrollierte randomisierte Studie bei 70 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B7 bis Child C, 7–10 Punkten) nach Abschluss einer Pfortaderthrombose und eines Leberkarzinoms durchgeführt. Enoxaparin wurde in einer Dosierung von 40 mg s.c. einmal täglich verabreicht, und zwar über 48 Wochen. Die Therapiekontrolle erfolgte mittels Ultraschall alle drei Monate und mittels Computertomographie alle sechs Monate. Die Gesamtbeobachtungsdauer wurde auf 121 Wochen ausgedehnt.

Ergebnisse

Nach 48 Wochen hatte kein Patient in der Enoxaparin-Gruppe eine Pfortaderthrombose entwickelt, aber 6 von 36 Patienten (16,6%) unter Placebo ($p=0,025$). Im weiteren Follow-up war auch nach insgesamt 96 Wochen in der Gruppe der Patienten, die initial über 48 Wo-

chen mit Enoxaparin behandelt wurden, keine Pfortaderthrombose aufgetreten, aber bei zehn Patienten (27,7%) in der Kontrollgruppe ($p=0,001$). Am Ende der Nachbeobachtung, also nach 121 Wochen, konnte bei 8,8% unter Enoxaparin und bei 27,7% unter Placebo eine Pfortaderthrombose dokumentiert werden ($p=0,048$).

Während der gesamten Beobachtungsdauer trat in der Enoxaparin-Gruppe bei 11,7%, unter Placebo dagegen bei 59,4%, eine hepatische Dekompensation auf ($p<0,0001$).

Eine bakterielle Infektion (spontane bakterielle Peritonitis oder Bakteriämie) wurde bei 8,8% unter Enoxaparin und bei 33,3% unter Placebo beobachtet ($p=0,019$). Insgesamt waren in der mit Enoxaparin behandelten Patientengruppe die Biomarker für eine bakterielle Translokation inklusive bakterieller DNA und auch die Interleukin-6-Spiegel niedriger als unter Placebo.

Unter Enoxaparin kam es häufiger zu einem Abfall der Thrombozyten, aber nur bei einem Patienten musste die Enoxaparin-Gabe deswegen beendet werden. Ösophagusvarizenblutungen traten unter Enoxaparin bei zwei Patienten, unter Placebo bei einem

Patienten auf – alle konnten endoskopisch gestillt werden.

Fazit

Die Auswirkungen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose auf das Gerinnungssystem sind komplex, sodass Blutungen, aber auch Thrombosen – insbesondere eine Pfortaderthrombose – auftreten können. Mit einer prophylaktischen Enoxaparin-Gabe lässt sich das Risiko für eine solche auch langfristig effektiv senken, ohne dass das Blutungsrisiko steigt. Zusätzlich wird auch das Risiko für eine hepatische Dekompensation günstig beeinflusst.

Quelle

Prof. E. Villa, Modena; Vortrag „Coagulopathy in liver disease: Complication or therapy?“, veranstaltet von der Falk Foundation e.V. im Rahmen des 191. Falk-Symposiums „Liver Diseases in 2013: Advances in Pathogenesis and Treatment“, London, 5. Oktober 2013.

Literatur

Villa E, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253–60.

Dr. med. Peter Stiefelhausen,
Hachenburg

Antikoagulation bei venöser Thromboembolie

Edoxaban ist Warfarin nicht unterlegen

Die venöse Thromboembolie erfordert immer eine sofortig effektive Antikoagulation. Der bisherige Standard ist die Gabe eines Heparin-Präparats überlappend mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Als mögliche Alternative kommen neue orale Antikoagulanzen in Betracht. In der HOKUSAI-VTE-Studie, deren Ergebnisse im Rahmen einer Hotline-Session auf dem diesjährigen ESC-Kongress in Amsterdam vorgestellt wurden, erwies sich der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban gegenüber Warfarin als nicht unterlegen. Bei Patienten mit schwerer Lungenembolie war er sogar überlegen, und dies bei einem niedrigeren Blutungsrisiko.

Die venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie) ist ein häufiges Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität. 30% aller betroffenen Patienten versterben unbehandelt innerhalb eines Monats nach Diagnosestel-

lung und jeder vierte Patient mit einer Lungenembolie erleidet einen akuten Herztod. Europaweit versterben jährlich 370 000 Patienten an einem solchen thromboembolischen Ereignis.

Bisherige Standardtherapie

Die venöse Thromboembolie erfordert immer eine sofortige effektive Antikoagulation. Der bisherige Standard umfasst die Gabe eines Heparin-Präparats, wobei meist ein niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung zum Einsatz kommt, überlappend mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Nach Erreichen des Ziel-INR (International normalized ratio)-Werts >2 kann die Heparin-Gabe beendet werden. Die Dauer der Antikoagulation orientiert sich an den auslösenden Faktoren und dem individuellen Risikoprofil. Sie sollte jedoch mindestens drei Monate betragen.

HOKUSAI-VTE-Studie

Bei der HOKUSAI-VTE-Studie handelt es sich um eine multizentrische Phase-III-Studie, in die 8292 Patienten mit akuter symptomatischer tiefer Venen-

thrombose und/oder Lungenembolie aufgenommen wurden.

Studiendesign

Alle Patienten wurden initial mit Enoxaparin oder unfractioniertem Heparin über mindestens fünf Tage behandelt, bevor in einem randomisierten Design die Patienten entweder den Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban oder den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (z. B. Coumadin®) erhielten.

Edoxaban wurde in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich verabreicht. In einer Subgruppe von Patienten mit einer Creatinin-Clearance (CrCl) von 30–50 ml/min/m² KOF, einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder einer Komedikation mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor erhielten die Personen in der Edoxaban-Gruppe eine niedrigere Dosis von 30 mg täglich.

Bei Patienten, die den Vitamin-K-Antagonisten erhielten, wurde die Heparin-Therapie beendet, wenn der INR-Zielwert > 2 erreicht war. Insgesamt wurden die Patienten mindestens über drei Monate bis zu maximal einem Jahr antikoaguliert.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde die Inzidenz von rezidivierenden symptomatischen venösen thromboembolischen Ereignissen (Rezidiv einer symptomatischen tiefen Beinvenenthrombose, nichttödliche oder tödliche Lungenembolie) während der 12-monatigen Studiendauer festgelegt. Primärer Sicherheitsendpunkt der Studie waren klinisch relevante schwere oder nicht schwere Blutungen während der Therapie oder innerhalb von drei Tagen nach Therapieunterbrechung beziehungsweise Therapieen-

de. Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden die Inzidenz rezidivierender symptomatischer venöser thromboembolischer Ereignisse, nichttödlicher symptomatischer Lungenembolien und die Gesamtmortalität definiert. Die Studie wurde im Sinne einer Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert.

Ergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin nicht unterlegen war.

Der primäre Endpunkt trat in der Edoxaban-Gruppe bei 3,2%, in der Warfarin-Gruppe bei 3,5% der Patienten auf (Hazard-Ratio [HR] 0,89; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,70–1,13; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunkts, also der Rate an klinisch relevanten Blutungen war Edoxaban dem Warfarin überlegen (8,5% vs. 10,3%; HR 0,81; 95%-KI 0,71–0,94; $p = 0,004$ für Überlegenheit). In der oben genannten Subgruppe (CrCl 30–50 ml/min/m²; ≤ 60 kg; P-Glykoprotein-Inhibitor) fiel der Vergleich zwischen Edoxaban (hier 30 mg; 733 Patienten) und Warfarin (719 Patienten) ähnlich aus wie in der gesamten Studienkohorte: Gegenüber Warfarin reduzierte Edoxaban die Ereignisrate bezüglich des primären Endpunkts nicht signifikant (3,0 vs. 4,2%; HR 0,73; 95%-KI 0,42–1,26). Die Rate an klinisch relevanten Blutungen war unter 30 mg Edoxaban ebenfalls signifikant niedriger als unter Warfarin (7,9% vs. 12,8%; HR 0,62; 95%-KI 0,44–0,86).

Im Rahmen einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Daten von Patien-

ten mit schwerer Lungenembolie und mit nachgewiesener rechtsventrikulärer Dysfunktion (NTpro-BNP ≥ 500 pg/ml; 938 Patienten) ausgewertet. Bei diesen Patienten konnte durch Edoxaban im Vergleich zu Warfarin der primäre Endpunkt um relativ 48% mit statistischer Signifikanz gesenkt werden (3,3% vs. 6,2%; HR 0,52; 95%-KI: 0,28–0,98).

Fazit

Im Rahmen der HOKUSAI-VTE-Studie erwies sich der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban bei Patienten mit einer venösen Thromboembolie bezüglich des Endpunkts rezidivierende symptomatische venöse thromboembolische Ereignisse dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin als nicht unterlegen, im Hinblick auf den Sicherheitsendpunkt, nämlich die Rate an klinisch relevanten Blutungen jedoch als signifikant überlegen. Bei Patienten mit schwerer Lungenembolie war Edoxaban auch bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts Warfarin überlegen.

Quelle

Prof. Harry Büller, Amsterdam; Pressegespräch „Late breaking trials on thrombosis“, veranstaltet von Daiichi-Sankyo im Rahmen der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), Amsterdam, 1. September 2013.

Literatur

The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Perioperatives Gerinnungsmanagement**Bei Rivaroxaban ist kein Bridging erforderlich**

Bei einer Langzeit-Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten ist im Falle eines invasiven bzw. operativen Eingriffs die überbrückende Gabe eines niedermolekularen Heparins erforderlich. Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit erfordern neue orale Antikoagulanzen (NOAK) kein routinemäßiges Bridging, sondern lediglich eine perioperative Pause, so das Fazit eines von der Firma Bayer Vital GmbH veranstalteten Presseworkshops.

Die lange Halbwertszeit bei Vitamin-K-Antagonisten erfordert im Falle eines invasiven bzw. operativen Eingriffs ein Bridging mit einem Antikoagulanzen kürzerer Halbwertszeit, wobei in der Regel ein niedermolekulares Heparin eingesetzt wird. Bei der Indikationsstellung für ein solches Bridging müssen das eingriffsbedingte Blutungsrisiko und das Risiko thromboembolischer Komplikationen als Folge der Grunderkrankung gegenübergestellt werden. Häufige Indikation für eine Langzeit-Antikoagulation ist die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern. Dafür stehen inzwischen auch neue orale Antikoagulanzen (NOAK) wie der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) zur Verfügung.

Rivaroxaban vs. Enoxaparin: Pharmakokinetik identisch

Pharmakologische Untersuchungen zeigen, dass die Pharmakokinetik im Hinblick auf die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin mit der von Rivaroxaban nahezu identisch ist. So wird bei Gabe von Rivaroxaban die maximale Plasmakonzentration nach 2 bis 4 Stunden, bei Enoxaparin nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt bei Rivaroxaban 5 bis 9 Stunden, bei Enoxaparin 4 bis 7 Stunden [1]. Bei Gabe von Rivaroxaban ist angesichts seiner kurzen Halbwertszeit eine routinemäßige überbrückende Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin nicht notwendig, sondern lediglich eine perioperative Pause. Die antikoagulative Therapie mit Rivaroxaban sollte spätestens 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff unterbrochen werden, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung auch früher. Dabigatran muss bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung 4 bis 5 Tage vorher abgesetzt werden. Bei Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko

oder an kritischen Organen sollte die letzte Einnahme des NOAK 48 Stunden präoperativ erfolgen. Postoperativ kann die orale Antikoagulation mit dem NOAK dann wieder aufgenommen werden, wenn die Hämostase gesichert ist. Das ist frühestens nach acht Stunden der Fall, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko jedoch später.

Vorgehen beim Switchen

Im klinischen Alltag stellt sich gelegentlich die Frage, ob ein Patient mit einem Vitamin-K-Antagonisten präoperativ auf ein NOAK umgestellt werden sollte, um ein subkutanes Bridging zu umgehen. Die Überbrückung mit einem NOAK ist zwar theoretisch möglich, empfiehlt sich jedoch nicht. Sollte aus anderen Überlegungen eine Therapieumstellung von einem Vitamin-K-Antagonisten auf ein NOAK erforderlich sein, so darf die erste Gabe des NOAK nach Absetzen des Vitamin-K-Antagonisten und regelmäßigen INR-Kontrollen dann erfolgen, wenn der INR-Wert im unteren therapeutischen Bereich, in der Regel $< 2,0$ liegt. Umgekehrt muss beim Wechsel von NOAK auf einen Vitamin-K-Antagonisten die Antikoagulation mit dieser Substanz bei gleichzeitiger Gabe des Vitamin-K-Antagonisten so lange fortgeführt und kontrolliert werden, bis der INR $> 2,0$ beträgt. Dabei sollten die Bestimmungen des INR-Werts immer vor der Einnahme des NOAK erfolgen, da dieser die Messung beeinflussen kann. Sollte ein Patient, der zunächst mit einem niedermolekularen Heparin behandelt wurde, auf ein NOAK eingestellt werden, so ist ein solches Switching relativ einfach; statt der nächsten geplanten Injektion des niedermolekularen Heparins wird das NOAK gegeben. Wurde eine intravenöse Therapie mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt, so sollte die erste

Gabe des NOAK unmittelbar nach Ende der intravenösen Therapie erfolgen.

Notfall-Management unter neuen oralen Antikoagulanzen

Im Falle einer Notfall-Operation steht bei einem Patienten unter NOAK-Therapie der INR-Wert zur Beurteilung der aktuellen Gerinnungssituation nicht zur Verfügung. Während der Einfluss von Vitamin-K-Antagonisten auf das Blutungsrisiko mittels INR-Wert zuverlässig bestimmt werden kann, sind bei Gabe eines NOAK die gegebene Dosis und der Zeitpunkt der Einnahme entscheidend für das Blutungsrisiko. Deshalb ist es wichtig, genau zu wissen, wann die letzte Tablette eingenommen wurde. Wird der Patient zum Zeitpunkt des maximalen Wirkspiegels stationär aufgenommen, so stellt sich deshalb auch die Frage, wie lange der operative Eingriff hinausgezögert werden kann. Für Rivaroxaban gilt, dass bei einem Zeitintervall bis zu acht Stunden nach Tabletteneinnahme eine Dosierung von 10 mg Rivaroxaban täglich ein mittleres, eine Gabe von zweimal 15 mg täglich oder einmal 20 mg täglich ein hohes Blutungsrisiko bedingt. 9 bis 15 Stunden nach der Einnahme ist bei einer Dosierung von 10 mg der Einfluss auf die Hämostase nur gering, bei Gabe von einmal 20 mg oder zweimal 15 mg muss von einem mittleren Blutungsrisiko ausgegangen werden. Liegt die Tabletteneinnahme mindestens 16 Stunden zurück, so ist der Einfluss von Rivaroxaban auf die Hämostase gering bis minimal. Im Falle einer Blutung unter dem NOAK gelten die allgemeinen Maßnahmen des Notfall-Managements. Dazu gehören die mechanische Kompression soweit möglich, Bluttransfusionen und gegebenenfalls die endoskopische, radiologische oder chirurgische Blutstillung. Darüber hinaus empfiehlt sich die Gabe von PPSB (Prothrombinkonzentrat aus Faktor II, VII, IX, X). Wegen ihres hohen thrombogenen Risikos sind aPCC (FEIBA®) und der rekombinante Faktor VIIa (Novoseven®) nicht empfehlenswert; diese Substanzen sind meist auch nicht sofort verfügbar. Ein spezifisches Antidot steht weder für Rivaroxaban noch für Dabigatran zur Verfügung. Bei Dabigatran besteht jedoch die Möglichkeit, die

Substanz mittels Dialyse oder Hämofiltration zu eliminieren [2].

Fazit

Im Unterschied zu einem Vitamin-K-Antagonisten ist bei NOAK im Falle eines invasiven bzw. operativen Eingriffs die überbrückende Gabe eines niedermolekularen Heparins nicht erforderlich, da die Halbwertszeit sehr kurz ist. Es empfiehlt sich lediglich eine perioperative Pause, die spätestens 24 Stunden vor dem Eingriff beginnen sollte. Beim Wechsel von einem Vitamin-K-Antagonisten auf ein NOAK darf das NOAK erst dann gegeben werden, wenn der

INR-Wert unter 2,0 liegt. Umgekehrt sollte das NOAK frühestens abgesetzt werden, wenn unter dem Vitamin-K-Antagonisten der INR-Wert über 2,0 liegt. Um das Blutungsrisiko im Rahmen eines Notfallmanagements zuverlässig beurteilen zu können, muss der genaue Einnahmezeitpunkt und die Dosis des NOAK bekannt sein. Im Falle einer Blutung empfiehlt sich neben den allgemeinen blutstillenden Maßnahmen die Gabe von PPSB.

Quelle

Prof. Dr. med. Sylvia Haas, München; Vortrag „Perioperatives Management und Handhabung der Antikoagulation“ gehalten im Rahmen des Pres-

seworkshops „Fortschritte mit Xarelto® in der oralen Antikoagulation: Ergebnisse, Erkenntnisse und Erfolge“, veranstaltet von Bayer Vital GmbH, Kloster Roggenburg, 19. Juli 2013.

Literatur

1. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):12–9.
2. Makris M, et al. On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35–46.

Dr. med. Peter Stiefelhausen,
Hachenburg

Aktive Psoriasis-Arthritis

Ustekinumab verbessert Symptomatik signifikant und anhaltend

Der monoklonale IgG-Antikörper Ustekinumab ist seit 2009 für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen. Im September 2013 erteilte die Europäische Kommission auch die Zulassung für die Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf nichtbiologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika ansprechen. Hintergrund der neuen Zulassung sind die Studien PSUMMIT-1 und PSUMMIT-2, deren Daten bei einem Symposium der Janssen-Cilag GmbH anlässlich des 41. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) im September in Mannheim präsentiert wurden.

In Europa leiden etwa 2 bis 3 % der Menschen an Psoriasis; in Deutschland sind circa zwei Millionen betroffen [1, 2]. Für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis steht seit 2009 Ustekinumab (Stelara®) zur Verfügung. Der rein humane monoklonale IgG-Antikörper richtet sich gegen Interleukin(IL-) 12 und IL-23, indem er an deren p40-Protein-Untereinheit bindet. So blockiert der Antikörper die immunologische Signalkaskade, an deren Ende die inflammatorischen Zytokine Interferon gamma (IFN-γ), Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), IL-17 und IL-22 stehen, die für den systemischen Entzündungsprozess und die

epidermalen Hauterscheinungen der Plaque-Psoriasis von zentraler Bedeutung sind.

Die Entzündung betrifft aber nicht nur die Haut, sondern ist mit hoher Komorbidität assoziiert: So leidet etwa jeder fünfte Patient mit Schuppenflechte auch an einer Psoriasis-Arthritis. Dass der Mechanismus der Anti-p40-Inhibition auch bei der Gelenkbeteiligung signifikant wirksam und wie in der dermatologischen Anwendung gut verträglich ist, zeigten die Studien PSUMMIT-1 [3] und PSUMMIT-2 [4]. Die beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien bildeten die Grundlage für die

rheumatologische Indikation: Seit September 2013 ist Ustekinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf nichtbiologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) nicht ausreichend ansprechen, zugelassen.

PSUMMIT-1 und PSUMMIT-2

In die beiden Studien waren insgesamt 927 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis eingeschlossen. Im Median hatten sie zehn bis elf geschwollene und 20 bis 22 druckschmerzhafte Gelenke. 70 % zeigten auch eine Daktylitis (Entzündung an Finger oder Zehe), bis zu 48 % eine Enthesitis (Entzündung der Sehnenansätze). 58 % der Patienten in PSUMMIT-2 waren mit einem TNF-α-Inhibitor vorbehandelt, in PSUMMIT-1 waren sie Anti-TNF-naiv. Ustekinumab wurde als subkutane Injektion in zwei Dosierungen (90 mg und 45 mg) in Woche 0 und 4 und anschließend alle 12 Wochen verabreicht. Alle Patienten der Placebo-Gruppe hatten nach 24 Wochen auf 45 mg Ustekinumab gewechselt.

In PSUMMIT-1 zeigten sich für beide Dosierungen in Woche 24 (also nach nur drei Injektionen) hohe klinische Ansprechraten, die der Placebo-Gruppe signifikant überlegen waren und

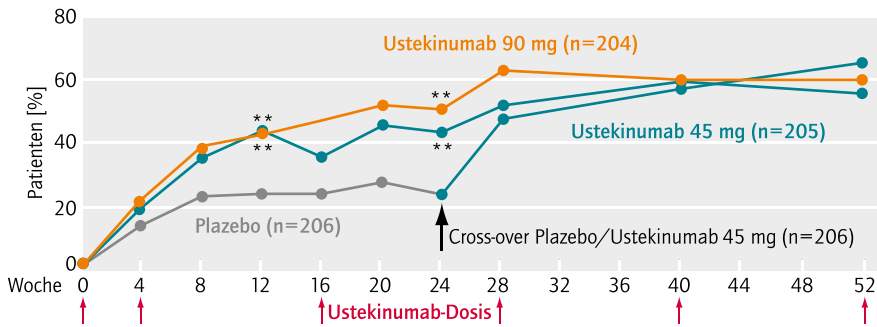


Abb. 1. PSUMMIT-1-Studie [mod. nach 3]

ACR20-Ansprechraten mit signifikanter Überlegenheit (**) von Ustekinumab verglichen mit Placebo zu Woche 24 (primärer Endpunkt) und leichter Steigerung der Ansprechraten im weiteren Verlauf

sich über 52 Wochen weiter steigerten (Abb. 1). Ein Ansprechen nach den ACR20-Kriterien des American College of Rheumatology (Verbesserung der Parameter um 20%) bis Woche 24 erreichten 49,5% in der Hochdosis-beziehungsweise 42,4% in der Niedrigdosis-Gruppe; unter Placebo waren es 22,8%. Unter der Erhaltungstherapie steigerten sich die ACR20-Ansprechraten bis Woche 52 auf 60,3% beziehungsweise 55,7%. Signifikante Unterschiede zu Placebo zeigten sich in Woche 24 auch in der ACR50-Response (27,9% bzw. 24,9% unter Verum vs. 8,7% unter Placebo) und in der ACR70-Response (14,2% bzw. 12,2% vs. 2,4%), die bis Woche 52 ebenfalls deutlich gesteigert werden konnten.

Der Schweregrad der Hauterscheinungen, gemessen als Psoriasis Area and Severity Index (PASI), besserte sich unter der Ustekinumab-Behandlung deutlich. Fast zwei Drittel der Patienten erreichten einen PASI75, also eine Senkung des Scores um 75%. Begleit-

manifestationen wie Enthesitis besserten sich in den relevanten Scores um 74 bis 88%, Daktylitis nach 52 Wochen sogar um 100%.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in PSUMMIT-2. Die hier eingeschlossenen Patienten, die bereits zuvor mit TNF- α -Blocker behandelt wurden, profitierten ebenfalls signifikant von der Therapie mit Ustekinumab.

Stabile Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Ustekinumab in PSUMMIT-1 war in der kontrollierten Phase mit 1,5 bis 2% schwerwiegenden Ereignissen mit Placebo vergleichbar und veränderte sich im Studienverlauf nicht. Bis Woche 52 traten weder maligne Erkrankungen noch Tuberkulose, opportunistische Infektionen oder Todesfälle auf. Insgesamt sind die Sicherheitsdaten zu Ustekinumab konsistent mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil in der Behandlung der Plaque-Psoriasis, das bis

zu fünf Jahre Erfahrung aus bisherigen klinischen Studien überblickt.

Fazit

Die IL-12/23-Blockade mit dem monoklonalen Antikörper Ustekinumab verbesserte die Symptome der aktiven Psoriasis-Arthritis signifikant und stellt in dieser Indikation offenbar eine wirksame Alternative zur Biologika-Therapie mit TNF- α -Inhibitoren dar.

Quelle

Prof. Dr. med. Diamant Thaci, Lübeck; Prof. Dr. med. Jürgen Wollenhaupt, Hamburg; Symposium „Haut–Sehne–Gelenk: Zur Rolle von IL12/IL23 bei der chronisch-entzündlichen (Haut-)Erkrankung Plaque-Psoriasis und neue Erkenntnisse in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH im Rahmen des 41. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Mannheim, 20. September 2013.

Literatur

- Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology* 2006;212:327–37.
- Augustin K, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147–51.
- McInnes I, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013 Jun 12. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
- Ritchlin C, et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis despite prior conventional non-biologic and anti-TNF biologic therapy: 1 year results of the PSUMMIT 2 trial [abstract]. *EULAR Annual European Congress of Rheumatology*; 12–15 June 2013; Madrid, Spain. Abstract nr. OP0001.

Michael Koczonek,
Bremen

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Afatinib** (Giotrif, Boehringer Ingelheim) bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Alogliptin** allein (Vipidia, Takeda) und in Kombination mit Metformin (Vipdomet, Takeda) und Pioglitazon (Incesync, Takeda) Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Cobicistat** (Tybost, Gilead und in Stribild, Gilead) als pharmakokinetischer Enhancer für die HIV-Proteaseinhibitoren Atazanavir und Darunavir (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Defibrotid** (Defitelio, Gentium) bei schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (siehe Notizen Nr. 9/2013)

Zulassungsempfehlung für Macitentan (Opsumit, Actelion): Der oral applizierbare, duale Endothelin-Rezeptorblocker soll bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Klasse II und III zugelassen werden. Bei schwangeren Frauen ist Macitentan kontraindiziert (siehe auch wichtige Mitteilungen der FDA).

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Zulassungsempfehlung für Vortioxetin (Brintellix, Lundbeck): Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer soll für die Behandlung von Patienten mit Major Depression zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Zulassungserweiterung für Certolizumab pegol (Cimzia, UCB) empfohlen: Der TNF-alpha-Blocker kann nun bei erwachsenen Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden, wenn das Ansprechen auf die bisherige Therapie nicht ausreichend war. Als Monotherapie kann Certolizumab pegol eingesetzt werden, wenn eine Methotrexat-Therapie nicht möglich ist.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Zulassungserweiterung für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil (Eviplexa, Gilead) empfohlen: Die Kombination soll nun auch bei HIV-Infizierten ohne bekannte Resistenz-assoziierte

Mutationen gegen NNRTI eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Zulassungserweiterung für Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatvakzine (Synflorix, GlaxoSmithKline) empfohlen: Der Impfstoff soll nun auch zur Immunisierung gegen Pneumonie durch Pneumokokken eingesetzt werden können; bisher wurde eine Immunisierung gegen eine durch Pneumokokken verursachte invasive Erkrankung (z. B. Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie, Bakteriämie) oder eine durch Pneumokokken verursachte Otitis media angestrebt.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Zulassungserweiterung für präpandemischen Grippeimpfstoff (Vepacel, Baxter): Der A/H5N1 Grippeimpfstoff soll zukünftig auch bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Compassionate-Use-Programm für Sofosbuvir (Sofosbuvir, Gilead) empfohlen: Der Polymerase-Inhibitor kann im Rahmen des Programms bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden, die auf eine Lebertransplantation warten oder nach der Transplantation aggressive Rezidive erleiden.

Zum dritten Mal erteilt die EMA die Empfehlung zum Einsatz eines Arzneimittels in einem so genannten Compassionate-Use-Programm. So können Patienten mit einer lebensbedrohlichen, chronischen und mit schweren Einschränkungen einhergehenden Erkrankung, für die es keine zugelassene Therapie gibt, ein Arzneimittel erhalten, das noch in der Entwicklung und somit nicht zugelassen ist.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Keine Zulassungserweiterung für Denosumab (Xgeva, Amgen): Der gegen den so genannten RANK-Liganden gerichtete Antikörper soll nicht für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom und hohem Risiko für Knochenmetastasen zugelassen werden, weil der Nutzen das Risiko nicht wesentlich übersteigt. Zugelassen ist Denosumab bisher bei bestehenden Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Sicherheitshinweis zu kurz wirkenden Beta-Agonisten (SABA) in oraler oder rektaler Form in der Schwangerschaft: Diese sollten wegen kardiovaskulärer Risiken nicht mehr zur Wehenhemmung eingesetzt werden. Die Anwendung parenteraler SABAs ist in allen zugelassenen geburtshilflichen Indikationen auf maximal 48 Stunden unter Kontrolle eines Facharztes zu begrenzen.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013, AkdÄ Drug-Safety-Mail 53–2013 vom 7.10.2013

Sicherheitsmitteilung zu Hydroxyethylstärke(HES)-Präparaten: Auf Initiative des BfArM hatte die EMA bereits Mitte des Jahres die Zulassungsrücknahme des Volumenersatzmittels empfohlen. Nun bestätigt das Pharma-

covigilance Risk Assessment Committee (PRAC), dass HES-Präparate nicht mehr bei Patienten mit Sepsis oder Brandverletzungen eingesetzt werden sollen, weil das Risiko für Nierenschäden und die Sterblichkeit erhöht werden. Die Zulassung soll zurückgenommen werden.

Mitteilung der EMA vom 11.10.2013, Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Nutzen-Risiko-Bewertung zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva: Nach Prüfung der Unterlagen zum Risiko thromboembolischer Komplikationen kommt das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zu dem Schluss, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

Mitteilung der EMA vom 11.10.2013

Empfehlungen zur Einschränkung der Anwendung von Metoclopramid (z. B. Paspartin, Abbott) bestätigt: Das Prokinetikum soll künftig nur noch maximal 5 Tage verordnet werden. Bei Kindern unter einem Jahr ist es kontraindiziert und bei älteren Kindern gilt es als Mittel der zweiten Wahl bei Übelkeit und Erbrechen, das durch Chemotherapie oder postoperativ bedingt ist. Die Konzentration flüssiger Zubereitungen soll auf maximal 1 mg/ml beschränkt werden, da stärker konzentrierte Lösungen in der Vergangenheit bei Kindern immer wieder zu Überdosierungen geführt haben. Hintergrund ist eine Sicherheitsprüfung, die die französische Arzneimittelagentur ANSM veranlasst hatte, wegen der Gefahr neurologischer Nebenwirkungen. MCP ist nicht zentral zugelassen, die Empfehlungen sollen aber vereinheitlicht werden.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Empfehlung zur Einschränkung der Anwendung von Nicardipin i.v.: Der Calciumantagonist soll nur noch als Infusion für die Behandlung der akuten, lebensbedrohlichen Hypertonie und zur Kontrolle von Bluthochdruck nach Operationen eingesetzt werden, zudem soll es nur von Spezialisten im Krankenhaus mit Intensivstation als Dauerinfusion gegeben werden. In Deutschland ist derzeit kein intravenöses Nicardipin-Präparat im Handel.

Mitteilung der EMA vom 25.10.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Macitentan (Opsumit, Actelion): Der oral applizierbare Endothelin-Rezeptorblocker wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) zugelassen. Bei schwangeren Frauen ist Macitentan kontraindiziert. Frauen dürfen nur im Rahmen eines speziellen Programms (REMS-Programm) behandelt werden (siehe auch wichtige Mitteilungen der EMA).

Mitteilung der FDA vom 18.10.2013

Zulassung für Riociguat (Adempas, Bayer): Der Guanylatcyclasestimulator ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (VTEPH) ohne oder mit Operation und für Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PAH) unbekannter Ursache. Riociguat darf nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Frauen können nur innerhalb eines speziellen Programms (Adempas REMS) behandelt werden.

Mitteilung der FDA vom 8.10.2013

Zulassung für Vortioxetin (Brintellix, Takeda, Lundbeck): Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit Major Depression.

Mitteilung der FDA vom 30.09.2013

Zulassungserweiterung von Pertuzumab (Perjeta, Roche): Der monoklonale, gegen HER2 gerichtete Antikörper kann nun auch zur präoperativen Therapie bei Frauen mit Mammakarzinom im frühen Stadium eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 30.09.2013

Warnhinweis zu Ponatinib (Iclusig, Ariad): Die FDA prüft vermehrte Berichte über schwere und lebensbedrohliche Thrombosen und Gefäßverengungen bei Einnahme des bei Leukämie-Erkrankungen eingesetzten Ponatinib. Das Risiko wird weiter geprüft und die Öffentlichkeit informiert, wenn neue Informationen vorliegen. Solange sollten die Ärzte im individuellen Fall entscheiden, ob der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Mitteilung der FDA vom 11.10.2013

Warnhinweis für Tigecyclin (Tygacil, Pfizer) wegen erhöhtem Letalitätsrisiko: Aufgrund eines Verdachts im September 2010 für ein erhöhtes Sterberisiko unter dem intravenösen Antiinfektivum im Vergleich zu anderen intravenösen Antiinfektiva wurde eine Analyse durchgeführt, deren Ergebnis nun vorliegt: Demnach liegt das Sterberisiko bei Anwendung von Tigecyclin bei 2,5% und bei anderen Antibiotika bei 1,8%. Die meisten Todesfälle waren auf eine Verschlechterung der Infektion, auf Infektionskomplikationen oder weitere begleitende Erkrankungen zurückzuführen.

Mitteilung der FDA vom 27.09.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Numeta G16 %E (Baxter) wegen möglichem Risiko für das Auftreten einer Hypermagnesiämie: Bei der Anwendung der Lösung zur parenteralen Ernährung von reifen Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis 2 Jahren besteht ein mögliches Risiko für das Auftreten einer Hypermagnesiämie. Besonders gefährdet sind Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Neugeborene, deren Mütter vor der Geburt zusätzlich Magnesium erhielten. Die Serummagnesiumspiegel sollten zu Behandlungsbeginn und in angemessenen Abständen überprüft werden. Das medizinische Fachpersonal sollte auf Zeichen einer Hypermagnesiämie wie allgemeine Schwäche, Ateminsuffizienz, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen achten. Eine Hypermagnesiämie verursacht eventuell auch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Hautrötung.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 54–2013 vom 09.10.2013

Rote-Hand-Brief zu Anti-D-Immunglobulin vom Menschen (Rhesonativ, Octapharma): Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief, dass aufgrund einer Änderung der geltenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs für subkutane Immunglobuline die Möglichkeit entfällt, Rhesonativ subkutan zu verabreichen. Zugelassen ist ausschließlich die intramuskuläre Applikation.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 55–2013 vom 11.10.2013

Rote-Hand-Brief zu Eisen-Präparaten zur intravenösen Applikation wegen Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen: Alle intravenösen Eisen-Präparate können schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang verursachen. Auf europäischer Ebene wurde eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Eisen-Präparaten zur intravenösen

Applikation durchgeführt, aus der sich wichtige Informationen ergeben haben, unter anderem zu Kontraindikationen (u.a. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile), Risikofaktoren für schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (u.a. bekannte Allergien, immunologische oder inflammatorische Erkrankungen,

Asthma) und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominimierung und Aufklärungsmaßnahmen. Einzelheiten sind auch in den geänderten Fachinformationen enthalten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 56–2013 vom 22.10.2013

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Sauße und Dr. Stefan Fischer
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 32 vom 1. 10. 2013

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Dopplenummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der 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 jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

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



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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