

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

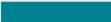
Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

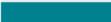
 **Therapierefraktäre Pneumonie**



 **Strontiumranelat zur Behandlung der Osteoporose beim Mann**

 **Prasugrel vs. Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom ohne Intervention**

 **Enzalutamid bei kastrationsresistentem Prostata-Ca**

 **Neue langwirksame Anticholinergika bei COPD**

 **Notizen**

1/2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 1/2
Januar/Februar 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, Hornburg
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. Tanja Liebing
Birgit Hecht
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/M.
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. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
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

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Psyche und Krebs

Ein neuer pharmakologischer Therapieansatz?

1

Übersicht

Sebastian R. Ott, Bern, und Hartmut M. Lode, Berlin

Therapierefraktäre Pneumonie

3

Zertifizierte Fortbildung

Johann D. Ringe, Leverkusen

Osteoporose beim Mann

Erweiterte Indikation für Strontiumranelat

9

11



Klinische Studie

Akutes Koronarsyndrom: Prasugrel und Clopidogrel bei ACS ohne
Koronarintervention gleich wirksam und sicher

16

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

18

Multiple Sklerose: Keine Wirkung von Ginkgo biloba bei MS-assoziierten kognitiven Störungen – Neu diagnostizierte Epilepsie: Levetiracetam, Carbamazepin und Valproinsäure als Monotherapie vergleichbar – Maligne Astrozytome bei älteren Patienten: Temozolomid vergleichbar wirksam wie Strahlentherapie – Gastrointestinale Stromatumoren: Neuer Standard adjuvante Imatinib-Therapie über drei Jahre bei operablen GIST – Intensivpatienten: Erhöhtes Risiko für gefährliche Interaktionen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

22

Thromboseprophylaxe und -therapie: Antikoagulation bei Risikopatienten – Supportive Therapie: Denosumab bei Knochenmetastasen – Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Enzalutamid verlängert Überleben und verbessert Lebensqualität – Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Ablation ohne Hypothyreose – COPD: Nachhaltige Bronchodilatation mit Acilidinium – COPD: Dauertherapie mit Glycopyrronium-Inhalation – Invasive Pneumokokkenkrankung: Erfolge der Pneumokokken-Konjugatimpfung – Pneumonie: Neue Biomarker verbessern Prognoseabschätzung schon in der Notfallaufnahme – Aktualisierte ESC-Leitlinie systolische Herzinsuffizienz: Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten sind 1A-Empfehlung

Notizen

34

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

36

Psyche und Krebs

Ein neuer pharmakologischer Therapieansatz?

Dass psychische Belastungsfaktoren einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf von malignen Erkrankungen haben können, gilt heute als wissenschaftlich gesichert. Umgekehrt können entsprechende soziale Unterstützung und psychotherapeutische Interventionen den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Doch die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bisher nur ansatzweise erforscht.

Konzept des „tumor microenvironment“

Erst in den letzten Jahren beschäftigt sich die onkologische Forschung mit dem Konzept des „tumor microenvironment“. Darunter werden diejenigen Kompartimente, Zellen, Kommunikations- und Versorgungsstrukturen des Tumors und seiner Umgebung verstanden, ohne die das Wachstum und die Ausbreitung bösartiger Zellen nicht möglich wären. Psychoneuroendokrinologische Studien beschäftigen sich mit den psychischen Einflüssen auf dieses „tumor microenvironment“.

Bekannterweise erfolgt die Kommunikation von Stressreizen im Körper vorrangig über zwei Systeme, nämlich das autonome Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Beide Systeme stehen unter dem Einfluss kortikaler und limbischer Strukturen und sind in der Lage, Informationen reziprok zu vermitteln. Die Hauptbotenstoffe, die bei chronischem Stress oder Depressionen vermehrt freigesetzt werden, sind die *Katecholamine* Adrenalin und Noradrenalin sowie das *Cortisol*.

Verschiedene Mechanismen

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom die Immunreaktionen der T-Lymphozyten und der natürlichen Killer-Zellen vermindert sind. Auf der Oberfläche dieser Zellen befinden sich Rezeptoren für Stresshormone, deren Expression vom Ausmaß der Stressbelastung abhängig ist. In den letzten Jahren konnte eine Reihe weiterer Interaktionen zwischen Stresshormonen und dem „tumor microenvironment“ nachgewiesen werden, Katecholamine spielen demnach auch bei der Angiogenese, der Metastasierung und den Entzündungsreaktionen in der Tumorumgebung eine wichtige Rolle.

So werden über einen beta-adrenergen Signalweg auch angiogenetische Wachstumsfaktoren vermehrt gebildet, das heißt, die Angiogenese wird gefördert, was letztendlich den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst. Man spricht heute von *Schaltern* der Angiogenese oder Metastasierung, die durch Katecholamine umgelegt werden können.

Aber nicht nur die Freisetzung von Stresshormonen, sondern auch Entzündungsprozesse können durch psychische Einflüsse verstärkt werden. Aus Untersuchungen bei gesunden Probanden weiß man, dass Stress und negative Emotionen direkt zu einer Erhöhung des proinflammatorischen Interleukin 6 und zur Aktivierung weiterer intrazellulärer Signalwege führen. Dem Interleukin 6 werden wiederum ungünstige Wirkungen innerhalb des Tumorgeschehens nachgesagt. Erhöhte Interleukin-6-Konzentrationen findet man bei zahlreichen malignen Erkrankungen, und diese korrelieren beispielsweise bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom nicht nur mit der Krankheitsprogression, sondern auch mit der Resistenzrate gegenüber Chemotherapeutika.

Sind Betablocker sinnvoll?

Wenn der Krankheitsverlauf bei Tumorpatienten durch Stress, genauer gesagt durch Katecholamine ungünstig beeinflusst wird, so drängt sich die Frage auf, ob die Ausschaltung dieser Hormone durch *Betablocker* eine sinnvolle Therapieoption darstellen könnte. In Tiermodellstudien konnte durch die Gabe des

Betablockers Propranolol die ungünstige Stresswirkung auf die Angiogenese bei Tumoren abgeschwächt werden. Auch Studien bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom legen einen günstigen Einfluss von Betablockern nahe. Diese ersten Ergebnisse liefern wichtige Hinweise auf mögliche neue Therapiestrategien für Tumorpatienten. Um den Stellenwert solcher neuen pharmakologischen Therapieoptionen wie beispielsweise der perioperativen Gabe von Betablockern beurteilen zu können, sind jedoch weitere intensive Forschungsaktivitäten erforderlich.

Quelle

Dr. Jochen Hefner, Würzburg; Vortrag „Psychoneuroimmunologie und Krebs“, gehalten im Rahmen des 51. Bayerischer Internistenkongresses, München, 20. Oktober 2012.

Literatur

- Hefner J. Psychoneuroimmunologie und Krebs. *Onkologie* 2011;17:839–50; doi: 10.1007/s00761-011-2077-x Online publiziert: 12. Juni 2011.
- Costanzo ES, et al. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 2005;104:305–13.
- Jehn CF, et al. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006;107:2723–9.
- Lutgendorf SK, et al. Depression, social support, and beta-adrenergic transcription control in human ovarian cancer. *Brain Behav Immun* 2009;23:176–83.
- Shahzad MM, et al. Stress effects on FosB- and interleukin-8 (L8)-driven ovarian cancer growth and metastasis. *J Biol Chem* 2010;285:35462–70.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Therapierefraktäre Pneumonie

Sebastian R. Ott, Bern, und Hartmut M. Lode, Berlin

Die ambulante Pneumonie zählt zu den wichtigsten Infektionskrankheiten in industrialisierten Ländern. Mit der Einführung von potenten Antibiotika ist es gelungen, die ursprünglich sehr hohe Letalität zu senken und somit die Prognose unserer Pneumoniepatienten deutlich zu verbessern. Normalerweise kommt es nach Beginn der antibiotischen Behandlung zu einer raschen klinischen Besserung, und der Großteil der Patient erreicht nach 2 bis 3 Tagen klinische Stabilität.

Aber was ist, wenn der Verlauf nicht den Erwartungen entspricht und die Pneumonie nicht auf die Therapie anspricht oder sich der Patient sogar verschlechtert?

Im Folgenden möchten wir einen Überblick über mögliche Ursachen für Therapieversagen bei der ambulant erworbenen Pneumonie geben. Aus dem Wissen über die Gründe eines Therapieversagen lassen sich dann Ansätze für ein diagnostische Vorgehen bei therapierefraktärer Pneumonie und schließlich therapeutischen Empfehlungen ableiten.

Arzneimitteltherapie 2013;31:3–8.

Weltweit zählen Infektionen der tiefen Atemwege zu den häufigsten Infektionserkrankungen. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia; CAP) in Deutschland noch vor arteriellem Hypertonus, Schlaganfall und Myokardinfarkt die häufigste Einzelindikation für eine stationäre Aufnahme ist [1]. Bei jährlichen Inzidenzraten zwischen 1,6 und 10,8 pro 1000 Erwachsenen in Europa erkranken somit in Deutschland jedes Jahr schätzungsweise 800 000 bis 1 Million Erwachsene an einer CAP [2]. Der Großteil der Patienten kann ambulant behandelt werden, nur ein Viertel aller Patienten muss stationär betreut werden. Vor der Antibiotika-Ära war die CAP wegen ihrer hohen Letalität sehr gefürchtet. Erst die Einführung von wirksamen Antibiotika wie Penicillin in den 1940er Jahren führte zu einer deutlichen Abnahme der CAP-Letalität. Allerdings versterben auch heutzutage noch rund 6 bis 13% aller CAP-Patienten in der akuten Phase ihrer Erkrankung trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie [3–5]. Während im ambulanten Bereich die Letalität mit etwa 1% eher gering ist, kommt es mit zunehmender Krankheitsschwere zu einem Anstieg bis auf 30 bis 50% bei intensivpflichtigen Patienten [6, 7]. Somit ist die CAP in Deutschland die häufigste Todesursache unter den Infektionserkrankungen und im klinischen Alltag erscheint sie oft als akuter Notfall, der einer schnellen und gezielten Behandlung bedarf.

Da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der verursachende Erreger in der Regel nicht bekannt ist, erfolgt die antibiotische Initialbehandlung als kalkulierte Therapie, wobei sich die Wahl des antibiotischen Regimes an aktuellen Leitlinien (z. B. [12, 13]) und den regionalen Resistenzraten orientieren sollte. Selbst bei adäquater Behandlung erleiden rund 15% aller Patienten ein Therapieversagen, was zu

Tab. 1. Kriterien für klinische Stabilität bei CAP-Patienten (nach [22])

Temperatur $\leq 37,8$ °C
Herzfrequenz ≤ 100 /min
Atemfrequenz ≤ 24 /min
Systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg
SaO ₂ ≥ 90 % oder PaO ₂ ≥ 60 mm Hg bei Raumlufatmung
Gesicherte orale Nahrungsaufnahme und/oder Medikamenteneinnahme [#]
Normaler Mentalstatus [#]

SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck.

[#] Nicht zwingend erforderlich für die Beurteilung der klinischen Stabilität, zeigt jedoch an, dass ein Wechsel auf eine orale Gabe/eine Entlassung erfolgen kann.

einer signifikanten Erhöhung der Sterblichkeit der Betroffenen führt [8–11]. Deshalb ist gerade in den ersten Tagen der Behandlung eine engmaschige klinische Überwachung der Patienten erforderlich. Zusätzlich empfehlen aktuelle Leitlinien neben dem täglichen klinischen Monitoring auch eine laborchemische Reevaluation am dritten Behandlungstag [12, 13]. Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass CAP-Patienten bei erfolgreicher Therapie in der Regel 48 bis 72 Stunden nach Behandlungsbeginn klinische Stabilität erlangen. Typische Zeichen eines guten Therapieansprechens sind Normalisierung der Körpertemperatur, Verbesserung des Gasaustauschs mit Normalisierung der Oxygenierung bei Raumlufatmung und eine stabile kardiovaskuläre Situation (Tab. 1) [14].

Dr. Sebastian R Ott, Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, 3010 Bern, Schweiz, E-Mail: sebastian.ott@insel.ch
Prof. Dr. Hartmut M Lode, RCCOS - affil. Institut für Klinische Pharmakologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Reichsstr. 2, 14052 Berlin

Tägliche Laborkontrollen (z.B. C-reaktives Protein [CRP], Leukozytenzahl oder Procalcitonin) sind bei adäquatem klinischem Verlauf nicht angezeigt. Sie sind jedoch im Rahmen der empfohlenen Reevaluation 72 Stunden nach Behandlungsbeginn unverzichtbar, da unter anderem ein ausbleibender Abfall des CRP nach drei Behandlungstagen auf unter 50% des Ausgangswerts mit einer bis fünffach erhöhten Mortalität einhergeht. Ferner bedürfen betroffene Patienten (d.h. Patienten mit CRP-Abfall um weniger als 50%) signifikant häufiger einer maschinellen Beatmung und weisen mehr infektiöse Komplikationen auf [15, 16]. Jede klinische Verschlechterung nach Behandlungsbeginn oder eine fehlende klinische Stabilität zum Zeitpunkt der Reevaluation nach 48 bis 72 Stunden trotz adäquater Therapie sollten eine kritische Neubewertung der Gesamtsituation nach sich ziehen. Hierbei sollten drei wichtige Fragen beantwortet werden:

1. **Adäquate Therapie?** Bestehen entscheidende Lücken in der initialen Behandlung (z.B. fehlende Erfassung von „atypischen“ Erregern, z.B. Mykoplasmen oder Legionellen) oder liegen Hinweise für einen resistenten Erreger vor? Ausreichende Dosierung?
2. Liegen infektiobedingte oder nicht infektiobedingte *Komplikationen* vor?
3. Stimmt die *Diagnose CAP?*

Grundsätzlich werden zwei klinische Verlaufsformen eines fehlenden Ansprechens auf die begonnene Therapie unterschieden: *progrediente Pneumonie* („progressive pneumonia“) und *nicht ansprechende Pneumonie* („non-responding pneumonia“) [11, 14, 17, 18]. In der Literatur wird die Häufigkeit eines Therapieversagens bei der Behandlung der CAP je nach Studie mit 5 bis 19% angegeben [11, 19]. Die besondere Bedeutung eines Therapieversagens liegt vor allem darin, dass es neben weiteren Risikofaktoren (Tab. 2) signifikant die Überlebenschance der Patienten verringert.

Nach dem zeitlichen Auftreten des Therapieversagens wird ein frühes Versagen („early failure“) von einem spätem Versagen („late failure“) unterschieden. Traditionell wird von

Tab. 2. Risikofaktoren für eine erhöhte CAP-Letalität, mit Angabe des Odds-Ratios (OR) für den Vergleich mit Nichtvorliegen des Risikofaktors, soweit verfügbar [18, 66]

Alter >65 Jahre (OR 5,03)
Begleiterkrankungen (OR 1,1 bis 5,9)
• Kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, KHK)
• Neurologische Erkrankungen
• COPD
• Leberzirrhose
• Akute Niereninsuffizienz (OR 4,8)
• Diabetes mellitus
APACHE-II-Score > 24 (OR 2,2)
Zeichen eines Schocks (OR 13,0)
Multilobäre/bilaterale Infiltrate (OR 2,9)
Vorhergehende Hospitalisierung
Vorhergehende Antibiotikabehandlung
Pleuraerguss (OR 2,7)
Bewusstseinsminderung
Inadäquate Initialtherapie (OR 2,24)

CAP: ambulant erworbene Pneumonie; KHK: koronare Herzkrankheit; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

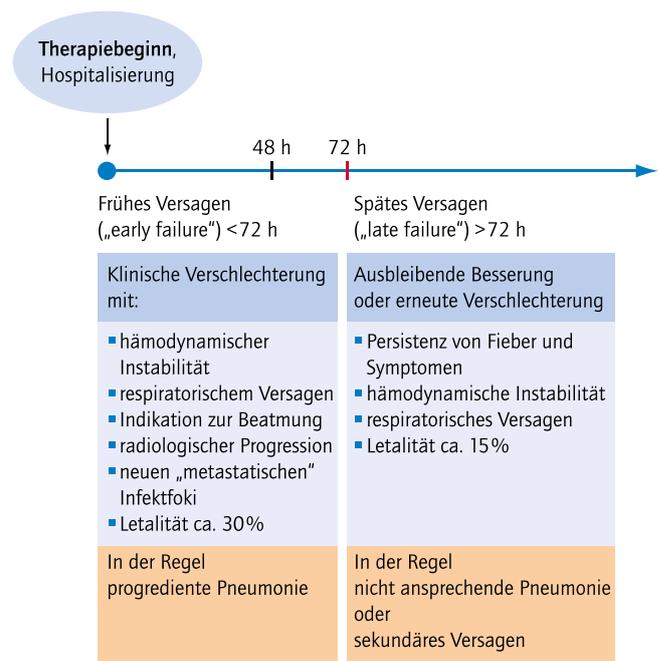


Abb. 1. Einteilung des Therapieversagens bei Pneumonie nach dem zeitlichen Auftreten

einem *frühen Versagen* gesprochen, wenn es innerhalb der ersten 72 Stunden nach Krankheitsbeginn auftritt. Dementsprechend liegt ein *spätes Versagen* vor, wenn nach 72 Stunden der Behandlung kein adäquates Therapieansprechen zu beobachten ist oder wenn sich der Patient nach mehr als 72 Stunden klinisch verschlechtert (Abb. 1) [9, 11, 19, 20]. Im Wesentlichen spielen drei Ursachen eine wichtige Rolle beim Auftreten eines Therapieversagens. Dies sind neben patientenspezifischen Faktoren, zum Beispiel einer genetischen Disposition mit einer überschießenden Immunantwort, auch erkrankungs- oder erregerbedingte Faktoren wie besondere Virulenzfaktoren oder Resistenzen sowie die Wahl der antibiotischen Therapie, die unter Umständen Lücken im antimikrobiellen Spektrum aufweisen kann. In der Regel handelt es sich allerdings um ein Zusammenspiel mehrerer dieser Faktoren (Abb. 2).

Progrediente Pneumonie („progressive pneumonia“)

Die Verlaufsform der progredienten Pneumonie ist dadurch gekennzeichnet, dass trotz Einleitung einer antibiotischen Therapie eine *rasche klinische Verschlechterung* eintritt, die schnell in einem respiratorischen Versagen und/oder einer schweren Sepsis mit oder ohne septischen Schock münden kann. Normalerweise manifestiert sich eine progrediente Pneumonie als frühes Versagen innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Infektion und wird meist direkt durch infektionsbedingte Faktoren verursacht. Hierzu zählt vor allem eine *Erregerpersistenz*, die sich besonders bei resistenten Keimen findet, aber auch darauf beruhen kann, dass ein bislang unentdeckter kausaler Erreger vorliegt, der somit möglicherweise noch nicht behandelt wurde. Es sollte aber auch daran gedacht werden, dass ein *sekundäre nosokomiale Superinfektion* vorliegen oder sich *infektiologische Komplikationen* wie Abszedierungen im Lungenparenchym

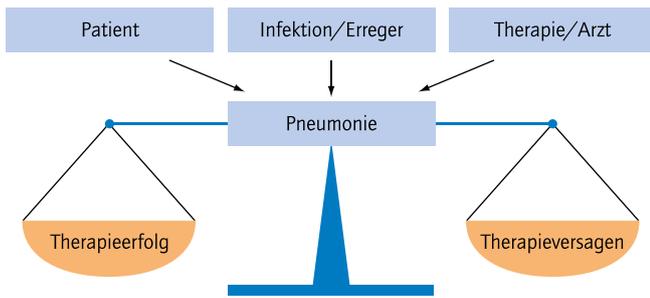


Abb. 2. Einflussfaktoren für ein Therapieversagen bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP)

oder ein Pleuraempyem entwickelt haben könnten. Ferner ist gerade in der Anfangsphase der Entzündung die *Immunantwort* des Patienten auf die Pneumonie von großer Bedeutung. Kommt es durch eine genetische Disposition zu einer überschießenden Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, kann dies zu einer raschen Progredienz mit schwerem systemischem Inflammationsyndrom oder Sepsis führen. Es konnte gezeigt werden, dass initial deutlich erhöhte Serumkonzentrationen von Interleukin (IL) 6 einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte Pneumonieletalität darstellen, insbesondere wenn diese Werte im Verlauf persistierend erhöht bleiben [21].

Die routinemäßige Durchführung einer *kurzfristigen radiologischen Verlaufskontrolle* ist nicht sinnvoll. Findet sich nämlich in den ersten Tagen lediglich eine radiologische Verschlechterung, so darf dieser Befund nicht zwingend als Hinweis für ein Therapieversagen gewertet werden. Nur wenn sich ein Patient auch klinisch verschlechtert, deuten progrediente pulmonale Infiltrate auf ein Therapieversagen hin. Deshalb sollte eine kurzfristige Röntgen- oder CT-Verlaufsuntersuchung nur im Falle einer klinischen Verschlechterung erfolgen. Eine radiologische *Abschlusskontrolle*, wenn erforderlich (z. B. bei aktiven Rauchern, älteren Patienten [> 65 Jahre] oder relevanten Komorbiditäten), sollte frühestens zwei Wochen nach Ende der Antibiotikatherapie erfolgen, da es teilweise mehrere Wochen dauern kann, bis sich pneumonische Infiltrate radiologisch vollständig wieder zurückgebildet haben [12, 22]

Nicht ansprechende Pneumonie („non-responding pneumonia“)

Wie bereits erwähnt, erreichen die meisten CAP-Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn klinische Stabilität. Deshalb sollten Patienten, bei denen bis zu diesem Zeitpunkt bei fehlender Verschlechterung eine klinische Besserung ausbleibt, als *nicht ansprechende Pneumonie* klassifiziert werden. Glücklicherweise handelt es sich bei rund 50% dieser Patienten lediglich um ein *verzögertes Ansprechen* und nicht um ein Therapieversagen im eigentlichen Sinne. Gründe für ein verzögertes Ansprechen können die initiale Schwere der Pneumonie mit deutlich längeren Intervallen bis zur klinischen Besserung bei schweren Pneumonien oder ein höheres Patientenalter und Begleiterkrankungen sein. Hilfreich ist hier die Verlaufsbestimmung der CRP-Serumkonzentration, wobei ein Abfall von weniger als 50% nach drei Behandlungstagen auf ein Nichtansprechen hindeutet [23]. Sollte es sich lediglich um ein verzöger-

tes Ansprechen handeln, sind in der Regel keine weiteren diagnostischen oder therapeutischen Schritte erforderlich und die begonnene Therapie kann unter engmaschiger klinischer Beobachtung des Patienten fortgesetzt werden.

Trotzdem sollte eine nicht ansprechende Pneumonie immer auch an eine Beteiligung von *seltene Erregern* denken lassen, die entweder eine primäre (z. B. Pilze, Mykobakterien, *P. jirovecii*) oder erworbene (z. B. *P. aeruginosa*) Resistenz gegen häufig zur Behandlung einer CAP verordnete Antibiotika aufweisen. Außerdem sollte in den Fällen mit einem ausbleibenden Ansprechen immer die initiale Diagnose einer pulmonalen Infektion hinterfragt werden. Verschiedene Krankheitsbilder können klinisch, aber auch radiologisch wie eine Pneumonie imponieren. Hierzu zählen Neoplasien (broncho-alveoläres Karzinom), akutes (kardiales/toxisches) Lungenödem, Lungeninfarkt, pulmonale Hämorrhagie, Erkrankungen aus dem rheumatischen Kreis wie Kollagenosen, verschiedene interstitielle Lungenerkrankungen und medikamentös-toxische Reaktionen.

Mikrobiologie

Bestimmte Bakterien werden vermehrt mit einem Therapieversagen in Verbindung gebracht. Hierzu zählen insbesondere *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus* (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme [MRSA]), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* Diese Erreger werden unter Umständen mit einer kalkulierten Initialtherapie nicht erfasst, vor allem wenn es sich um resistente oder sogar multiresistente Stämme handelt [9]. Interessanterweise finden sich *Legionella spp.* und *gramnegative Bakterien* besonders oft bei *frühem Therapieversagen*, und in einer Studie war *P. aeruginosa* sogar der am häufigsten im Zusammenhang mit einem Versagen nachgewiesene Erreger [9]. Aus diesem Grund zählen primäre oder sekundäre Resistenzen oder eine diskordante Initialbehandlung zu den häufigsten Gründen für ein frühes Versagen. Risikofaktoren für eine Infektion mit resistenten Erregern sind in **Abbildung 3** dargestellt.

Auch *Pneumokokken* werden gehäuft im Zusammenhang mit Therapieversagen gefunden. Allerdings ist hier die Bedeutung von Antibiotikaresistenzen als Ursache des Therapieversagens nicht so eindeutig geklärt wie zum Beispiel bei *P. aeruginosa* [19]. Während in der Literatur bislang keine

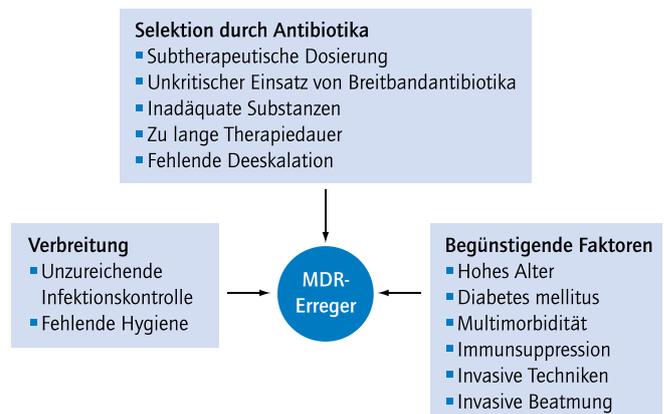


Abb. 3. Risikofaktoren für eine Pneumonie durch resistente und multiresistente Erreger; MDR: multi-drug resistant

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fälle von Pneumokokkenpneumonie beschrieben sind, bei denen eine Penicillinresistenz ursächlich mit einem Versagen in Verbindung gebracht werden konnte, sind bei Makrolid- und Chinolonresistenz sehr wohl progrediente Verläufe unter Therapie und sogar Durchbruchresistenzen beschrieben worden [19, 24–27]. Interessanterweise findet sich diese Assoziation zwischen Chinolonresistenz und schlechterem Outcome nicht bei Behandlung mit einem modernen respiratorischen Fluorchinolon. Bei den neueren Vertretern dieser Substanzklasse kommt es im Vergleich zu alternativen Behandlungen wie zum Beispiel einer Betalactam-Monotherapie sogar seltener zu Therapieversagern. Somit lässt sich der beschriebene Zusammenhang zwischen Therapieversagen und Chinolonresistenz nicht ohne Weiteres auch auf die modernen Fluorchinolone übertragen [8, 28–30]. Eine Immunschwäche des Patienten (z. B. eine bislang nicht diagnostizierte HIV-Infektion), hämatologische Erkrankungen oder Veränderungen der pulmonalen Anatomie, die mit einer lokalen Abwehrschwäche oder einer poststenotischen Situation einhergehen können, wie schwere COPD, Bronchiektasien oder Neoplasien, können ebenfalls den klinischen Verlauf negativ beeinflussen und somit das therapeutische Ansprechen beeinträchtigen. Zusätzlich muss bei diesen Patienten auch vermehrt mit seltenen, opportunistischen oder resistenten Erregern gerechnet werden. Bei immunkompromittierten Patienten sollte deshalb immer auch an *M. tuberculosis*, atypische Mykobakterien, *Pneumocystis jirovecii*, Aspergillen und *Nocardia* spp. gedacht und nach diesen gesucht werden.

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Jedes Therapieversagen bei der Behandlung der CAP sollte eine ausgedehnte Ursachensuche nach sich ziehen. Allerdings dürfen die diagnostischen Maßnahmen oder das Warten auf Befunde unter keinen Umständen eine Therapieanpassung verzögern, da jede Verzögerung mit einer Letalitätserhöhung einhergeht [31]. Im Fall einer progredienten Pneumonie steigt die assoziierte Letalität bis um den Faktor 10 und rund Zweidrittel der betroffenen Patienten benötigen eine intensivmedizinische Behandlung. Die therapeutischen Maßnahmen bei der progredienten Pneumonie sind primär auf eine Erhaltung der Vitalfunktionen ausgerichtet. Parallel dazu sollte bei einer progredienten wie bei einer nicht ansprechenden Pneumonie eine zügige Anpassung der antibiotischen Therapie erfolgen. Dies wird hauptsächlich durch eine Erweiterung des antimikrobiellen Spektrums erreicht, mit dem Ziel, vorbestehende Lücken zu schließen. Hierfür wird die Verordnung einer *Kombinationstherapie* empfohlen, die sich an den aktuellen Leitlinien zur Therapie der schweren, intensivpflichtigen CAP orientiert (Tab. 3) [12]. Bei der Wahl der antibiotischen Kombinationstherapie sollte darauf geachtet werden, dass mindestens eine Substanzklasse gewählt wird, die zuvor nicht gegeben wurde, da es unter der initialen Therapie zu einer Selektion von resistenten Stämmen gekommen sein könnte. Ferner muss immer auf eine ausreichende Wirksamkeit gegen *Pneumokokken*, den häufigsten Erreger bei CAP, geachtet werden. Falls anfänglich eine orale Applika-

tion erfolgte, sollte immer auf eine *parenterale* Antibiotikagabe umgestellt werden, um ausreichend hohe Serum- und Gewebespiegel zu gewährleisten. Die diagnostischen Maßnahmen, die unmittelbar zu ergreifen sind, sollten hauptsächlich darauf ausgerichtet sein, Ursachen zu finden, die im direkten Zusammenhang mit der akuten Infektion stehen, um eine bessere Kontrolle der Infektionssituation erlangen zu können. Hierzu zählt neben einer erneuten mikrobiologischen Diagnostik auch der Ausschluss von infektiologischen Komplikationen wie Abszess- oder Empyembildung. Ferner sollten auch wichtige nichtinfektiologische Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden (Tab. 4). In diesem Zusammenhang kommt auch Begleiterkrankungen eine große Bedeutung zu, da sie im Rahmen der akuten, unter Umständen systemischen Inflammation, exazerbieren können. Dies kann im klinischen Alltag ebenfalls wie ein Nichtansprechen auf die Therapie imponieren. Besonderes Augenmerk verdient hier die koronare Herzkrankheit. Aus mehreren Studien ist bekannt, dass es gerade in der Anfangsphase einer CAP gehäuft zum Auftreten von akuten Koronarsyndromen bis hin zu Myokardinfarkten kommen kann [32, 33]. Deshalb sind bei einem Nichtansprechen auf eine adäquate CAP-Therapie je nach klinischem Erscheinungsbild weiterführende diagnostische Schritte unverzichtbar (CT-Thorax, Bronchoskopie einschließlich broncho-alveolärer Lavage und/oder transbronchiale Biopsien, Serologien für den Ausschluss von Kollagenosen, Echokardiographie). **Abbildung 4** zeigt eine mögliche Vorgehensweise bei Patienten

Tab. 3. Empfehlungen zur antibiotischen Kombinationstherapie bei Therapieversagen [nach 12]

Wirkstoffe	Dosierung (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Pseudomonasaktives Beta-Lactam		
• Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i. v.	8–15 Tage
• Cefepim	3 × 2,0 g i. v.	8–15 Tage
• Imipenem	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
• Meropenem	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
Plus Fluorchinolon		
• Levofloxacin	2 × 500 mg i. v.	*
• Ciprofloxacin	3 × 400 mg i. v.	*
<i>Oder**</i>		
Plus Aminoglykosid und Makrolid***		
Amikacin	15 mg/kg KG i. v.****	3 Tage*
Gentamicin	5–7 mg/kg KG i. v.****	3 Tage*
Tobramycin	5–7 mg/kg KG i. v.****	3 Tage*

* Bei klinischem Ansprechen ist eine Deeskalation auf eine Therapie mit Beta-Lactam/Makrolid oder ein Fluorchinolon, wenn möglich unter Berücksichtigung der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung, indiziert. Aminoglykoside sollten wegen erhöhter Toxizität im Regelfall nicht länger als 3 Tage verabreicht werden.
 ** Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen, dies gilt insbesondere für eine vorausgegangene Fluorchinolon-Therapie
 *** Azithromycin (1 × 500 mg p. o. tgl. für 3 Tage) oder Clarithromycin (2 × 500 mg i. v. oder p. o. tgl. für 5–7 Tage) oder Roxithromycin (1 × 300 mg tgl. für 5–7 Tage)
 **** Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung

Tab. 4. Wichtige nichtinfektiöse Ursachen einer therapierefraktären Pneumonie

Kardiopulmonale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Lungenembolie • Dekompensierte Herzinsuffizienz • Akutes Koronarsyndrom/Myokardinfarkt
Immunologische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematodes) • Vaskulitiden (z. B. Wegener-Granulomatose) • Kryptogen organisierende Pneumonie (COP) • Akute und chronische eosinophile Pneumonie • Sarkoidose • Akute interstitielle Pneumonie • Exogen allergische Alveolitis
Medikamentöse Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • „Amiodaronlunge“ • „Methotrexatlunge“
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • Lungentumoren/Lungenkarzinome • Lymphome

mit einer therapierefraktären Pneumonie, die sowohl bei Patienten mit frühem als auch spätem Versagen Anwendung finden kann.

Weitere wichtige Punkte, an die bei Patienten mit therapierefraktärer Pneumonie besonders im ambulanten Bereich gedacht werden sollte, sind Malcompliance, schlechte Medikamentenresorption nach oraler Einnahme und Arzneimittelinteraktionen.

Zusammenfassung

Im klinischen Alltag kommen therapierefraktäre Pneumonien nicht selten vor. Bei etwa 15% aller CAP-Patienten muss mit einem Versagen der Initialtherapie gerechnet werden. Die Gefährlichkeit des Therapieversagens liegt vor allem in der signifikanten Erhöhung der Pneumonie-assoziierten Letalität. Nach dem zeitlichen Auftreten wird ein

frühes (<72 h nach Behandlungsbeginn) von einem spätem Versagen (>72 h) unterschieden. Normalerweise erreichen CAP-Patienten nach drei Tagen adäquater antibiotischer Behandlung klinische Stabilität. Deshalb wird zu diesem Zeitpunkt eine routinemäßige Reevaluation empfohlen, um Therapieversager sicher erkennen zu können. Entsprechend dem klinischen Verlauf findet sich entweder eine progrediente Pneumonie oder eine nicht ansprechende Pneumonie. Neben direkt infektiösen Ursachen muss auch immer an nichtinfektiöse Ursachen gedacht werden. Deshalb sollte jede Form der therapierefraktären Pneumonie eine ausgiebige Ursachensuche nach sich ziehen. Je nach Situation umfasst die erforderliche Diagnostik neben mikrobiologischen Untersuchungen auch laborchemische und serologische Analysen, weiterführende bildgebende (z.B. CT-Thorax, Pleurasonographie) und endoskopische Untersuchungen (Bronchoskopie mit BAL, ggf. transbronchiale Biopsien). Therapeutisch stehen eine Sicherung der Vitalfunktionen und eine Anpassung der antibiotischen Behandlung im Vordergrund. Ziel der Umstellung der Antibiotikatherapie ist es, eventuell vorher bestehende Lücken des antimikrobiellen Spektrums zu beseitigen sowie die Dosierung und Applikationsform zu optimieren. Wichtig ist, dass die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen unter keinen Umständen die Therapieanpassung verzögern, da dies zu einer weiteren Zunahme der Letalität führen kann.

Interessenkonflikte

SRO: Beratungs- und Vortragshonorare von Pfizer und Bayer Healthcare.
HL: Keine relevanten Interessenkonflikte

Therapy-resistant pneumonia

In the treatment of community-acquired pneumonia (CAP), a dissatisfying response to initial therapy can commonly be observed. Approximately 15% of all CAP patients will deteriorate after treatment initiation (“progressive pneumonia”) or fail to improve despite treatment (“non-responding pneumonia”) and, thus, have to be classified as treatment failures. These patients are at elevated risk of death, because treatment failure is directly linked to an increase in CAP mortality. Based on the timing of the appearance of treatment failure, an early failure with onset within the first 72 hours of treatment can be distinguished from late failure (>72 hours). Usually, most CAP patients reach clinical stability within 72 hours of sufficient treatment. Therefore, current treatment guidelines recommend a routine re-evaluation of all CAP patients at this time point. Worsening of clinical status or inadequate improvement despite adequate antibiotic therapy should promptly trigger a re-evaluation of the original clinical findings in order to identify infectious and non-infectious causes of therapy resistant pneumonia. This may require further diagnostic procedures like chest radiography or computed tomography, bronchoscopy, microbiological and serological sampling and additional laboratory test. The primary therapeutic strategies in therapy resistant pneumonia are maintenance of vital functions and immediate adjustment of antibiotic therapy, mainly by the broadening of antimicrobial and optimizing dosages and route of administration. However, the required diagnostic work-up should never delay the adjustment of antibiotic treatment.

Literatur

1. Todesursachen in Deutschland 2006. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2007.
2. European Respiratory Society/European Lung Foundation, Pneumonia, in European Lung White Book, E.R.S.E.L. Foundation, Editor 2003; Sheffield, UK. p. 55–65.
3. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit. Ambulant erworbene Pneumonie. In: BQS-Qualitätsreport 2007. http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/pneumonie/index_html
4. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, et al. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? Eur Respir J 2008;32:902–10.
5. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nation-

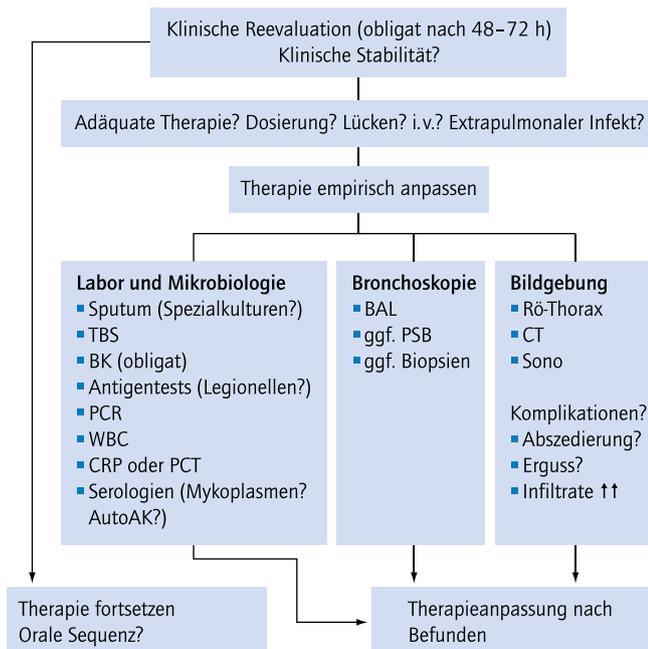


Abb. 4. Mögliches Vorgehen bei therapierefraktärer Pneumonie

TBS: Tracheobronchialsekret; BK: Blutkultur; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; WBC: Leukozytenzahl (white blood cell count); CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin; BAL: bronchoalveoläre Lavage; PSB: geschützte Bürste (protected specimen brush); CT: Computertomographie

- wide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062–9.
6. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134–41.
 7. Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:421–7.
 8. Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C, Lepper PM, et al. Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis. *Eur Respir J* 2012;39:611–8.
 9. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154–60.
 10. Garcia-Vidal C, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Diaz V, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008;32:733–9.
 11. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960–5.
 12. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie* 2009;63:1–68.
 13. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1–59.
 14. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452–7.
 15. Menendez R, Calvacanti M, Reyes S, Mensa J, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447–52.
 16. Chalmers JD, Singanayagam A, and Hill AT, C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219–25.
 17. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
 18. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, et al. “When the pneumonia doesn’t get better”. *Clin Chest Med* 1987;8:529–41.
 19. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502–8.
 20. Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman IM, et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1097–104.
 21. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:938–45.
 22. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.
 23. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Porcel JM, Martinez-Alonso M, et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Intern Med* 2010;21:548–52.
 24. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000;31:1008–11.
 25. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, Flamm RK, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:630–1.
 26. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747–50.
 27. Low DE. Quinolone resistance among pneumococci: therapeutic and diagnostic implications. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):357–62.
 28. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965–72.
 29. Welte T, Petermann W, Schurmann D, Bauer TT, et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:1697–705.
 30. Mykietiuk A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:794–9.
 31. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Symeoneidis S, et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006;193:251–8.
 32. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;45:158–65.
 33. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeida M, Peyrani P, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:182–7.

Therapierefraktäre Pneumonie

Fragen zum Thema

1. Wie hoch ist ungefähr das initiale Therapieversagen bei einer ambulant erworbenen Pneumonie (community-acquired pneumonia; CAP)?

- A 0,1%
- B 1,5%
- C 15%
- D 35%

2. Was ist kein Kriterium für klinische Stabilität?

- A Temperatur $\leq 37,8$ °C
- B Atemfrequenz ≤ 24 /min
- C CRP-Abfall um 20% nach 72 h
- D Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$ bei Raumluftatmung

3. Welche Aussage zum Therapieversagen bei einer ambulant erworbenen Pneumonie ist falsch?

- A Grundsätzlich unterschieden wird zwischen einer progredienten und einer nicht ansprechenden Pneumonie
- B Ein frühes Therapieversagen tritt innerhalb der ersten zwei Tage nach Therapiebeginn auf
- C Die häufigsten Ursachen sind patienten- und erregerspezifisch
- D Ein frühes Therapieversagen geht mit einer Letalität von ca. 30% einher

4. Was ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Pneumonieletalität?

- A Deutlich erhöhte initiale IL-6-Serumkonzentration
- B Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II
- C Leukozytose
- D APACHE-II-Score > 12

5. Welche Aussage zur radiologischen Untersuchung trifft zu?

- A Eine radiologische Verlaufskontrolle sollte routinemäßig alle 48 h erfolgen
- B Eine radiologische Verschlechterung zu Beginn der Therapie deutet immer auf ein Therapieversagen hin
- C Eine radiologische Abschlusskontrolle sollte bei allen Patienten durchgeführt werden
- D Eine radiologische Abschlusskontrolle sollte frühestens zwei Wochen nach Ende der Antibiotikatherapie erfolgen

6. Was ist kein Grund für ein verzögertes Ansprechen bei einer CAP-Therapie?

- A Besonders schwere Pneumonie zu Therapiebeginn
- B Kollagenose
- C Hohes Patientenalter
- D Akute Niereninsuffizienz

7. Durch welchen Erreger wird eine ambulant erworbene Pneumonie (CAP) am häufigsten verursacht?

- A Pneumokokken
- B Streptokokken
- C Staphylococcus aureus
- D Pseudomonas aeruginosa

8. Welche Aussage zum Therapieversagen bei einer CAP-Therapie ist falsch?

- A Erreger wie Streptococcus pneumoniae oder Staphylococcus aureus werden häufig mit einem Therapieversagen in Verbindung gebracht
- B Bei frühem Therapieversagen finden sich besonders oft Legionellen oder gramnegative Bakterien
- C Bei einer Pneumokokkenpneumonie ist eine Penicillinresistenz die Hauptursache
- D Nichtinfektiöse Ursachen müssen ausgeschlossen werden

9. Welche Aussage zum therapeutischen Vorgehen beim Therapieversagen ist falsch?

- A Für eine Therapieanpassung müssen unbedingt die Ergebnisse der Laboruntersuchungen abgewartet werden
- B Bei der progredienten Pneumonie steht neben der Anpassung der antibiotischen Behandlung die Erhaltung der Vitalfunktionen im Vordergrund
- C Das antimikrobielle Spektrum sollte erweitert werden
- D Es wird eine antibiotische Kombinationstherapie empfohlen mit mindestens einer Substanzklasse, die vorher nicht gegeben wurde

10. Welche antibiotische Kombinationstherapie wird bei Therapieversagen nicht primär empfohlen?

- A Piperacillin/Tazobactam + Gentamicin + Clarithromycin
- B Cefepim + Ciprofloxacin
- C Imipenem + Vancomycin
- D Meropenem + Tobramycin + Clarithromycin

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt.

Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 12/2012

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapierefraktäre Pneumonie

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-

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.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnen ^t tennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnen^ttennummer 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:
1.2.2013 bis
15.3.2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2013** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Osteoporose beim Mann

Erweiterte Indikation für Strontiumranelat

Johann D. Ringe, Leverkusen

Die Osteoporose wird immer noch überwiegend als eine typische Frauenkrankheit wahrgenommen, obwohl inzwischen aufgrund epidemiologischer Erhebungen klar belegt ist, dass etwa 20% der 7,5 Mio. Osteoporosefälle in der Bevölkerung über 50 Jahre Männer betreffen. Nach der Hochrechnung der BoneEVA-Studie gibt es in Deutschland 1,3 Mio. Osteoporosefälle bei Männern [1], von denen aber die Mehrzahl nicht diagnostiziert und nicht behandelt wird. Für viele niedergelassene Ärzte bleibt ein Fall von männlicher Osteoporose in der eigenen Praxis etwas Ungewöhnliches, eine Herausforderung. Die Unsicherheit beim Management der männlichen Osteoporose ist weit verbreitet. Bei unklaren akuten oder chronischen Rückenschmerzen erfolgt eine symptomatische Schmerztherapie – die Möglichkeit, dass eine Osteoporose vorliegen könnte, wird oft sehr spät oder gar nicht in Betracht gezogen und der zu geringe Anteil der diagnostizierten Fälle wird dann häufig inkonsequent oder sogar falsch behandelt. Dazu trägt sicher auch bei, dass zu wenig bekannt ist, welche Medikamente zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bereits für Männer zugelassen sind.

Arzneimitteltherapie 2013;31:11–5.

Wie können gefährdete Männer identifiziert werden?

Wie bei der Frau beruht auch beim Mann die langjährige asymptotische Entstehung einer Osteoporose auf einer Vielzahl sich addierender *Risikofaktoren*. Zu nennen sind hier unter anderem Ernährung, Genussmittel, Bewegungsmangel, Medikamente oder familiäre Disposition. Ergibt eine entsprechende Kurzanamnese in der Praxis mehrere dieser Risikofaktoren, besteht der Verdacht auf Vorliegen einer Osteoporose. Dieser initiale Verdacht kann erhärtet werden, indem der Patient in einem *strukturierten Risikotest* die für ihn zutreffenden Risikofaktoren ankreuzt. Verschiedene Risikotests werden von Dachverbänden oder Selbsthilfegruppen angeboten oder finden sich im Internet. Der im Westdeutschen Osteoporose Zentrum (WOZ) speziell für Männer entwickelte und überregional angewandte Testbogen (Osteoporose-Risiko-Test für Männer, http://www.klinikum-lev.de/Medizin/Allg._Innere/screen_ORT-27_Maenner_A5_110318.pdf) umfasst 27 unterschiedlich gewichtete Fragen. Je nach der Anzahl der erreichten Punkte ergibt sich abgestuft eine relative Entwarnung oder Empfehlung zur Knochendichtemessung mit einem DXA-Gerät (Dual-Röntgen-Absorptiometrie).

Wie wird die Diagnose bei Männern gestellt?

Die häufigsten Leitsymptome und Hinweise auf das Vorliegen einer Osteoporose sind unklare Rückenbeschwerden, Größenabnahme, Rundrücken, Verdacht auf Kalk-

salzminderung im Röntgenbild oder gehäufte Frakturen ohne adäquates Trauma [2]. Eine eindeutige *Diagnosestellung* bei entsprechendem Verdacht erfolgt wie bei Frauen durch Anamnese (eventuell ergänzt durch oben genannten Risiko-Test), körperliche Untersuchung, Knochendichtemessung mit DXA-Technik und Röntgen der Wirbelsäule. Die Bestimmung von an der Anamnese orientierten, gezielt ausgewählten Laborparametern aus Blut und Urin dient dazu, Störungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel auszuschließen und gegebenenfalls für die Osteoporose relevante Begleiterkrankungen aufzudecken. Auch bei Männern gilt, dass die Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels im Normbereich sein sollten. Signifikante Abweichungen sprechen gegen das Vorliegen einer „einfachen“ Osteoporose.

Bei der Osteoporose des Mannes wird zwischen *primär-idiopathischen* und eindeutigen *sekundären Formen* unterschieden, bei denen eine Vorerkrankung oder die Einnahme von Medikamenten die vorliegende Osteoporose oder die eventuell schon aufgetretenen Frakturen ausgelöst haben. Bei Männern sollte besonders sorgfältig nach *sekundären Osteoporosen* gefahndet werden, da deren Anteil bei etwa 50% liegt. In der Anamnese ist daher besonders gründlich nach Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikamenten zu fragen. Sehr oft finden sich multifaktoriell (polyätiologisch) bedingte sekundäre Osteoporosen. In einer eigenen Unter-

Prof. Dr. med Johann D. Ringe, Direktor des Westdeutschen Osteoporose Zentrums (WOZ) an der Medizinischen Klinik 4, Klinikum Leverkusen gGmbH, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen, E-Mail: johann-diederich.ringe@klinikum-lev.de

suchung an 500 Männern hatten 52% eine primäre und 48% eine sekundäre Osteoporose [3, 4]. Bei letzteren identifizierten wir 29 verschiedene Risikofaktoren. Zunehmend zu beachten sind *Sonderformen* sekundärer männlicher Osteoporosen beispielsweise infolge Hormon-ablativer Therapie bei Prostatakarzinom, bei Status nach Chemotherapie oder nach Organtransplantationen.

Welche Substanzen sind für die Behandlung von Männern zugelassen?

Obwohl generell anerkannt wird, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in den Struktur- und Materialeigenschaften des Knochens gibt, zeigen therapeutische Interventionen mit verschiedenen Medikamenten bislang keine Unterschiede bei Männern und Frauen in der Wirkung auf die *Zunahme der Knochendichte* und die *Abnahme der Frakturinzidenz* [5, 6].

Die Altzulassungen für *Fluoride*, *Alfacalcidol* und *Calcitonin* sowie die Basistherapie mit *Calcium/Vitamin D* bezogen sich immer auf beide Geschlechter. Bei allen neueren Osteoporose-Therapeutika sind die entscheidenden zulassungsrelevanten Studien bei postmenopausalen Frauen durchgeführt worden, so dass die jeweiligen Substanzen auch zunächst nur für diese Gruppe zugelassen wurden. Studien an Männern wurden meist erst Jahre später durchgeführt. Von den in den Leitlinien für die postmenopausale Osteoporose in Kategorie A klassifizierten Substanzen sind zur Therapie der Osteoporose des Mannes zugelassen:

- Alendronsäure 10 mg/Tag (z. B. Fosamax®)
- Risedronsäure 35 mg/Woche (z. B. Actonel®)
- Teriparatid 20 µg/Tag subkutan (Forsteo®)
- Zoledronsäure 5 mg als Infusion einmal pro Jahr (z. B. Aclasta®)

Für Denosumab (Prolia®) liegt bislang für Männer nur für die Sonderform einer sekundären Osteoporose mit Prostatakarzinom und Androgen-Entzugstherapie eine Zulassung vor. Für Ibandronsäure (z. B. Bondronat®) und das ¹⁻⁸⁴Parathormonpeptid (Preotact®) gibt es derzeit keine für eine Zulassung ausreichenden Daten, die an einer rein männlichen Population erhoben wurden.

Strontiumranelat bei Osteoporose des Mannes

Die Kenntnisse über den speziellen Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat und die therapeutische Effektivität sind seit der Zulassung von Strontiumranelat (Proteos®) für die postmenopausale Osteoporose (PMO) im Jahre 2004 durch zahlreiche weitere Studien komplettiert und erhärtet worden. Das nach Abspaltung von Ranelicsäure im Dünndarm resorbierte Strontium wirkt am Knochen hemmend auf die Osteoklasten, ohne gleichzeitig auch den Knochenanbau zu hemmen (wie z. B. die Bisphosphonate). Parallel zur antiresorptiven Wirkung besteht ein leicht osteoanaboler Effekt. Aufgrund dieses speziellen Wirkungsprofils von Strontiumranelat ist im Gegensatz zur Anwendung der Leitsubstanz Alendronsäure bei langzeitiger Anwendung *nicht mit Komplikationen* einer übermäßigen Suppression des Knochenbaus zu rechnen wie

atypischen subtrochantären *Femurfrakturen* oder den sehr seltenen *Kiefernekrosen*.

Die umfangreiche Datenlage zeigt, dass Strontiumranelat bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unabhängig vom Alter, von zugrunde liegenden Risikofaktoren und vom Schweregrad der Osteoporose signifikant die Inzidenz aller Frakturtypen senken kann [7, 8]. Entsprechend wird für Strontiumranelat in den Leitlinien des Dachverbands Osteologie e. V. (DVO) die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit bei den drei wichtigsten Frakturtypen mit A klassifiziert. Inzwischen wurden auch für die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose in einer retrospektiven Untersuchung Effekte auf die Knochendichte an Lendenwirbelsäule (LWS) und proximalem Femur dokumentiert, die konsistent sind zu den Daten der großen Studien für die postmenopausale Osteoporose [9].

Für die Zulassung zur Behandlung der Osteoporose des Mannes mussten vergleichbare Anstiegsraten der Knochendichte und Effekte auf die Knochenumbaumarker nachgewiesen werden. Zunächst wurden in der offenen, prospektiven, kontrollierten Studie CASIMO (Compare alendronate and strontium ranelate in male osteoporosis) von 152 Männern mit manifester primärer Osteoporose jeweils 76 mit täglich 2 g Strontiumranelat oder mit einmal wöchentlich 70 mg Alendronsäure behandelt [10]. Die *Knochendichtewerte* an der LWS stiegen in der Strontiumranelat-Gruppe nach einem Jahr im Mittel um 5,8% sowie an der Gesamthüfte (proximaler Femur) um 3,5% und somit signifikant stärker als in der Alendronsäure-Gruppe mit 4,5% bzw. 2,7% für die beiden Messorte (Abb. 1).

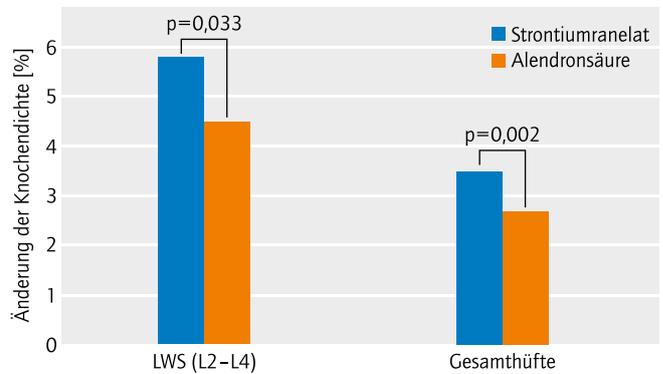


Abb. 1. Mittlere prozentuale Änderung der Knochendichte an Lendenwirbelsäule (LWS) und Gesamthüfte nach 12 Monaten (je Gruppe 76 Männer) [10]

Für die Patienten unter Strontiumranelat-Therapie fand sich außerdem eine signifikant stärkere Reduktion des mittleren Scores für *Rückenschmerzen* und *Analgetika-Bedarf*. Dieser stärkere Anstieg an Knochendichte mit Strontium im Vergleich ist jedoch nicht entscheidend, da aufgrund der unterschiedlichen Wirkungen auf die Knochenzellen der jeweilige Zugewinn an Knochendichte unterschiedlich zu werten ist. Entscheidend war vielmehr, dass sich diese mittleren prozentualen Knochendichte-Anstiegsraten nach einem Jahr Strontiumranelat-Therapie nicht signifikant von denen bei postmenopausalen Frauen in den zwei großen Studien SOTI (The spinal osteoporosis therapeutic intervention) und TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis) erzielten Werten unterschieden [11, 12].

Ergebnisse der MALEO-Studie

In der doppelblinden, Plazebo-kontrollierten MALEO-Studie (Male osteoporosis study) wurden 243 Männer mit Osteoporose im Verhältnis 2:1 mit Strontiumranelat 2 g/Tag oder Plazebo über zwei Jahre behandelt mit geplanter Hauptanalyse nach einem Jahr [13]. *Primäre Endpunkte* waren die Änderungen der Knochendichte nach einem Jahr an LWS und Oberschenkelhals im Vergleich zu den Phase-III-Studien für die postmenopausale Osteoporose. Die Knochendichtemessungen erfolgten alle sechs Monate. Daneben wurden Serum-Strontiumspiegel und Knochenumbaumarker bestimmt und verschiedene Parameter der Lebensqualität (QoL) mit dem Qualiost-Fragebogen abgefragt. Dieser auf der Basis des SF-36 für die Osteoporose adaptierte Fragebogen umfasst insgesamt 23 Fragen, 10 mit physischen, 13 mit emotionalen Aspekten der Lebensqualität [14].

Der mittlere Anstieg der *Knochendichte im ersten Jahr* betrug an der LWS 5,3%, am Oberschenkelhals 2,9% (jeweils $p < 0,001$). Der primäre Endpunkt wurde erreicht, indem sich diese mittleren Anstiegsraten nicht von denen der gleichen Messorte bei den PMO-Studien [11, 12] unterschieden. Zugleich wurden die entsprechenden Zunahmeraten der CASIMO-Studie bestätigt [10].

Der Knochenabbaumarker *Serum-C-Telopeptid* (sCTX) (berechnet als Differenz der adjustierten Mittelwerte) war nach einem Behandlungsjahr um 25,9% reduziert, der Formationsmarker *knochenspezifische alkalische Phosphatase* (bALP) war um 4,5% gestiegen. Damit war auch für Männer der Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat und die für die Substanz typische Entkopplung von Ab- und Anbau bestätigt. Die *Lebensqualität* verbesserte sich für beide Gruppen, jedoch im Trend jeweils besser für die Strontiumranelat-Gruppe. Dabei war der Score für den Parameter „Nicht durch Schmerz gestörte Nachtruhe“ in der Strontiumranelat-Gruppe signifikant stärker gesenkt ($p = 0,016$). Demnach war auch hier eine Bestätigung der positiven Wirkung auf Schmerzen, die die CASIMO-Studie bereits gezeigt hatte, zu sehen.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Strontiumranelat am 27. Juni 2012 von der EU-Kommission für die Therapie der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.

Neue *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* wurden in der MALEO-Studie nicht beobachtet. Insbesondere ein leicht erhöhtes Thromboserisiko, wie in den Studien an Frauen dokumentiert, konnte in der MALEO-Studie nicht bestätigt werden. Dennoch sollte entsprechend dem Rote-Hand-Brief des Herstellers vom 4. April 2012 vorsichtshalber auch bei Männern mit eindeutigen thromboembolischen Vorerkrankungen Strontiumranelat nicht zur Osteoporose-Behandlung verordnet werden.

Die *Zwei-Jahres-Ergebnisse* sind kürzlich auf einem internationalen Kongress erstmals vorgestellt worden [14]. Die mittleren Knochendichtewerte waren weiter sehr deutlich gestiegen, an der LWS um 9,8%, am Oberschenkelhals um 3,3%. Die Entkopplung der Umbaumarker blieb erhalten (CTX $-29,7\%$; $p < 0,001$; bALP $+3,5\%$ n. s.), der Score zur Lebensqualität war nach 24 Monaten in der Strontiumranelat-Gruppe versus Plazebo insgesamt signifikant stärker ge-

senkt ($p = 0,009$). Die MALEO-Studie war statistisch nicht für den Endpunkt Frakturen geplant. Für die als unerwünschte Ereignisse dokumentierten inzidenten Frakturen zeigte sich jedoch ein positiver Trend zugunsten von Strontiumranelat für vertebrale Frakturen mit 5,8% vs. 7,8% und für nichtvertebrale Frakturen mit 3,5% vs. 4,6% jeweils im Vergleich zu Plazebo [15].

Fazit

- Die Osteoporose des Mannes umfasst inzwischen etwa 20% unserer Patienten mit Osteoporosen in Klinik und Praxis. Die Diagnostik erfordert mehr Aufmerksamkeit, da bei rund 50% der Fälle sekundäre Osteoporosen mit einem oft sehr breit gefächerten, polyätiologischen Risikoprofil vorliegen.
- Neben der Basistherapie mit Calcium/Vitamin D waren bislang die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure sowie das osteoanabol wirksame Parathormonpeptid Teriparatid zur Behandlung für Männer mit Osteoporose zugelassen.
- Neu zugelassen für Männer ist jetzt die tägliche orale Therapie mit 2 g Strontiumranelat. Über die Dosierung einer begleitenden Basistherapie mit Calcium und Vitamin D ist individuell je nach Ernährungsgewohnheiten, Sonnenexposition und Laborparametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels zu entscheiden.
- Die in der MALEO-Studie beobachteten durchschnittlichen Zunahmen der Knochendichte an der LWS von 5,3% im ersten und 9,8% im zweiten Therapiejahr sind vergleichbar mit den in den Studien zur postmenopausalen Osteoporose erzielten Werten und lassen entsprechende Effekte auf die Frakturrisikominderung erwarten.
- Die Neuzulassung von Strontiumranelat für Männer mit Osteoporose schließt eine wichtige Lücke im Therapiespektrum sowohl für die Primärtherapie von Männern als auch für das immer häufigere Vorkommen von etwa drei bis fünf Jahren „antiresorptiv atherapierten“ Männern, bei denen der Wechsel auf ein anderes Therapieprinzip angezeigt ist, da die weitere Verordnung anti-resorptiver Substanzen die bekannten negativen Folgen haben könnte.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor berät und hält wissenschaftliche Vorträge für die Firmen Amgen, Leo-Pharma, Lilly, Madaus, MSD, Servier und Teva.

Osteoporosis occurs also in men: A new indication for strontium ranelate

Still today osteoporosis is often regarded as a pure women's disease. Among patients with osteoporosis above age 50 however up to 20% are males. Despite this rather high and increasing frequency in men the majority of physicians have too little experience with male osteoporosis. In men with chronic back pain and typical risk factors for osteoporosis the diagnosis is not or too late taken into consideration and GPs feel uncomfortable concerning practical management.

The diagnostic steps are not different from those in postmenopausal women but it is recommended to screen more carefully in men for possible secondary forms of osteoporosis. In about 50% of men with osteoporosis clinically relevant underlying diseases, long-term intake of certain drugs and/or other risk factors for losing bone substance can be identified.

New medications for the treatment of osteoporosis are always studied primarily in women and only year's later trials in men are performed. Accordingly new substances are approved for men with a considerable delay. Two oral and one intravenous bisphosphonate were approved in recent years for

men and as a first anabolic substance teriparatide. The therapeutic choice is now further augmented by strontium ranelate. The data for strontium ranelate in men from one study of our center and an international trial showed consistent increases in BMD at the lumbar spine and proximal femur and were of the same magnitude as in previous trials in women. Therefore a similar beneficial effect on different types of fractures can be supposed.

Key words: Osteoporosis, men, treatment, strontium ranelate

Literatur

1. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, et al. BoneEVA-Studie. Dtsch Arztebl 2006;103:2542–8.
2. Ringe JD. Osteoporose des Mannes. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:925–8.
3. Ringe JD. Osteoporosis in Men. In: Hosking D, Ringe J (Eds.). Treatment of metabolic bone disease. Management strategy and drug therapy. London: Martin Dunitz, 2000.
4. Ringe JD. Treatment of osteoporosis in men. Journal of Men's Health & Gender 2007;4:326–33.
5. Ringe JD. Osteoporosis in men. Medicographia 2010;32:71–8.
6. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman J-M, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. Osteoporos Int 2011;22:2789–98.
7. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. Rheumatol Int 2010;30:863–9.

8. Ringe JD. Strontium ranelate: an effective solution for diverse fracture risks. Osteoporos Int 2010;21(Suppl 2):S431–6.
9. Ringe JD. Retrospektive Studie zur Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose mit Strontiumranelat. Osteologie 2010;(Suppl 1):S38.
10. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. Arzneimittelforschung 2010;60:267–72.
11. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459–68.
12. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816–22.
13. Kaufman J-M, Audran M, Bianchi G, Boonen S, et al. Strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. One year results of a placebo controlled study. Arthritis Rheum 2011;63(Suppl 10):abstract 1104.
14. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz Curiel M, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. Osteoporos Int 2008;19:503–10.
15. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Boonen S, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. Osteoporos Int 2010;(Suppl 1):abstract 1104.

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

— Bücherforum —

**Taschenatlas Hämatologie
Mikroskopische und klinische
Diagnostik für die Praxis**

Von *Torsten Haferlach, Ulrike Bacher, Harald Thiel und Heinz Diem*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012. 250 Seiten, 300 Abbildungen. Kunststoffeinfband. 34,99 Euro.

Im August 2012 erschien im Thieme Verlag die 6., vollständig überarbeitete Auflage des „Taschenatlas Hämatologie“. Der Atlas wurde erneut komplett überarbeitet unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation.

Kapitel 1 beginnt mit der Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen. Die einzelnen Zellsysteme werden dargestellt sowie die normale Blutbildung detailliert beschrieben. Von ganz besonderer Bedeutung für einen solchen Taschenatlas ist die Beschreibung der Untersuchungstechniken mit den unterschiedlichen Methoden der Aufarbeitung von Blutzellen. Es wird dargestellt wie die Knochen-

markaspiration vorgenommen wird und wie sowohl Zytmorphologie als auch Zytogenetik richtig abgenommen, zur Diagnostik präpariert und zum Versand vorbereitet werden. Auch die Herstellung eines Blutastrichs und seine Auswertung sind so beschrieben, dass auch weniger vorgebildetes medizinisches Personal hier problemlos angeleitet wird. Im diagnostischen Stufenplan werden Richtlinien für den diagnostischen Ablauf bei Blutbildveränderungen gegeben. Kleines Blutbild, Differenzialblutbild, Knochenmarkdifferenzierung mit ihren Indikationen und Aussagemöglichkeiten folgen. Die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie ist aus den heutigen Speziallabors nicht mehr wegzudenken, ihr Leistungsspektrum wird detailliert besprochen. Zytogenetik mit ihren Einsatzmöglichkeiten, insbesondere bei der Diagnostik und den Verlaufskontrollen von Leukämien, die Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH), insbesondere zum Nachweis



bestimmter zytogenetischer Aberrationen, werden bezüglich ihrer Indikation in kleinen Tabellen übersichtlich dargestellt. Abgeschlossen wird die Blutdiagnostik durch die Beschreibung des Werts der Molekulargenetik mit ihren Techniken der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und der Sequenzierung für den qualitativen Nachweis von Mutationen, beispielsweise für den sensitiven Mutationsnachweis im Verlauf der Erkrankung (minimale Resterkrankung,

„MRD“) unter Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Kapitel 2 widmet sich ausführlich den einzelnen Zellelementen der Hämatopoese, der Zusammensetzung des Knochenmarks und den Prinzipien der Auswertung. Hier wird sehr übersichtlich das Basisverständnis dafür gelegt, pathologische Blutbild- oder Knochenmarkveränderungen zu erkennen und Diagnosen zu stellen. Kapitel 3, 4 und 5 sind den jeweiligen Störungen der weißen Zellreihen, der Erythrozyten und Thrombozyten sowie der Zytologie von Körperhöhlenergüssen, Liquor und Lymphknoten gewidmet.

Das Buch schließt ab mit einem ausführlichen Sachverzeichnis, dies erleichtert dem Leser das schnelle Auffinden des gesuchten Problems. Das kleine Büchlein für mikroskopische und klinische Diagnostik ist von Kennern der Hämatologie geschrieben. Obwohl das Buch klein und handlich ist, mit einem Umfang von etwa 250 Seiten, enthält es Lehrbuchanteile mit Hintergrundwissen zu den einzelnen hämatologischen Erkrankungen und beschränkt sich nicht auf die bildgebende Wiedererkennung pathologischer Blutbilder. Die Abbildungen sind von bemerkenswerter Qualität und farblich hervorragend dargestellt. Das Buch enthält in knapper und übersichtlicher Form sogenannte „Merkkästen“, die Wissenswerte und Wichtiges eines Abschnitts oder Kapitels zusammenfassen. Ich kann diesen Taschenatlas nur wärmstens empfehlen, nicht nur für Fachärzte der Hämatologie/Internistischen Onkologie, sondern auch für Ärzte in Ausbildung und für das Fachpersonal in den hämatologischen Labors.

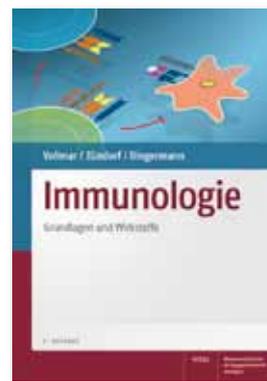
Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg

Immunologie

Grundlagen und Wirkstoffe

Von Angelika Vollmar, Ilse Zündorf und Theodor Dingermann. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2012. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. XVIII, 451 Seiten, 241 farbige Abbildungen, 216 farbige Tabellen. Gebunden 59,80 Euro. Subskriptionspreis gültig bis 31.03.2013: 49,- Euro.

Das Immunsystem spielt als übergreifendes „Organ“ bei nahezu allen Erkrankungen akuter und chronischer Art eine wesentliche Rolle. Aufgrund der verbesserten Technologien in der molekularen Analyse, den entsprechenden neuen krankheitsspezifischen Tiermodellen sowie den pharmazeutischen Entwicklungen konnten in den vergangenen Jahren zunehmend immunologische Stoffwechselwege, immunkompetente Zellen und ganze Immunmechanismen als lohnenswertes Ziel neuer therapeutischer Anstrengungen genutzt werden. Diesen Fortschritten in der Immunologie und Immuntherapie stellten sich die Autoren auch bei der jetzt vorliegenden 2. Auflage des Buchs „Immunologie – Grundlagen und Wirkstoffe“ mit Schwerpunkt therapeutischer Verfahrenstechniken und Methoden – eine immense Aufgabe. Diese wurde elegant gelöst, indem die Dreiteilung in Grundlagen der Immunologie, Immuntherapeutika und immunologische Techniken und Methoden eine klare Strukturierung des Buches vorgibt, sodass der Leser zügig die benötigten Informationen finden kann. Ein roter Faden des Buchs ist auch, dass die therapeutischen Strategien, die immunologisch genutzt werden sollen – Immunsuppression, Immunstimulation und Impfung –, entsprechend ausgewiesen dargestellt werden. In den Grundlagen der Immunologie werden als Vorbereitung für die therapeutischen Aspekte die not-



wendigen immunologischen Mechanismen vorgestellt und sehr gut bebildert, sodass sowohl der Erstleser als auch der erfahrene Immunologe oder immunologisch orientierte Mediziner hiervon profitiert. Hauptschwerpunkt des Buchs ist aber die detaillierte Vorstellung der verschiedenen Immuntherapeutika, insbesondere der neuen Entwicklung auf dem Gebiet der Biologika. Daneben erfolgt eine umfassende Vorstellung von verschiedenen Impfstoffen, die derzeit und auch zukünftig zum Einsatz kommen. Der letzte Teil beschäftigt sich mit den immunologischen Techniken und Methoden, wobei vor allem für den klinisch tätigen Kollegen die sehr gut illustrierte Darstellung von im Labor genutzten Techniken zur Diagnose und Therapie von Immunerkrankungen dieses Buch besonders wertvoll macht. Insgesamt ist es den Autoren hervorragend gelungen, die bereits exzellente erste Auflage noch einmal deutlich zu verbessern, sodass dieses Buch bei jedem basiswissenschaftlich oder klinisch in der „Immunmedizin“ arbeitenden Kollegen im Bücher-schrank zu finden sein sollte.

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner,
Bad Nauheim

Klinische Studie

Akutes Koronarsyndrom

Prasugrel und Clopidogrel bei ACS ohne Koronarintervention gleich wirksam und sicher

In der TRITON-TIMI-38-Studie erwies sich Prasugrel bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, die einer Koronarintervention unterzogen wurden, Clopidogrel signifikant überlegen. Jetzt konnte im Rahmen der TRILOGY-ACS-Studie erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne STEMI, die keine interventionelle Therapie erhalten, Prasugrel und Clopidogrel im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit gleichwertig sind. Die Ergebnisse der Studie wurden im Rahmen des europäischen Kardiologenkongresses (ESC) Ende August 2012 vorgestellt und diskutiert und inzwischen im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS; z.B. Aspirin®) und Clopidogrel hat die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wesentlich verbessert. Dadurch konnte die Komplikationsrate (Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod) im Vergleich zur Monotherapie mit ASS signifikant gesenkt werden. Doch die Gabe von Clopidogrel ist mit einer Reihe von Problemen und Einschränkungen assoziiert. Die Substanz muss nämlich zunächst in der Leber in den aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Diese Metabolisierung ist jedoch individuell sehr unterschiedlich, sodass bei Gabe von Clopidogrel die ausreichende Wirksamkeit nicht bei allen betroffenen Patienten garantiert ist. Zudem entfaltet die Substanz nicht sofort ihre volle Wirkung. Somit besteht die Notwendigkeit für die Gabe neuer Thrombozytenfunktionshemmer wie Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®), die bei allen Patienten eine gute und schnelle Wirkung gewährleisten.

Bei Koronarintervention ist Prasugrel Clopidogrel überlegen

Auch Prasugrel ist ein Prodrug, das jedoch unabhängig von der genetischen Ausstattung nach oraler Gabe rasch eine vollständige Wirkung erreicht. In der TRITON-TIMI-38-Studie wurden 13 608 Patienten mit einem akuten

Koronarsyndrom, die alle einer Koronarintervention unterzogen wurden, randomisiert entweder mit Clopidogrel oder Prasugrel als Kombinationspartner von ASS behandelt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Prasugrel mit einer Loading-Dosis von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich oder Clopidogrel in einer Loading-Dosis von 300 mg gefolgt von einer Dauertherapie mit 75 mg täglich zusätzlich zu ASS. Die Beobachtung der in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasste durchschnittlich 14,5 Monate.

Durch Prasugrel konnte der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) verglichen mit Clopidogrel um 19% (12,1% vs. 9,9%, $p < 0,001$) gesenkt werden. Das Risiko eines Herzinfarkts sank sogar um 24% (9,7% vs. 7,4%; $p < 0,001$). Das Risiko einer Stentthrombose wurde durch Prasugrel ebenfalls signifikant gesenkt (1,8% unter Clopidogrel vs. 0,9% unter Prasugrel; $p < 0,001$). Diese Überlegenheit blieb während des gesamten Beobach-

tungszeitraums bestehen [1–3]. Angesichts dieser Studienergebnisse wird Prasugrel in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie mit dem Empfehlungsgrad Klasse IB propagiert, wenn eine Koronarintervention durchgeführt wird. Die Gabe von Clopidogrel ist demnach nur noch dann gerechtfertigt, wenn die neuen Thrombozytenfunktionshemmer nicht zur Verfügung stehen.

TRILOGY ACS: Patienten ohne Koronarintervention

Bisher gab es kaum Daten über die Wirksamkeit der Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit einem ACS, bei denen keine Koronarintervention durchgeführt wurde, die also ausschließlich konservativ behandelt wurden. Diese Lücke wird jetzt durch die Ergebnisse der TRILOGY-ACS-Studie geschlossen. Dabei handelt es sich um die erste große Studie, in der die Frage nach der optimalen Thrombozytenfunktionshemmung bei ACS-Patienten ohne Koronarintervention untersucht wurde. Diese Patientengruppe ist im Vergleich zu denen, die interventionell behandelt werden, mit einem höheren Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis behaftet.

Bei der TRILOGY-ACS-Studie (Targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically managed acute coronary syndromes) handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit einem doppelblinden randomisierten Studiendesign. Aufgenommen wurden 9326 Patienten mit einer instabilen Angina pectoris bzw. einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (7243 Patienten unter 75 Jahre, 2073 Patienten über 75 Jahre), bei denen innerhalb von zehn Tagen nach dem Indexereignis die Entscheidung für eine konservative Behandlung gefallen war. Bei 4% der Studienteilnehmer fiel diese Entscheidung innerhalb der ersten 72 Stunden, ohne dass vorher Clopidogrel gegeben wurde. Diese Patienten erhielten randomisiert entweder Clopidogrel in einer Loading-Dosis von 300 mg, gefolgt von 75 mg Clopidogrel täglich oder Prasugrel mit einer initialen Dosis

Es stand in der AMT

Prasugrel: Thrombozytenfunktionshemmer für Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Arzneimitteltherapie 2011;29:63–4.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der AMT-Website www.arzneimitteltherapie.de

von 30 mg, gefolgt von 5 bzw. 10 mg täglich, jeweils zusätzlich zu 100 mg/Tag ASS. Bei den meisten Studienteilnehmern erfolgte die Randomisierung jedoch erst später, sodass bereits eine Clopidogrel-Therapie eingeleitet worden war, oder es bestand bereits eine dauerhafte Clopidogrel-Behandlung. Diese Patienten erhielten keine Loading-Dosis, sondern randomisiert entweder 75 mg Clopidogrel oder 5 bzw. 10 mg Prasugrel täglich. Die 5-mg-Dosis für Prasugrel wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg oder einem Alter über 75 Jahren gewählt.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde ebenso wie in der TRITON-TIMI-38-Studie die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei unter 75-jährigen Patienten definiert. Die Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 und 30 Monaten und betrug im Median 17,1 Monate.

Prasugrel ebenso gut wirksam wie Clopidogrel

Die Auswertung der Ergebnisse nach 30 Monaten bei Patienten bis 75 Jahre ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Der primäre Endpunkt trat gemäß Kaplan-Meier-Analyse in der Clopidogrel-Gruppe bei 16,0% der Patienten und in der Prasugrel-Gruppe bei 13,9% der Patienten ein (HR 0,91; 95%-KI 0,79–1,05; $p=0,21$). Ähnlich sind die Ergebnisse für das gesamte Studienkollektiv, also, wenn auch die über 75-jährigen Patienten berücksichtigt wurden.

Dies gilt auch für die einzelnen Bestandteile des primären Endpunkts. Für die unter 75-jährigen Patienten ergaben sich nach 30 Monaten Ereignishäufigkeiten von

- 6,8% (Clopidogrel) bzw. 6,6% (Prasugrel) für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse,
- 10,5% bzw. 8,3% für Myokardinfarkte und
- 2,2% bzw. 1,5% für Schlaganfälle [4, 5].

Ein unerwarteter interessanter Aspekt ergibt sich, wenn die Daten bezüglich

des Komplikationsrisikos innerhalb des ersten Jahres und nach dem ersten Jahr gegenübergestellt werden. Jenseits der ersten 12 Monate profitieren unter 75-jährige Patienten etwas stärker von Prasugrel.

Eine zusätzliche Analyse zeigte eine Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel in Bezug auf die Verhinderung weiterer ischämischer nach dem Erstereignis. So wurden zwei weitere Ereignisse bei 77 Patienten der Prasugrel-Gruppe, aber bei 109 Patienten der Clopidogrel-Gruppe beobachtet, drei bis sieben Ereignisse nur bei 18 Patienten in der Prasugrel-Gruppe vs. 24 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe (HR 0,85; 95%-KI 0,72–1,00; $p=0,044$).

Kein erhöhtes Blutungsrisiko

Im Rahmen der Studie wurde neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit, genauer gesagt das Blutungsrisiko analysiert. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Eine größere lebensbedrohliche bzw. intrakranielle Blutung trat sowohl bei unter 75-jährigen als auch bei über 75-jährigen Patienten gleich häufig auf, nämlich bei 1,1% ($p=0,85$). Auch bezüglich anderer Nebenwirkungen und der Manifestation eines bösartigen Tumors fanden sich keine Unterschiede mit Ausnahme der Herzinsuffizienz, die in der Clopidogrel-Gruppe etwas häufiger auftrat, was jedoch statistisch nicht signifikant war.

Fazit

Die Ergebnisse der TRILOGY-ACS-Studie zeigen, dass für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, die ausschließlich konservativ behandelt werden, Prasugrel und Clopidogrel im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit gleichwertig sind.

Quelle

Prof. E. Magnus Ohman, Duke: „Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes patients managed without revascularization – the TRILOGY ACS trial“ Hot-Line-Session im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses (ESC), München, 26. August 2012.

Literatur

1. Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
2. Wiviott SD, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimising platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–36.
3. Wiviott SD, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events uncluding stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353–63.
4. Roe MT, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–309. Epub August 26, 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1205512.
5. Chin CT, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 210:160:16–22.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Statistik – häufige Abkürzungen

In vielen Beiträgen finden Sie statistische Angaben mit häufig wiederkehrenden Abkürzungen. Einige Abkürzungen sind hier erklärt:

- HR: Hazard-Ratio
- ITT: Intention to treat
- KI: Konfidenzintervall
- NNT: Number needed to treat
- OR: Odds-Ratio
- PP: Per Protocol

Therapiehinweise

Multiple Sklerose

Keine Wirkung von Ginkgo biloba bei MS-assoziierten kognitiven Störungen

Eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Pilotstudie in den Vereinigten Staaten ergab keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakt bei MS-Patienten mit kognitiven Einschränkungen.

Bis zu 50% aller Patienten mit multipler Sklerose (MS) haben nachweisbare kognitive Störungen. Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb 761) hat unter anderem biologische Effekte auf den Platelet-Activating-Faktor (PAF). PAF wird von postsynaptischen Terminalen freigesetzt und ist ein Mediator von Entzündungsprozessen unter anderem im Gehirn. Vor diesem Hintergrund unternahmen die amerikanischen Autoren eine Pilotstudie, um herauszufinden, ob Ginkgo-biloba-Extrakt möglicherweise kognitive Funktionen von MS-Patienten verbessert. In die Studie wurden MS-Patienten eingeschlossen, die bei mindestens

einem von vier neuropsychologischen Tests um mindestens eine Standardabweichung unter dem Mittelwert lagen. Im Einzelnen handelte es sich um den Stroop-Test, den California Verbal Learning Test II, den Controlled Oral Word Association Test (COWAT) und die Paced Auditory Serial Addition Task. Randomisiert erhielten die Patienten 2-mal täglich entweder 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakt (n=61) oder Plazebo (n=59) für 12 Wochen. Für keinen der neuropsychologischen Tests ergab sich nach 12 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo. Der Ginkgo-biloba-Extrakt wurde gut vertragen.

Neu diagnostizierte Epilepsie

Levetiracetam, Carbamazepin und Valproinsäure als Monotherapie vergleichbar

In einer randomisierten Studie mit 1688 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie, die über ein Jahr behandelt und beobachtet wurden, ergaben sich fast keine therapeutischen Unterschiede zwischen Levetiracetam und retardiertem Carbamazepin beziehungsweise retardierter Valproinsäure.

Patienten mit neu diagnostizierten partiell-komplexen oder generalisierten Anfällen werden üblicherweise zunächst mit einer Monotherapie behandelt. Standard-Antiepileptika sind hierbei Carbamazepin und Valproinsäure. Seitdem Levetiracetam aus der Patentfrist entlassen wurde, wird auch diese Substanz vermehrt zur Behandlung von neu diagnostizierten Epilepsien eingesetzt. Viele Neurologen nehmen Levetiracetam als wirksamer wahr als die alten Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproinsäure.

Die KOMET-Studie (Keppra® versus older monotherapy in epilepsy trial) war eine große offene, randomisierte Studie in 23 europäischen Ländern und Australien, in der die Wirksamkeit von Levetiracetam und den alten Antikonvulsiva bei Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie verglichen wurde. Die Studie schloss Patienten im Alter über 16 Jahre ein, die in den vorausgehenden Jahren mindestens zwei epileptische Anfälle hatten und in den letzten sechs Monaten mindestens einen epileptischen Anfall erlitten. Die Ärzte

Kommentar

Diese Studie zeigt, dass die Einnahme von 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakt 2-mal täglich keinen Einfluss auf kognitive Störungen bei Patienten mit multipler Sklerose hat. Die wesentlichen Einschränkungen der Studie sind allerdings, dass die Fallzahl relativ gering ist und eine Beobachtungsdauer von 12 Wochen möglicherweise zu kurz ist. Angesichts der negativen Studienergebnisse dieser Pilotstudie ist es allerdings unwahrscheinlich, dass es eine größere Phase-III-Studie geben wird.

Quelle

Lovera JF, et al. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2012;79:1278–84.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

teilten die Patienten zunächst einem Valproinsäure-Behandlungsarm zu, wenn es sich um generalisierte Anfälle handelte, und einem Carbamazepin-Arm, wenn es sich um fokale Anfälle handelte. Innerhalb dieser Arme wurden die Patienten dann randomisiert mit Valproinsäure bzw. Carbamazepin oder mit Levetiracetam behandelt und 52 Wochen lang beobachtet (Tab. 1). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Beendigung der antikonvulsiven Therapie wegen unerwünschter

Tab. 1. Studiendesign

Studienarm nach Anfallsform	Randomisierung
Valproinsäure-Arm (generalisierte Anfälle, n=696)	<ul style="list-style-type: none"> Levetiracetam (1000 mg/d); n=349 Valproinsäure retard (1000 mg/d); n=347
Carbamazepin-Arm (fokale Anfälle, n=992)	<ul style="list-style-type: none"> Levetiracetam (1000 mg/d); n=492 Carbamazepin retard (600 mg/d); n=500

Arzneimittelwirkungen oder erneuter Anfälle. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum erneuten Auftreten eines epileptischen Anfalls.

Studienergebnisse

Insgesamt wurden 1688 Patienten in einem mittleren Alter von 41 Jahren in die Studie aufgenommen. 841 erhielten Levetiracetam und 847 Standard-Antiepileptika (Valproinsäure ret. oder Carbamazepin ret.).

Die Zeitspanne bis zur Beendigung der Behandlung war zwischen Levetiracetam und den Standard-Antiepileptika nicht unterschiedlich (Hazard-Ratio 0,90; 95%-Konfidenzintervall 0,74–1,08). Die Zeit bis zum ersten erneuten epileptischen Anfall war für Carbamazepin und Valproinsäure signifikant länger als mit Levetiracetam (etwa Faktor 1,2). Über einen Zeitraum von sechs Monaten waren 59,8% der Patienten unter Levetiracetam anfallsfrei und 64,5% unter Standard-Antiepilep-

tika, die entsprechenden Zahlen nach 12 Monaten waren 53,9% und 59,9%. *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten bei 8,3% der Patienten auf, die mit Levetiracetam behandelt wurden, bei 6,1%, die Valproinsäure erhielten und bei 9,8% unter einer Carbamazepin-Therapie. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen über alle Behandlungsgruppen hinweg waren Kopfschmerz, Müdigkeit, unsystematischer Schwindel und Benommenheit. Gewichtszunahme war unter Valproinsäure signifikant häufiger als mit den beiden anderen Antiepileptika.

Kommentar

Diese große und sehr gut durchgeführte Studie zeigt, dass es keine großen therapeutischen Unterschiede zwischen dem neuen Antiepileptikum Levetiracetam und den älteren Antiepileptika

retardiertem Carbamazepin und retardierter Valproinsäure gibt. Tendenziell sind die alten Antiepileptika etwas besser wirksam, dem steht jedoch eine höhere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Carbamazepin gegenüber. Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass es für Patienten, die Valproinsäure oder Carbamazepin nicht tolerieren, mit Levetiracetam eine vergleichbar gut wirksame antiepileptische Therapie gibt.

Quelle

Trinka E, et al.; for the KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 Aug 29. [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Maligne Astrozytome bei älteren Patienten

Temozolomid vergleichbar wirksam wie Strahlentherapie

Eine Chemotherapie mit Temozolomid war in einer randomisierten Studie bei 412 Patienten mit anaplastischem Astrozytom oder Glioblastom im Alter über 65 Jahren genauso wirksam wie eine Strahlentherapie.

Maligne anaplastische Astrozytome und Glioblastome sind typische maligne Hirntumoren des höheren Lebensalters mit sehr schlechter Prognose. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt sechs Monate. Die derzeitige Standardtherapie ist eine Resektion durch den Neurochirurgen und wo dies nicht möglich ist, eine Biopsie gefolgt von einer Strahlentherapie mit 60 Gy in 30 Fraktionen à 2 Gy. Bei jüngeren Patienten wird seit einiger Zeit zusätzlich eine Chemotherapie mit Temozolomid (Temodal®) eingesetzt. Der Behandlungserfolg hängt hier davon ab, ob der Tumor in der neuropathologischen Untersuchung eine Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens (MGMT) aufweist. Allerdings ist die Chemotherapie bei älteren Patienten weniger wirksam als bei jüngeren. Die Deut-

sche Neuroonkologische Arbeitsgruppe (NOA) hat jetzt eine randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine isolierte Chemotherapie einer Strahlentherapie nicht unterlegen ist.

Zwischen Mai 2005 und November 2009 wurden 412 Patienten mit anaplastischem Astrozytom oder Glioblastom im Alter von über 65 Jahren in die Studie eingeschlossen. 373 Patienten konnten letztendlich randomisiert werden, 195 davon erhielten 100 mg/m² Temozolomid an den Tagen 1 bis 7 der Woche 1 gefolgt von einer Woche ohne Therapie. Die Dosis konnte bei Blutbildveränderungen angepasst werden. 78 Patienten wurden bestrahlt, wobei die Bestrahlung sich über 6 bis 7 Wochen mit Einzelbestrahlung von 1,8 bis 2 Gy hinzog. *Primärer Endpunkt* war das Gesamtüberleben.

MGMT-Methylierung

Wenn das DNS-Reparaturenzym MGMT durch eine DNS-Methylierung in der Promotorsequenz inaktiviert ist, wirkt Temozolomid bei Patienten mit Gliom besser als bei Patienten ohne MGMT-Promotormethylierung. Die MGMT-Promotormethylierung bewirkt, dass die Tumorzellen keine MGMT-RNS und auch kein Protein mehr bilden können. Ist MGMT aktiv, kann es die Wirkung von alkylierenden Zytostatika wie Temozolomid verhindern, indem es die therapeutisch induzierte DNS-Alkylierung repariert.

Die mediane Überlebenszeit betrug 8,6 Monate in der Temozolomid-Gruppe vs. 9,6 Monate in der Strahlentherapie-Gruppe. Dies entspricht einem Hazard-Ratio von 1,09, was nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Eine MGMT-Promotormethylierung fand sich bei 35% der getesteten Patienten. Dieser Biomarker war mit einem längeren Überleben assoziiert. Für Patienten mit MGMT-Promotormethylierung betrug die mediane Überlebenszeit 11,9 Monate verglichen mit 8,2 Monaten bei Patienten ohne Promotormethylierung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (16 Patienten

unter Temozolomid vs. 2 mit Strahlentherapie), Lymphopenie (46 vs. 1), Thrombozytopenie (14 vs. 4), erhöhte Leberenzymaktivitäten (30 vs. 16), Infektionen (35 vs. 23) und thromboembolische Ereignisse (24 vs. 8).

Kommentar

Diese große randomisierte Studie erbringt wesentliche Informationen für die Behandlung von älteren Patienten mit malignen Hirntumoren. Die Studie zeigt, dass eine Chemotherapie mit Temozo-

lomid, die in aller Regel im häuslichen Umfeld durchgeführt wird, genauso wirksam ist wie eine Strahlentherapie, die regelmäßige Besuche in der Klinik notwendig macht. Die Studie zeigt aber auch, wie wichtig die Bestimmung des MGMT-Status ist; so hatten Patienten mit MGMT-Promotormethylierung, die Temozolomid erhielten, die beste Überlebenschance. Ungeklärt bleibt aber im Moment bei älteren Patienten, ob möglicherweise die Kombination

aus Chemotherapie mit Temozolomid und Strahlentherapie die Prognose weiter verbessert. Das wird derzeit in einer gemeinsamen nordamerikanischen und europäischen Studie untersucht.

Quelle

Wick W, et al; NOA-08 Study Group of Neurooncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15.

Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Gastrointestinale Stromatumoren

Neuer Standard: Adjuvante Imatinib-Therapie über drei Jahre bei operablen GIST

Etwa 50% der Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) müssen nach der Operation mit einem Rezidiv rechnen. Eine adjuvante Therapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Imatinib verbessert das rezidivfreie Überleben. Dabei ist eine Therapie über drei Jahre wirksamer als eine Therapie über ein Jahr. Die Behandlung ist relativ gut verträglich, trotzdem steigt die Abbruchrate bei längerer Therapiedauer.

Operable gastrointestinale Stromatumoren (GIST) haben eine relativ gute Prognose. Dennoch müssen ohne adjuvante Therapie fast 50% der Patienten mit einem Rezidiv rechnen. Die meisten GIST weisen eine aktivierende Mutation der Tyrosinkinasen KIT (75 bis 80%) oder PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor- α ; 5 bis 10%) auf. Aufgrund des identifizierten Stoffwechselwegs setzte man den Tyrosinkinasehemmer Imatinib (Glivec[®]) zur Behandlung ein. Bei Tumoren mit KIT-Mutationen verlängerte eine 12-monatige Therapie das rezidivfreie Überleben, ohne allerdings das Gesamtüberleben zu beeinflussen. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine längerfristige Imatinib-Gabe gegenüber einer einjährigen Therapie einen Überlebensvorteil bringt [1].

Studiendesign

Die von der Scandinavian Sarcoma Group initiierte SSGXVIII-Studie wurde als prospektive, multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase III konzipiert. Patienten mit einem KIT-positiven GIST und einem

hohen Rezidivrisiko bekamen nach der operativen Entfernung des Tumors über einen Zeitraum von 12 oder 36 Monaten einmal täglich 400 mg Imatinib oral. Die Imatinib-Dosis wurde auf 300 mg reduziert, wenn toxische Effekte auftraten. Das Rezidivrisiko wurde anhand der modifizierten NIH-Konsensus-Kriterien eingeschätzt, die Tumordurchmesser, Mitoserate und Tumorruptur vor oder bei der Operation berücksichtigen. Inoperable, bereits metastasierte oder rezidivierende GIST wurden ausgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben (Zeit vom Studienbeginn bis zur Rezidivdiagnose) oder Tod. Sekundäre Endpunkte waren Therapiesicherheit, Gesamtüberleben und GIST-spezifisches Überleben.

Ergebnisse

In beide Studiengruppen wurden jeweils 200 Patienten eingeschlossen, bei 382 Patienten wurde die Diagnose GIST bestätigt. In 333 von 366 Tumoren wurden Mutationen von KIT oder PDGFRA nachgewiesen, die übrigen 33 waren Wildtyp-Tumoren ohne Mutati-

onen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 54 Monate nach Behandlungsbeginn.

In der Gruppe mit 36-monatiger Imatinib-Therapie blieben mehr Patienten rezidivfrei als in der 12-Monats-Gruppe (65,6% versus 47,9%; HR 0,46; 95%-KI 0,32–0,65; $p < 0,001$). Während der Nachbeobachtungszeit starben weniger Patienten der 36-Monats-Gruppe als in der 12-Monats-Gruppe (12 vs. 25); das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der 36-Monats-Gruppe 92,0% versus 81,7% in der 12-Monats-Gruppe (HR 0,45; 95%-KI 0,22–0,89; $p = 0,02$). Das GIST-spezifische 5-Jahres-Überleben war ebenfalls höher (95,1% vs. 88,5%). Patienten mit einer KIT-Mutation in Exon 11 profitierten signifikant von der längeren Imatinib-Behandlung; auch für GIST mit Mutationen im Exon 9 des KIT-Gens, im PDGFRA oder ohne Mutation ergaben sich Vorteile bei einer längeren Therapiedauer, die jedoch nicht signifikant waren. Dies ist möglicherweise auf die geringe Stichprobenanzahl zurückzuführen.

In der 36-Monats-Gruppe brachen mehr Patienten die Imatinib-Behandlung ab als in der 12-Monats-Gruppe (25,8% versus 12,6%), obwohl die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde. Leichte Nebenwirkungen traten allerdings bei praktisch allen Patienten auf. Toxische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 traten bei 65 (32,8%) Patienten der 36-Monats-Gruppe und bei 39 (20,1%) der 12-Monats-Gruppe auf. Acht Patienten in der 12-Monats-Gruppe und vier Patienten in der 36-Monats-Gruppe hatten kardiale Nebenwirkungen. Einen Zweittumor entwickelten 14 (7,2%) Patienten in der 12-Monats-

Gruppe und 13 (6,6%) Patienten in der 36-Monats-Gruppe.

Diskussion

Die adjuvante Therapie mit Imatinib über drei Jahre bringt Patienten mit einem GIST und einem hohen Rezidivrisiko deutliche Überlebensvorteile. In dieser Studie konnte zum ersten Mal eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei adjuvanter Krebstherapie mit einem Tyrosinkinasehemmer beobachtet werden. Der Therapieerfolg war unabhängig von Tumorgröße, Mitoserate, Lokalisation, Ruptur oder Vollständigkeit der Resektion. Nur wenige Patienten entwickelten Rezidive während der Imatinib-Einnahme. Das lässt vermuten, dass GIST selten Resistenzen erwerben. Eine vorherige Imatinib-Therapie hatte auch unabhängig von deren Dauer keinen Einfluss auf die Ansprechrate von Rezidiven.

Innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Absetzen der Therapie traten gehäuft Rezidive auf. Es stellt sich die Frage, ob Imatinib bei einigen Patienten nur das Auftreten von Rezidiven verzögert, oder ob diese Patienten möglicherweise von einer noch längeren Therapie profitieren. Eine Heilung durch länger-

fristige adjuvante Therapien ist, wie verschiedene Brust- und Prostatakarzinome zeigen, nicht ausgeschlossen. Hier besteht dringender Forschungsbedarf. Weiterhin sollte untersucht werden, wie verschiedene Mutationstypen die Imatinib-Sensitivität des Tumors beeinflussen [2].

Da in der 36-Monats-Gruppe ein Viertel der Patienten die Therapie abbrach, muss man davon ausgehen, dass selbst leichte Nebenwirkungen über einen längeren Therapiezeitraum nicht ohne weiteres toleriert werden. Auch toxische Nebenwirkungen traten in der 36-Monats-Gruppe vermehrt auf, was möglicherweise auf kumulativen Effekten beruht. Beides muss bei der Planung noch längerer Therapiezeiträume berücksichtigt werden.

Fazit

Die adjuvante Imatinib-Therapie über drei Jahre verbessert im Vergleich zu nur einjähriger Therapie das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit GIST und hohem postoperativem Rezidivrisiko. Damit etabliert die Studie eine neue Standardtherapie für diese Fälle, die inzwischen auch in die Empfehlung

Was bedeutet es für die Therapiekosten?

Die Tagestherapiekosten der ambulanten Therapie mit 400 mg/Tag Imatinib liegen bei ca. 113 Euro. (Apothekenverkaufspreis lt. Roter Liste® Online, Stand 1/2013). Die Verlängerung der Behandlung von 12 auf 36 Monate erhöht demnach die Arzneimittelkosten um rund 82 000 Euro.

Red.

der europäischen Fachgesellschaft aufgenommen wurde [3]. Imatinib beseitigt nicht alle Tumorzellen, kann aber über längere Zeit die Krankheit kontrollieren, ohne dass sich Resistenzen entwickeln. Die optimale Länge der Therapie ist noch unklar.

Quellen

1. Joensuu H, et al. One vs. three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265–72.
2. Blanke CD. Optimal duration of adjuvant therapy for patients with resected gastrointestinal stromal tumors. *JAMA* 2012;307:1312–4.
3. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;23(Suppl 7):vii49–55; doi: 10.1093/annonc/mds252.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Intensivpatienten

Erhöhtes Risiko für gefährliche Interaktionen

Mit der Anzahl der eingesetzten Medikamente steigt das Risiko für gefährliche Interaktionen. Besonders gefährdet sind Intensivpatienten. Ansonsten harmlose Substanzen können dann fatale Nebenwirkungen hervorrufen. Das Thema wurde im Rahmen der Wiener Intensivmedizinischen Tage diskutiert.

Das Risiko von Arzneimittelinteraktionen korreliert primär mit der Anzahl der verwendeten Substanzen. Arzneimittelinteraktionen lassen sich mit den Gefahren im Straßenverkehr vergleichen. Solange nur ein Auto auf einer Straße oder ein Arzneimittel im Körper unterwegs ist, ist das Risiko für eine Kollision gering. Doch je mehr und umso rücksichtslosere Verkehrsteilnehmer, also Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial, auf der gleichen Straße unterwegs sind, umso wahrscheinlicher kommt es zu einem Unfall. So liegt das Risiko einer

Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von zwei Medikamenten bei 13%, bei vier Medikamenten bei 38% und bei sieben Medikamenten bei 82% [1, 2].

Verringerte oder verstärkte Wirkungen

Aufgrund der Schwere des Erkrankungszustandes erhalten viele intensivmedizinischen Patienten zahlreiche unterschiedliche Medikamente. Grundsätzlich sollte die Anzahl der eingesetzten Substanzen immer auf ein Minimum beschränkt werden. Ob eine medikamentöse Interaktion kli-

nisch relevant ist, hängt in erster Linie von der *therapeutischen Breite* der eingesetzten Substanzen ab.

Grundsätzlich kann es bei entsprechenden Interaktionen zu einer *Verringerung* oder *Verstärkung* der Wirkungen oder Nebenwirkungen eines Medikaments kommen. Pharmakodynamische Interaktionen werden meist leicht erkannt, beispielsweise wenn nichtsteroidale Antirheumatika und Glucocorticoide gleichzeitig verabreicht werden, die das Risiko für gastrointestinale Ulzera erhöhen. Schwieriger zu erfassen sind pharmakokinetische Interaktionen, wenn beispielsweise eine Substanz den Wirkspiegel einer anderen verringert oder erhöht. Einige Beispiele für Arzneimittelinteraktionen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Enzym Cytochrom P450-3A4

Häufig eingesetzte Substanzen in der Intensivmedizin sind Antibiotika. So werden *Makrolide* häufig in Kom-

Tab. 1. Beispiele von Arzneimittel-Kombinationen mit erhöhtem Interaktionsrisiko [nach Zeitlinger]

Arzneimittel-Kombination	Gefahr
Acetylsalicylsäure/Insulin	Verstärkter hypoglykämischer Effekt
Insulin/Propranolol oder Metoprolol	Verstärkter hypoglykämischer Effekt
Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel/Heparin	Vermeehrt Blutungen
Phenytoin/Dexamethason oder Hydrocortison	Wirkung der Glucocorticoide reduziert
Amikacin oder Gentamicin/Ceftriaxon oder Ceftazidim	Verstärkte Nephrotoxizität
Ciprofloxacin/Theophyllin	Theophyllin-Intoxikation
Digoxin/Furosemid oder Amiodaron	Digoxin-Intoxikation
Acetylsalicylsäure/Dexamethason oder Hydrocortison	Gefahr Magen-Darm-Ulkus
Captopril/Spironolacton	Erhöhte Kalium-Spiegel
Phenytoin/Amiodaron	Phenytoin-Intoxikation
Digoxin/Hydrochlorothiazid	Arrhythmien
Atorvastatin oder Pantoprazol/Clopidogrel	Reduzierter Effekt Clopidogrel
Atorvastatin/Pantoprazol	Erhöhte Gefahr Rhabdomyolyse

bination mit einem Penicillin oder Cephalosporin gegeben. Nicht selten erfordern Intensivpatienten auch eine Sedierung, wobei häufig *Midazolam* verabreicht wird. Diese Substanz wird wie alle Benzodiazepine über das Enzym Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) abgebaut. Ältere Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin, nicht aber Azithromycin, hemmen diese Enzyme und verlängern dadurch massiv die Halbwertszeit von *Midazolam*. Dies kann zu einer starken und länger anhaltenden Bewusstseins-trübung bis zu einem Koma führen. *Antimykotika* wie Itraconazol, Fluconazol und Voriconazol hemmen ebenfalls CYP3A4, über das auch das Antiarrhythmikum *Amiodaron* abgebaut wird. Wird also ein solches Antimykotikum

mit dem Antiarrhythmikum kombiniert gegeben, kann es zu einer bradykarden Herzrhythmusstörung bis hin zum Herzstillstand kommen, zumal insbesondere Itraconazol selbst auch noch kardiodepressiv wirkt. Bei einer Therapie mit Amiodaron empfiehlt sich deshalb die Gabe von Caspofungin, da dieses Antimykotikum keine Interaktionen mit CYP3A4 zeigt [3, 4].

Einfluss durch Ernährung

Auch die Veränderung der Nahrungsaufnahme kann pharmakokinetische Veränderungen zur Folge haben [5, 6]. So wird durch eine proteinreiche Ernährung die Aufnahme von *Levodopa* reduziert, was bei Patienten mit einem Morbus Parkinson zu einem *Levodopa*-Entzug und konsekutiv zu einem ma-

lignen neuroleptischen Syndrom führen kann. Ein ähnliches Risiko besteht dann, wenn *Levodopa* gleichzeitig mit Eisen, Calcium und Magnesium verabreicht wird.

Fazit

Mit der Anzahl der gleichzeitig gegebenen Substanzen steigt die Gefahr für medikamentöse Interaktionen, wodurch erwünschte und unerwünschte Wirkungen verringert oder verstärkt werden können.

Quellen

Dr. Markus Zeitlinger, Wien; Vortrag „15 Medikamente beim Intensivpatienten – Interaktionen?“, veranstaltet im Rahmen der Wiener Intensivmedizinischen Tage, Wien, 15. Februar 2012.

- 1 Lazarou J, et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5.
- 2 Johnell K, et al. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007;30:911–8.
- 3 Dresser GK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41–57.
- 4 Flockhart D. Drug interactions: Cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine, 2007. www.medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/
- 5 Gascon MP, et al. Drug interactions of midazolam. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119:1834–6.
- 6 Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:337–51.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Thromboseprophylaxe und -therapie

Antikoagulation bei Risikopatienten

Sowohl Schwangere als auch Tumorpatienten gelten in Bezug auf eine Therapie mit Antikoagulanzen als Risikofälle. Zur Behandlung dieser Patienten wurden bei einem Satellitensymposium von Leo Pharma beim Kongress der Gesellschaft für Angiologie 2012 in Mainz aktuelle leitliniengerechte Empfehlungen ausgesprochen [1].

Schwangere Frauen haben ein zweifach bis fünffach erhöhtes Risiko für eine

venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen.

Wichtig ist, dass Diagnose und Therapie frühzeitig und adäquat erfolgen. Eine hereditäre Disposition gilt dabei als der größte Risikofaktor für das Auftreten einer VTE, hier wiederum sind Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangelzustände sowie eine Faktor-V-Leiden-Mutation am wichtigsten. Davon betroffene Schwangere sollten möglichst prophylaktisch behandelt werden, damit eine VTE in der Schwangerschaft erst gar nicht auftritt; aus demselben Grund sollten sie

Thrombosestrümpfe tragen. Eine generelle Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft ist aber nicht erforderlich.

Diagnostik und Therapie von VTE in der Schwangerschaft

Zur Diagnostik ist die Kompressionssonographie der proximalen und gegebenenfalls der distalen Venen geeignet. Bei Verdacht auf eine iliakale Thrombose kann beispielsweise die Duplexsonographie oder die Phlebographie eingesetzt werden.

Medikamente, die nicht die Plazenta passieren können, sind zu bevorzugen. Dazu gehören *niedermolekulare Heparine* (NMH) und *unfraktioniertes Heparin* (UFH). Nach den aktuellen Leitlinien [2, 3] ist NMH vor UFH der Vorzug zu geben. NMH kann während der Schwangerschaft laut Leitlinien in vielen Fällen bei VTE gegeben werden. Sie werden allgemein gut vertragen. Aufgrund der Molekülgröße können NMH – genau wie UFH – nicht in die Plazenta übertreten. Zu beachten ist jedoch, dass Heparine Blutungen begünstigen oder durch Antikörperbildung sogar Thrombosen (Heparin-induzierte Thrombozytopenie, HIT) auslösen können. Anwendungsdauer und Dosierung von NMH richten sich nach dem individuellen Risiko und möglicher hereditärer oder erworbener Thromboseneigung.

Alternativen bei HIT in der Schwangerschaft sind *Danaparoid* (Orgaran®) oder *Fondaparinux* (Arixtra®). *Orale Antikoagulantien* sind dagegen in der gesamten

Gravidität zu Prophylaxe und Therapie kontraindiziert.

Bei akuter Thrombose in der Schwangerschaft soll die gerinnungshemmende Therapie postpartal mindestens sechs Wochen weitergeführt werden und insgesamt mindestens drei Monate dauern.

Bei stillenden Frauen bestehen mehr therapeutische Möglichkeiten, beispielsweise können Warfarin, Acenocoumarol, UFH oder NMH, Danaparoid oder Acetylsalicylsäure eingesetzt werden.

Patientinnen mit Kinderwunsch unter Dauertherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten sollten möglichst schon vor Konzeption auf NMH umgestellt werden.

Prophylaxe und Therapie bei malignen Tumoren

Bei bis zu 15% aller Krebspatienten tritt eine venöse Thromboembolie (VTE) auf. Oft ist eine idiopathische Thrombose ein Hinweis auf einen Tumor, diese Tatsache ist schon lange als *Trousseau-Syndrom* bekannt. Patienten mit malignen Tumoren, die eine Operation vor sich haben, gelten als VTE-Risikopatienten. Besonders bei großen Eingriffen sollte daher bis zu 35 Tage antikoaguliert werden. Auch hier ist NMH oder alternativ Fondaparinux erste Wahl. Bei Kontraindikation gegen Antikoagulantien werden Thrombosestrümpfe empfohlen.

Bei VTE wird die gleiche Initialtherapie wie bei Nicht-Tumorpatienten durchgeführt. NMH oder Fondaparinux sind

erste Wahl. Die ab dem zehnten Tag einsetzende Sekundärprophylaxe sollte länger als drei Monate dauern, möglichst sogar lebenslang. Dabei sind in den ersten drei bzw. idealerweise sechs Monaten NMH den Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen. Eine Empfehlung für initiales UFH besteht bei schwerer *Einschränkung der Nierenfunktion*, überlappend bereits ab dem ersten Tag mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Das gilt auch für Patienten mit intrakraniellen Tumoren. Von der Anwendung von neuen oralen Antikoagulantien wird zurzeit mangels valider Daten noch abgeraten.

Bei Krebspatienten besteht trotz Antikoagulationstherapie weiterhin ein erhöhtes Thrombose- und Embolierisiko! Medikamente wirken bei ihnen im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten weniger stark. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen nach Eingriffen.

Quellen

1. Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle, Frankfurt/M., Dr. Franz Xaver Brey, Rottach-Egern, Prof. Dr. Stavros Konstantinides, Mainz; Satellitensymposium „Fokus Risikopatient: Thrombosedherapie – Ihr Können ist gefragt!“ veranstaltet von Leo Pharma im Rahmen der 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Angiologie, Mainz, 13. September 2012.
2. Kearon K, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians (ACCP). Chest 2012;141:e419S–94S.
3. Hach-Wunderle V, et al. Interdisziplinäre S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. VASA 2010;39:1–39.

Dr. Claudia Heß,
Mainz

Supportive Therapie

Denosumab bei Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind die häufigste Schmerzursache bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Eine Behandlung ist mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab möglich. Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit 1 597 Patienten mit soliden Tumoren belegen, dass Denosumab im Vergleich zu einem Bisphosphonat die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen verlängerte, wie auf einer Pressekonferenz von Amgen GmbH anlässlich der Jahrestagung der DGHO 2012 in Stuttgart berichtet wurde.

Skelettbezogene Komplikationen aufgrund von Knochenmetastasen haben eine große klinische Bedeutung für Pa-

tienten im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung. Bei soliden Tumoren wie dem Mammakarzinom

liegt die Inzidenz von Knochenmetastasen bei bis zu 70%. Unbehandelt entwickelt ein Großteil der betroffenen Patienten skelettbezogene Ereignisse (SRE) wie Frakturen, Schmerzen, Rückenmarkskompressionen und Querschnittslähmung. SRE können daher die Mobilität und die Lebensqualität stark beeinträchtigen.

Eine Schlüsselrolle bei Knochenkomplikationen infolge metastasierter Tumoren spielt der endogene Osteoklasten-Aktivator RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand). Der humane monoklonale Antikörper Denosumab blockiert den RANK-Liganden und hemmt somit den Knochen-

abbau durch Osteoklasten. Unter dem Namen Prolia® ist die Substanz zur Osteoporosebehandlung zugelassen (60 mg s.c. alle 6 Monate), als Xgeva® zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie an 1597 Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer vierwöchentlichen Gabe von Denosumab (120 mg s.c.) und Zoledronsäure (4 mg i.v.) verglichen. Bei Patienten, die zu Studienbeginn keine oder nur leichte Schmerzen verspürten, verlängerte Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure die mediane Zeit bis zu einer klinisch relevanten Schmerzzunahme signifikant

auf 3,4 Monate (p=0,0213). Im Denosumab-Arm benötigten weniger Patienten stark wirksame Analgetika als im Vergleichsarm. Im Vergleich zum Bisphosphonat verzögerte Denosumab die Verschlechterung der allgemeinen Aktivität (1,8 Monate; p=0,0124) sowie der Stimmung (0,9 Monate; p=0,0518). Außerdem waren im Denosumab-Arm weniger Patienten (-13%) von einer klinisch relevanten Zunahme der schmerzbedingten Beeinträchtigung betroffen. Auch klagten weniger Patienten über Einschränkungen der allgemeinen Aktivität (-16%) und der Stimmung (-10%) als im Zoledronsäure-Arm.

Die Wirkungen auf die Schmerzen waren bei Patienten mit keinen oder nur leichten Schmerzen zu Studienbeginn stärker. Daher sollte der Einsatz

von Denosumab bei Patienten mit soliden Tumoren schon frühzeitig in Erwägung gezogen werden.

Denosumab weist auch bei Langzeittherapie ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Alle Patienten müssen jedoch gleichzeitig Calciumsalze und Vitamin D erhalten, um das Auftreten einer Hypokalzämie zu vermeiden.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Pressekonferenz „Strategien in der Onkologie: selbstbestimmt bleiben, lebenswert leben – AMGEN-Update zur Jahrestagung der DGHO 2012, Stuttgart, 19. Oktober 2012, veranstaltet von AMGEN GmbH, München.
Cleeland CS, et al. Pain interference outcomes in a randomized phase 3 clinical trial of denosumab vs zoledronic acid in patients with solid tumors and bone metastases. Ann Oncol 2012;23(Suppl 9):IX509–10.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Enzalutamid verlängert Überleben und verbessert Lebensqualität

Der Androgenrezeptor-Inhibitor Enzalutamid verlängerte das Gesamtüberleben bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom signifikant. Außerdem waren Lebensqualität und Progressionsindikatoren wie radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) und PSA-Ansprechen verbessert. Die Substanz wurde gut vertragen. Die Daten wurden während des amerikanischen Krebskongresses Anfang Juni 2012 in Chicago vorgestellt und im September im New England Journal of Medicine publiziert.

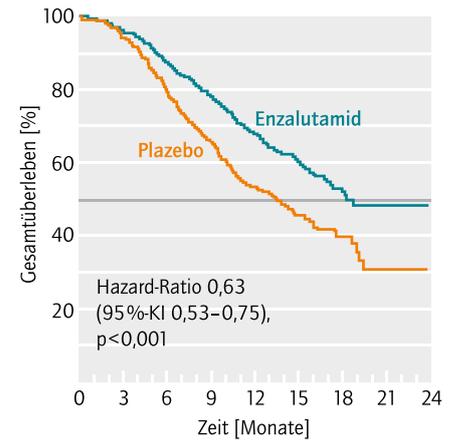
Säulen der Therapie des Prostatakarzinoms sind Chirurgie, Strahlentherapie und die Unterdrückung der Androgenproduktion durch operative oder chemische Kastration. Die Rationale für eine Hormontherapie ist die meist vorhandene Abhängigkeit des Prostatakarzinoms von Testosteron. Durch Gabe von Gonadoliberein-(GnRH)-Analoga kommt es zur meist reversiblen chemischen Kastration. Dabei werden Testosteronspiegel unter 50 ng/dl angestrebt. Das führt oft zu einem deutlichen Rückgang oder Stillstand der Erkrankung, der teilweise über Jahre andauert. Im Lauf der Zeit kann es jedoch zur sogenannten *Kastrationsresistenz* kommen, trotz Testosteronspiegeln <50 ng/dl schreitet die Erkrankung fort. Unter den vielen Chemotherapeutika konnte für diese Patienten bisher

nur mit *Docetaxel* ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Allerdings kommt es auch hier nach einiger Zeit wieder zur Progression. Mit *Abirateron* (Zytiga®) ist seit kurzem eine Substanz zugelassen, die auch nach Docetaxel-Gabe noch wirksam ist. Ein weiterer hoffnungsvoller Arzneistoff ist *Enzalutamid* (MDV3100, Medivation, Astellas).

Enzalutamid und die AFFIRM-Studie

Der neuartige Androgenrezeptor(AR)-Signal-Inhibitor (ARSI) Enzalutamid wirkt dreifach: Er inhibiert

- die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptor,
- die nukleäre Translokation des Androgenrezeptors und
- die Verbindung des Androgenrezeptors mit DNS.



Patienten unter Risiko									
Enzalutamid	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Abb. 1. Primärer Endpunkt Gesamtüberleben in der AFFIRM-Studie: Enzalutamid verlängert bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zu Placebo [nach Scher et al.]

In die internationale, doppelblinde Phase-III-Studie *AFFIRM* (A study evaluating the efficacy and safety of the investigational drug MDV3100) wurden 1199 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgenommen, die bereits Hormontherapien und teilweise auch Docetaxel erhalten hatten. Sie erhielten 2 : 1 randomisiert entweder 160 mg Enzalutamid täglich

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(n=800) oder Plazebo (n=399). Die Gabe von Glucocorticoiden war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Vorherige Therapien mit Hormonen, Docetaxel oder anderen Chemotherapeutika waren in den beiden Gruppen vergleichbar häufig. *Primärer Endpunkt* war das *Gesamtüberleben*, *sekundäre Endpunkte* das radiologisch ermittelte progressionsfreie Überleben (rPFS), die Zeit bis zur PSA-Progression und die Lebensqualität. Nach 520 Todesfällen wurde eine geplante Interimsanalyse durchgeführt. Das *mediane Gesamtüberleben* betrug 18,4 Monate im Enzalutamid-Arm und 13,6 Monate unter Plazebo ($p < 0,0001$) (Abb. 1), das mediane rPFS lag bei 8,3 vs. 2,9 Monaten ($p < 0,0001$) und die PSA-Response bei 54% vs. 1,5% ($p < 0,0001$). Mithilfe des multidimensionalen Fragebogens FACT-P (Func-

tional assessment of cancer therapy-prostata) wurde die Lebensqualität der Patienten ermittelt. Die Ergebnisse fielen in allen Messpunkten eindeutig zugunsten von Enzalutamid aus. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde die Studie entblindet und gestoppt. Den Patienten des Plazebo-Arms wurde eine Enzalutamid-Therapie angeboten. Enzalutamid wurde generell sehr gut vertragen. Im Vergleich mit Plazebo kam es im Verum-Arm nur zu einem leicht, aber nicht signifikant erhöhten Risiko für Fatigue (0,6% vs. 0%).

Zulassungsstatus

Aufgrund der guten Ergebnisse in der AFFIRM-Studie wurde Enzalutamid von der FDA als Xtandi® bei Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen nach Vorbehandlung mit

Docetaxel Ende August 2012 zugelassen. Bei der europäischen Behörde ist die Zulassung beantragt. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 27. Juli 2012 die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ohne alternative Behandlungsmöglichkeit im Rahmen eines Compassionate Use-Programms erlaubt.

Quellen

- De Bono JS, et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from the phase III AFFIRM study of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl): abstr 4519.
- Scher H, et al Increased Survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Ablation ohne Hypothyreose

Nach einer totalen Thyreoidektomie wird das verbliebene Schilddrüsen-gewebe üblicherweise mit einer ¹³¹I-Ablation zerstört. Zwei aktuelle Studien, die bei einem Pressegespräch der Firma Genzyme vorgestellt wurden, zeigten, dass rekombinantes Thyrotropin alfa (rhTSH) Patienten den langen und unangenehmen Weg über eine vorbereitende Hypothyreose ersparen kann.

Patienten mit Schilddrüsenkarzinom haben oft eine exzellente Prognose und in den meisten Fällen eine normale Lebenserwartung. Bei der Primärtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erfolgt in der Regel eine totale Thyreoidektomie. Auch bei guter Operationstechnik bleibt dabei zumeist Schilddrüsen-Restgewebe zurück. Um dieses zu entfernen, erfolgt deshalb im Anschluss eine Radioiodablation. Dabei macht man sich die hohe Iodaffinität der Schilddrüsenzellen zunutze und verabreicht radioaktives Iod (¹³¹I). Dieses reichert sich, genauso wie das native Iod, in den verbliebenen Zellen an und zerstört sie [1].

Hormonentzug oder rhTSH

Vor der Radioiodablation müssen die Zellen für eine effektive ¹³¹I-Aufnahme stimuliert werden. Dafür ist ein Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH, Thyrotropin) im Serum

von mindestens > 30 mU/l notwendig. Um den TSH-Spiegel entsprechend zu erhöhen, gibt es zwei Ansätze: Die endogene Stimulation durch *Schilddrüsenhormonentzug* und die exogene Stimulation durch die Gabe von *rekombinantem humanem Thyrotropin alfa* (rhTSH; Thyrogen®). Bei Stimulation durch den etwa vier- bis fünfwöchigen Hormonentzug kommt es zu einer Hypothyreose, die häufig als sehr belastend empfunden wird. Dabei kann es zu Beschwerden wie Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Darmträgheit, kalter Haut, depressiven Verstimmungen oder periorbitalen Ödemen kommen oder gar zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie klinischen Depressionen, zerebrovaskulären, kardialen, renalen und muskulären Komplikationen. Die starken psychischen und körperlichen Beeinträchtigungen, die vor allem in den letzten ein bis zwei Wochen unmittelbar vor der Radioiod-

therapie auftreten, resultieren häufig in einer Arbeitsunfähigkeit der Patienten. Im Gegensatz zur Stimulation durch Hormonentzug kann mit der rhTSH-Applikation die Radioiodablation in euthyreoter (normaler) Stoffwechsellage und somit eine Therapie ohne die Begleiterscheinungen einer oftmals belastenden Hypothyreose durchgeführt werden [1, 2].

Studien zur Radioaktivitätsmenge und rhTSH bei Ablation

Bisher gab es Unsicherheiten in Bezug auf die Radioaktivitätsmenge, die für eine effektive Ablation benötigt wird. Zwei aktuelle Studien (HiLo und ESTIMABL) zeigten den gleichwertigen Ablationserfolg einer Radioiodablation mit *geringerer* (30 mCi [1,1 GBq]) und *höherer* (100 mCi [3,7 GBq]) Radioiodaktivität. Mit beiden Intensitäten wurden nach sechs bis neun Monaten Ablationsraten von weit über 80% erreicht. Zudem zeigte sich ein vergleichbarer Erfolg der exogenen TSH-Stimulation durch *Thyrotropin alfa* gegenüber dem *Schilddrüsenhormonentzug* [4, 5]. Dabei litten die Patienten der Thyrotropin-alfa-Gruppe signifikant seltener als Patienten mit Schilddrüsenhormonentzug unter Hypothyreose-typischen Symptomen. Dies bedeutet ein deutliches Plus an Lebensqualität und Sicherheit für die Patienten.

Seit Kurzem ist Thyrotropin alfa auch zur prätherapeutischen Stimulierung in Kombination mit *niedrig dosierter Radioiodablation* (30 mCi) zugelassen [6].

Einsatz von rhTSH bei der diagnostischen Nachsorge

Auch wenn die tumorassoziierte Mortalitätsrate relativ gering ist, kann es bei zunächst erfolgreich therapierten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu Rezidiven kommen. In den ersten sechs bis zwölf Monaten nach Ablation geben die *Thyreoglobulin-Messung* und das *Ganzkörperszintigramm* bei Nachsorgeuntersuchungen entscheidende Anhaltspunkte zur Rezidiv- und Metastasenerkennung. Das Thyreoglobulin (Tg) ist dabei erst nach Thyreoidektomie und Radioiodablation ein sensibler und spezifischer Tumormarker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Mit seiner Bestimmung können

Schilddrüsenrestgewebe und Rezidive nachgewiesen werden, die im diagnostischen Szintigramm noch nicht erkennbar sind. Durch die Stimulation mit Thyrotropin alfa kann die Sensitivität des Thyreoglobulin-Werts weiter gesteigert werden. Die Gabe von Thyrotropin alfa an zwei aufeinander folgenden Tagen erlaubt es, die stimulierte Thyreoglobulin-Bestimmung und gegebenenfalls ein Radioiodszintigramm innerhalb weniger Tage durchzuführen.

Auch hier bestätigt sich die geringere Alltagsbeeinträchtigung im Vergleich mit einem Schilddrüsenhormontzug. So lag in einer französischen Studie die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit einen Monat vor und nach der Thyreoglobulin-Kontrolle bei der Gabe von rhTSH bei 3,1 Tagen und beim Schilddrüsenhormontzug bei 11,2 Tagen [3].

Thyrotropin alfa

Thyrotropin alfa (Thyrogen®) ist ein rekombinantes humanes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (rhTSH), das mittels rekombinanter DNS-Technologie hergestellt wird. Es wird bei Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne Hinweis auf Fernmetastasen nach einer Thyreoidektomie zur Vorbehandlung vor einer Radioiodablation angewendet. Daneben wird es auch bei der Tumornachsorge zur Vorbereitung auf die Ganzkörperszintigraphie sowie zur hochsensitiven Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg) verwendet.

Behandlungsverlauf

- 2 × 0,9 mg Thyrogen® im Abstand von 24 Stunden intramuskulär in das Gesäß
- Radioiodgabe 24 Stunden nach der letzten Thyrogen®-Injektion
- Szintigraphie nach ablativer ¹³¹I-Therapie 3 bis 5 Tage nach Radioiodgabe
- Diagnostische Szintigraphie 48 bis 72 Stunden nach Radioiodapplikation
- Tg-Bestimmung 2 bis 3 Tage nach Radioiodgabe

COPD

Nachhaltige Bronchodilatation mit Aclidinium

Das langwirksame Anticholinergikum Aclidinium ist seit Juli 2012 als bronchodilatierende Dauertherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Der Wirkstoff wird zweimal täglich mittels Multidose-Pulverinhalator angewendet. In Phase-III-Studien verbesserte Aclidinium bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD die Lungenfunktion und linderte COPD-Symptome besser als Placebo. Das neue Arzneimittel wurde bei einer von Almirall Hermal GmbH veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS) in Wien vorgestellt.

Der langwirksame Muscarin-Rezeptor-antagonist (Long-acting muscarinic antagonist, LAMA) Aclidinium (Abb. 1,

Eklira® Genuair®, Bretaris® Genuair®) ist seit Juli 2012 als symptomatische Dauertherapie bei Erwachsenen mit

Fazit

Thyrotropin alfa vermeidet eine Hypothyreose und ihre belastenden Symptome im Rahmen einer Radioiodablationstherapie oder der Nachsorge von Schilddrüsenkarzinompatienten. Im Vergleich mit dem Schilddrüsenhormontzug verkürzt es die Therapiedauer, verbessert die Lebensqualität der Patienten und erlaubt sensitivere Thyreoglobulin-Tests.

Quelle

Prof. Dr. Markus Luster, Ulm; Priv.-Doz. Dr. Joachim Feldkamp, Bielefeld; Pressegespräch „Radioiodablation: Aktivitätsmenge und TSH-Stimulation auf dem Prüfstand – Aktuelle Studiendaten und Praxisalltag“, Berlin, 28. September 2012, veranstaltet von Genzyme.

Literatur

1. Dralle H, Luster M. Thyrotropin alfa (rhTSH) – Radioiodablation in euthyreoter Stoffwechsellage bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Thieme Drug Report 2010;3.
2. Luster M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1941–59.
3. Borget I, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. Eur J Endocrinol 2007;156:531–8.
4. Mallick U, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 2012;366:1674–85.
5. Schlumberger M, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012;366:1663–73.
6. Fachinformation Thyrogen. Stand November 2012.

Sonja Schmitzer,
Berlin

chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zur Therapie der COPD war Tiotropium (Spiriva®), das seit 2002 in Form von Kapseln zur Inhalation sowie seit 2007 als Inhalator zur Verfügung steht. Im September 2012 wurde mit Glycopyrronium (Seebri® Breezhaler®) ein weiteres langwirksames Anticholinergikum zur Symptomlinderung bei erwachsenen COPD-Patienten zugelassen.

Pharmakodynamik und -kinetik

Aclidinium wird als Aclidiniumbromid eingesetzt und mithilfe eines vorgefüllten Multidose-Pulverinhalators (Genuair®-Inhalator) inhaliert. Durch Blockade von cholinergen M₃-Rezep-

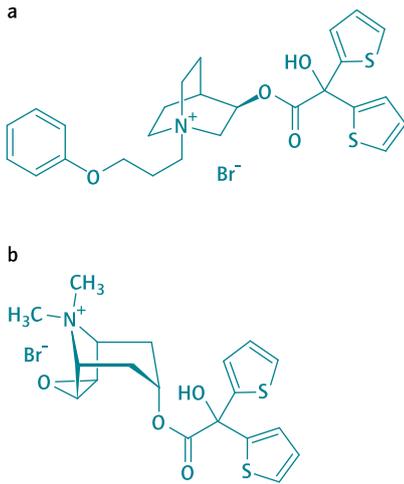


Abb. 1. Der neue langwirksame Muscarin-Rezeptorantagonist Acclidiniumbromid (a) und Tiotropiumbromid (b), der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe

toren verringert Acclidinium die Kontraktion der glatten Muskulatur in den Atemwegen. Die Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion resultiert in einer Bronchodilatation.

Inhalierendes Acclidinium wirkt in erster Linie lokal in der Lunge. Der Wirkstoff wird nach der Inhalation zwar rasch resorbiert, aber es gelangen weniger als 5% einer inhalierten Dosis unverändert in den Blutkreislauf. Im Plasma wird Acclidinium rasch in zwei pharmakologisch inaktive Metaboliten umgewandelt. Somit ergibt sich insgesamt ein geringes Risiko für systemische anticholinerge Nebenwirkungen [1]. Anders als Tiotropium, das nur einmal täglich angewendet wird, muss Acclidinium zweimal täglich inhaliert werden. Eine Einzeldosis enthält 322 µg Acclidinium (Kasten).

Wirksamkeit

Acclidinium bewirkte in klinischen Studien bei COPD-Patienten eine Verringerung der Dyspnoe sowie eine Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von Exazerbationen, also akuten Verschlechterungen der COPD-Symptome, verringert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Acclidinium wurde unter anderem in den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien ATTAIN (Acclidinium to treat airway obstruction in COPD patients) und ACCORD COPD 1 (Acclidinium in chronic obstructive respiratory dis-

ease I) untersucht [2–4]. In beiden Studien wurde das Anticholinergikum bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD in zwei verschiedenen Dosierungen eingesetzt (zweimal täglich 200 oder 400 µg Acclidiniumbromid je abgeteilte Dosis). Die ATTAIN-Studie lief über 24 Wochen und es wurden 828 Patienten eingeschlossen. ACCORD COPD 1 dauerte nur 12 Wochen und es nahmen 561 Patienten teil.

Die Wirksamkeit wurde in beiden Studien anhand von Lungenfunktionsmessungen beurteilt. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des morgendlichen Talwerts der Einsekundenkapazität (Trough-FEV₁, Glossar) nach 24 bzw. 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Veränderung der maximalen Einsekundenkapazität (Peak-FEV₁, Glossar) gegenüber dem Ausgangswert wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Die Wirksamkeit wurde weiterhin anhand von klinischen Symptomen (Dyspnoe: Transitional dyspnea index, TDI), dem krankheitsspezifischen Gesundheitszustand, dem Gebrauch von Notfallmedikamenten und dem Auftreten von Exazerbationen beurteilt. Der Einfluss auf die Lebensqualität wurde mithilfe des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ermittelt. In die Auswertung von ATTAIN gingen die Daten von 269 Patienten mit der höheren, letztendlich auch zugelassenen Acclidinium-Dosierung ein (Placebo: n=273). Bei ACCORD COPD 1 wurden die Daten von 190 Patienten mit dieser Acclidinium-Dosierung ausgewertet (Placebo: n=185).

Ergebnisse. In ATTAIN wurde bereits ab dem ersten Behandlungstag eine signifikante bronchodilatierende Wirkung beobachtet, die über die gesamte Studiendauer erhalten blieb. Es zeigten

Glossar

FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität)

Peak-FEV₁: Maximale Einsekundenkapazität; in den Acclidinium-Studien: maximale FEV₁, die innerhalb von 3 Stunden nach der morgendlichen Dosis des Wirkstoffs gemessen wurde

Trough-FEV₁ („Talwert“): FEV₁-Wert unmittelbar vor Inhalation der nächsten Dosis eines Wirkstoffs

Wie groß ist eine Einzeldosis?

Im Pulverinhalator befindet sich ein Gemisch aus Acclidiniumbromid und Lactose. Bei einem „Hub“ verlassen 375 µg Acclidiniumbromid das Mundstück; das entspricht 322 µg Acclidinium. Eine abgeteilte Dosis innerhalb des Inhalators enthält 400 µg Acclidiniumbromid, entsprechend 343 µg Acclidinium.

sich statistisch signifikante Steigerungen sowohl des Trough-FEV₁-Werts als auch des Peak-FEV₁. In Woche 24 hatte sich der morgendliche Trough-FEV₁-Wert unter Acclidinium (400-µg-Dosis) durchschnittlich um 55 ml gegenüber dem Ausgangswert (1508 ml) verbessert, während sich der entsprechende Wert unter Placebo durchschnittlich um 73 ml verschlechtert hatte (Ausgangswert: 1500 ml). Somit ergibt sich unter Acclidinium (400-µg-Dosis) ein Vorteil gegenüber Placebo um +128 ml (95%-Konfidenzintervall: 85–170 ml, p<0,0001).

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe benötigten die Patienten unter Acclidinium signifikant weniger Notfallmedikamente (Salbutamol; Verringerung um 0,95 Hübe pro Tag nach sechs Monaten, p=0,005).

Gepoolte Wirksamkeitsanalysen der beiden Phase-III-Studien ergaben eine statistisch signifikante Verringerung des Auftretens von moderaten bis schweren Exazerbationen, die eine Behandlung mit Antibiotika oder Glucocorticoiden oder gar einen Krankenhausaufenthalt erforderten (Rate pro Patient pro Jahr 0,31 vs. Placebo 0,44; p=0,0149).

Die Anwendung von Acclidiniumbromid verbesserte in den bisherigen Untersuchungen auch die Lebensqualität. So war in der ATTAIN-Studie bei zweimal täglicher Inhalation von Acclidinium (400-µg-Dosis) nach 24 Wochen gegenüber Placebo bei signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des SGRQ-Scores um mindestens 4 Punkte nachweisbar (57,3 vs. 41,0%, p=0,0004).

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter Acclidiniumbromid zählten Kopfschmerzen (6,6% der Patienten, Placebo: 5,0%) und Nasopharyngitis (5,5%; Placebo: 3,9%).

Anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, verschwommene Sicht und Tachykardie wurden bei weniger als 1% der Behandelten beobachtet [1, 4].

Quellen

Prof. Dr. Helgo Magnussen, Großhansdorf, Priv.-Doz. Dr. Kai-Michael Beeh, Wiesbaden. Pressekonferenz „Acclidiniumbromid: Fortschritt in

der Klasse der langwirksamen Muskarin-Antagonisten (LAMA)“, veranstaltet von Almirall Hermal GmbH im Rahmen des Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS), Wien, 3. September 2012.

1. Fachinformation Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation, Stand Juli 2012, Almirall Hermal GmbH.
2. Jones PW, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. *Eur Resp J* 2012;40: 830–6.
3. Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium

bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9:90–101.

4. European Medicines Agency. CHMP assessment report Eklira Genuair (International non-proprietary name: acclidinium bromide), Procedure No. EMEA/H/C/002211 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf (Zugriff am 2.11.2012).

Dr. Claudia Bruhn,
Randowtal, OT Schmölln

COPD

Dauertherapie mit Glycopyrronium-Inhalation

Das langwirksame Anticholinergikum Glycopyrronium ist seit September 2012 zur bronchialerweiternden Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Ziel der symptomatischen Therapie ist eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Linderung belastender Krankheitssymptome. Daten aus den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien wurden auf einer von Novartis veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS) in Wien vorgestellt.

Das Anticholinergikum Glycopyrronium (Abb. 1) wird in der Anästhesiologie seit vielen Jahren parenteral (Robinul® zur Injektion) eingesetzt. Seit Ende September 2012 ist der langwirksame Muscarin-Rezeptorantagonist (Long-acting muscarinic antagonist, LAMA) zusätzlich als Inhalation (Seebri® Breezhaler®) zur langfristigen symptomatischen Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen.

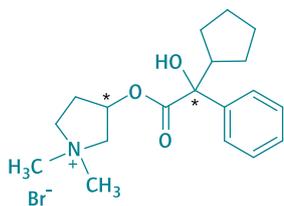


Abb. 1.
Glycopyrroniumbromid

Der erste langwirksame Muscarin-Rezeptorantagonist, der in dieser Indikation zugelassen wurde, war Tiotropium (Spiriva®). Im Juli 2012 wurde mit Acclidinium (Eklira® Genuair®, Bretaris® Genuair®) ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zur bronchien-erweiternden Therapie bei erwachsenen COPD-Patienten zugelassen.

Inhalation einmal täglich

Glycopyrronium zur Inhalation ist in Form von Hartkapseln mit Pulver er-

hältlich. Es wird mit einem Einzeldosis-Pulverinhalator (Breezhaler®) angewendet. Dieser Inhalator ist wegen seines geringen Strömungswiderstands auch für den Einsatz bei Patienten mit stark eingeschränktem Atemfluss geeignet.

Der Wirkstoff ist in den Kapseln als Glycopyrroniumbromid enthalten. Zur Therapie der COPD wird es wie Tiotropium einmal täglich angewendet. Bei der Inhalation werden pro Kapsel 44 µg Glycopyrronium freigesetzt (Kasten).

Wirksamkeit in klinischen Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Anwendung von Glycopyrronium wurde in drei Phase-III-Studien des Studienprogramms GLOW (Glycopyrroniumbromide in COPD airways clinical studies) mit insgesamt fast 2000 COPD-Patienten über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr untersucht. Durch die Inhalation von Glycopyrronium (einmal täglich 50 µg je abgeteilte Dosis) wurden im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion sowie die Lebensqualität verbessert, COPD-Symptome gelindert und das Auftreten von Exazerbationen verringert. Die über 24 Stunden anhaltende Bronchodilatation wurde durch Messung des

FEV₁-Werts (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) am Morgen vor der nächsten Inhalation (Trough-FEV₁) belegt.

In der doppelblinden Studie GLOW1 wurden 822 Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD randomisiert im Verhältnis 2:1 einer 26-wöchigen Behandlung mit Glycopyrronium oder Placebo zugeteilt. In der dreiarmligen Studie GLOW2 wurden 1066 Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten für 52 Wochen doppelblind Glycopyrronium oder Placebo oder unverblindet Tiotropium (Inhalationskapseln, einmal täglich 18 µg je abgeteilte Dosis). Primärer Endpunkt beider Studien war der durchschnittliche Trough-FEV₁-Wert nach 12 Wochen.

Ergebnisse. In GLOW1 war der durchschnittliche Trough-FEV₁-Wert in Woche 12 unter Glycopyrronium mit 1408 ml signifikant höher als unter Placebo mit 1301 ml (Differenz: 108 ml; p<0,001). Der Unterschied zwischen den Gruppen war bereits am ersten Tag mit 105 ml signifikant, ebenso in Woche 26 mit 113 ml (jeweils p<0,001).

In GLOW2 betrug der Trough-FEV₁ nach 12 Wochen unter Glycopyrronium 1469 ml, unter Placebo 1372 ml und unter Tiotropium 1455 ml. Er war also unter Glycopyrronium um

Wie groß ist eine Einzeldosis?

In den Inhalationskapseln befindet sich ein Pulvergemisch aus Glycopyrronium in Form von Glycopyrroniumbromid, Lactose und Magnesiumstearat. Jede Kapsel enthält 63 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 µg Glycopyrronium. Bei der Inhalation werden 55 µg Glycopyrroniumbromid aus dem Mundstück des Inhalators freigesetzt. Das entspricht 44 µg Glycopyrronium.

97 ml höher als in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen Tiotropium und Plazebo betrug 83 ml und war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Zwischen den beiden Anticholinergika gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die Wirksamkeit auf das Symptom *Dyspnoe* wurde mithilfe des Transitional Dyspnoea Index (TDI; minimaler klinisch relevanter Unterschied: 1 Punkt) ermittelt und als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Die *Dyspnoe* verbesserte sich unter Glycopyrronium signifikant stärker als unter Plazebo. In GLOW1 betrug der TDI-Gesamtscore in Woche 26 unter Glycopyrronium im Mittel 1,84 Punkte und unter Plazebo 0,80 Punkte (Differenz: 1,04 Punkte; $p < 0,0001$). In GLOW2 fiel der Unterschied etwas geringer aus: Die entsprechenden Werte betragen unter Glycopyrronium 2,13 Punkte und unter Plazebo 1,32 Punkte (Differenz: 0,81 Punkte; $p = 0,002$).

Die *Lebensqualität* der Patienten wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ; Skala von 0 [höchste Lebensqualität] bis 70 [geringste Lebensqualität]) beurteilt. Sie war in GLOW2 nach 52 Wochen unter Glycopyrronium um 3,32 Punkte besser als unter Plazebo (40,85 vs. 44,26 Punkte; $p < 0,001$). Eine minimale klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4 Punkte erreichten 54,3% der Patienten unter Glycopyrronium im Vergleich zu 50,8% unter Plazebo und 59,4% unter Tiotropium.

Die Zeit bis zum Auftreten der ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation im Verlauf von 52 Wochen wurde in dieser Studie durch Glycopyrronium im Vergleich zu Plazebo signifikant um 34% verlängert ($p = 0,001$). Die Wirksamkeit von Glycopyrronium war hier vergleichbar mit Tiotropium, das die Latenz für Exazerbationen um 39% gegenüber Plazebo verlängerte. Die Exazerbationsrate war unter Glycopyrronium um 34% gegenüber Plazebo vermindert ($p = 0,003$), während sich die Häufigkeit der Exazerbationen unter Tiotropium und Plazebo nicht signifikant unterschied.

Der Bedarf an inhalativen Notfallmedikamenten (Salbutamol) war unter Glycopyrronium wie auch unter Tiotropium im Verlauf von 52 Wochen signifikant gegenüber Plazebo verringert: der Un-

terschied betrug bei Glycopyrronium im Mittel 0,37 Hübe/Tag ($p = 0,039$) und bei Tiotropium 0,63 Hübe pro Tag ($p = 0,003$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von Glycopyrronium unterschied sich nicht wesentlich von Plazebo. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten Verschlechterung der COPD (22 vs. 30% für Glycopyrronium vs. Plazebo), Infektionen der oberen Atemwege (6 vs. 8%), Nasopharyngitis (5,3 vs. 5,8%), Husten (3,7 vs. 4,5%), Kopfschmerzen (3,3 vs. 3,7%) und *Dyspnoe* (2,7 vs. 4,3%). Auch die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Todesfällen war bei Patienten, die mit Glycopyrronium behandelt wurden, ähnlich wie bei Plazebo [4].

Mundtrockenheit wurde in der Glycopyrronium-Gruppe häufiger beobachtet als in der Plazebo-Gruppe (2,2 vs. 1,1%). Andere typische anticholinerge Wirkungen traten unter Glycopyrronium bei weniger als 1% der Behandelten auf [4]. Auffällige QT-Zeit-Intervalle waren in den GLOW-Studien selten; kein Patient hatte ein QT-Zeit-Intervall

>500 ms. Es gab auch keine Hinweise auf unerwünschte Veränderungen in Bezug auf Vital- und Laborparameter.

Quellen

- Dr. med. Peter Kardos, Frankfurt, Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Göttingen, Dr. med. Ronald Doepner, Dortmund. Launch-Pressveranstaltung „NVA237 angewendet mit dem Breezhaler®: Die neue Option zur Erhaltungstherapie bei COPD“ veranstaltet von Novartis im Rahmen des Jahreskongresses der European Respiratory Society (ERS), Wien, 4. September 2012.
1. D'Urzo A, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: The GLOW1 trial. *Respir Res* 2011;12:156.
 2. Kerwin E, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: The GLOW2 study. *Eur Resp J* 2012;40:1106-14.
 3. Beeh KM, et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:503-13.
 4. European Medicines Agency. Assessment report Seebri Breezhaler (International non-proprietary name: glycopyrronium bromide). Procedure No.: EMEA/H/C/002430 unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002430/WC500133771.pdf (Zugriff am 5.11.2012).

Dr. Claudia Bruhn,
Randowtal, OT Schmölln

Invasive Pneumokokkenerkrankung

Erfolge der Pneumokokken-Konjugatimpfung

Die Pneumokokken-Konjugatimpfung hat spürbar und nachweislich zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitsbelastung durch *Streptococcus pneumoniae*-Infektionen bei Kindern unter zwei Jahren beigetragen. So ist seit ihrer Einführung im Juli 2006 in Deutschland ein kontinuierlicher Rückgang invasiver Pneumokokkenerkrankungen (IPE) zu verzeichnen. Dieser Trend setzt sich nun auch mit dem von 7 auf 13 Komponenten erweiterten Impfstoff fort. Das wurde auf einem Pressegespräch der Firma Pfizer bei der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) im September 2012 in Hamburg berichtet.

Neuesten Daten zufolge hat sich die IPE-Inzidenz bei Kindern unter zwei Jahren in den USA im vierten Quartal 2010 gegenüber dem vierten Quartal 2008 mehr als halbiert. Dabei fiel der Rückgang der Erkrankungen infolge der Serotypen, die durch den 13-valenten Impfstoff (PCV13, Prevenar 13®) abgedeckt waren, noch deutlicher aus. Ähnliches wurde kürzlich auch aus Großbritannien berichtet. Und ganz aktuelle Daten aus der Pneumokok-

kensaison Mitte 2011 bis Mitte 2012 bestätigen nun auch für Deutschland einen drastischen Rückgang der invasiven Pneumokokkenerkrankungen durch diejenigen sechs Serotypen, die bislang nicht durch den zuvor verabreichten 7-valenten Impfstoff (PCV7) abgedeckt waren, um weit mehr als die Hälfte. Dieser Rückgang war vor allem auf *Subtyp 19A* zurückzuführen, der in der Vergangenheit besondere Sorge bereitete: -73% innerhalb von

zwei Jahren (von 22 Fällen in 2010 bis 2011 auf 6 Fälle in 2011 bis 2012). Dieser Erreger war in den USA schon lange auf dem Vormarsch, breitete sich seit 2006 auch in Deutschland immer stärker aus und erwies sich als besonders aggressiv. Die überproportional gehäuften Antibiotika-Resistenzen bei diesem Subtyp erschweren überdies die Therapie im Falle einer Infektion.

Auch Erwachsene profitieren von der Kinderimpfung

Auch bei Erwachsenen ist ein – indirekter – Erfolg der Kinderimpfung in doppelter Hinsicht festzustellen. So sind PCV7-Serotypen nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen infolge Herdenimmunität heute nahezu verschwunden. Und von der Abnahme der Antibiotika-Resistenzen aufgrund der selteneren Infektionen und des damit

einhergehenden geringeren Antibiotika-Einsatzes profitierten nicht nur Kinder, sondern vor allem auch ältere Menschen mit erhöhtem Infektionsrisiko.

Bei Kindern sind zudem schwere Fälle von akuter Otitis media (AOM) deutlich rückläufig. Auch der Nachweis der impfpräventablen, durch PCV7 abgedeckten Erreger gelang in den letzten drei Jahren immer seltener, was mit dem Anstieg der Durchimpfungsrate korrelierte. Der auf 13 Komponenten erweiterte Impfstoff dürfte eine weitere Besserung bringen, weil damit insbesondere auch die Serotypen 3 und 19A abgedeckt sind, die besonders häufig zu schwerer AOM führen.

Frühe Impfung empfohlen

Die Impfung sollte bei den Kindern so früh wie möglich erfolgen, und zwar,

wie von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen, zu Beginn des dritten Lebensmonats. Denn nur so kann eine Besiedlung mit den vom Impfstoff abgedeckten Serotypen hoch pathogener Pneumokokken verhindert werden. Ferner ist nur mit der ebenfalls zeitgerecht applizierten Boosterimpfung zu Beginn des zweiten Lebensjahres eine optimale Schutzwirkung zu erzielen.

Quelle

Dr. rer.nat. Mark van der Linden, Aachen; Dr. med. Andreas Busse, Tegernsee; Pressegespräch Prevenar13® „Pneumokokken-Konjugatimpfung: Ein Update für die Praxis“, veranstaltet von Pfizer im Rahmen der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Hamburg, 14. September 2012.

Martin Wiehl,
Königstein-Falkenstein

Pneumonie

Neue Biomarker verbessern Prognoseabschätzung schon in der Notfallaufnahme

Von einer guten Prognoseeinschätzung in der Notfallaufnahme und der daraus folgenden Stationszuordnung kann das Überleben eines Patienten abhängen. Bei Pneumoniepatienten lässt sich die Prognose besser mit kardiovaskulären Biomarkern als mit reinen Entzündungsmarkern abschätzen, weil diese die Haupttodesursachen reflektieren. Hierbei besonders vielversprechend ist der neue Biomarker MR-proADM (mittregionales Proadrenomedullin). Dies folgt aus dem Vortrag von Prof. Stefan Krüger (Aachen) bei dem von Thermo Fisher Scientific unterstützten Symposium „Evidenzbasierte Diagnostik in Zeiten knapper Kassen“ auf der 44. gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin.

Pneumonie-assoziierte respiratorische Insuffizienz oder Sepsis sind keineswegs die einzigen Todesursachen bei Patienten, die mit einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP, community-acquired pneumonia) ins Krankenhaus kommen. Viele sterben an kardiovaskulären Ereignissen, wie etwa Myokardinfarkt oder kardialer Dekompensation. Auch diejenigen, die die akute Episode überlebt haben, zeigen im weiteren Verlauf deutliche Übersterblichkeit. Im ersten Halbjahr nach einer Pneumonie versterben mindestens doppelt so viele Patienten wie in der Akutphase. Häufige Ursachen

für die Folgemortalität sind unentdeckte Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD), Malignome und Nierenversagen. Die Pneumonie solle nicht einfach als ein antibiotisch behandelbarer „infektologischer Unfall“ betrachtet werden, sondern als Indikatorerkrankung für eine wahrscheinlich lebensbedrohliche andere Grunderkrankung. Die Verlaufsdiagnostik sollte sich deshalb nicht auf die typischen Entzündungsmarker beschränken, sondern auch Biomarker für Sepsis und kardiovaskuläre Morbidität einschließen.

Um die hierfür aussagekräftigsten Parameter zu ermitteln, wurden in einer Studie des deutschen Kompetenznetzwerks CAPNETZ bei 785 Pneumoniepatienten sieben verschiedene Biomarker in der Vorhersage der Letalität verglichen [1]. Bestimmt wurden

- PCT (Procalcitonin),
- CRP (C-reaktives Protein),
- Leukozyten,
- MR-proADM (mittregionales Proadrenomedullin, **Kasten**),
- MR-proANP (mittregionales Pro-ANP; ANP=atriales natriuretisches Peptid),
- CT-proET-1 (C-terminales Fragment von Proendothelin 1),
- Copeptin (C-terminales Fragment von Pro-AVP, dem Prohormon von Arginin-Vasopressin) sowie der CRB-65-Score, der für die Schweregradbeurteilung obligat ist (CRB-65: clinical confusion, respiratory rate, blood pressure, age >65 years)). Die Patienten wurden 180 Tage nachbeobachtet.

Welches ist der beste Prognosemarker?

Die klassischen Entzündungsparameter lieferten in diesem Kollektiv keine gute Vorhersage der Letalität bis Tag 28 oder Tag 180. Als praktische Konsequenz daraus hat man am Uniklini-

kum Aachen die bislang tägliche CRP-Bestimmung auf der Intensivstation abgeschafft. Die neuen kardiovaskulären Biomarker waren für die Prognoseabschätzung deutlich genauer. Die beste Leistung in der Vorhersage der 28-Tage- und 180-Tage-Letalität zeigte der neue Biomarker MR-proADM. Je schwerer erkrankt die Patienten, desto höher der MR-proADM-Wert.

In der CAPNETZ-Studie war die prognostische Vorhersage durch MR-proADM genauer als die des CRB-65-Scores und von diesem unabhängig. Der MR-proADM-Wert liefert – gegenüber dem CRB-65 – zusätzliche Information für die Abschätzung von Kurz- und Langzeitletalität. Korreliert man die Quartilen der MR-proADM-Werte mit der Letalität, so zeigen Patienten mit MR-proADM-Werten im obersten Quartil eine deutlich höhere Letalität als Patienten aus den unteren Quartilen.

Ähnliche Beobachtungen liegen aus anderen Studien vor. In der Schweizer ProHOSP-Studie bei 1359 Patienten mit tiefer Atemwegsinfektion erwies sich MR-proADM als prognostisch besser Marker und verbesserte in allen Risikoklassen die Aussagekraft der klinischen Scores CURB65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age > 65 years) und PSI (Pneumonia severity index). Besonders deutlich zeigte sich der prognostische Zusatznutzen von MR-proADM gegenüber dem CURB65-Score (Abb. 1). Patienten mit

niedrigem CURB65-Score, aber hohem MR-proADM-Wert hatten eine hohe Letalität. Umgekehrt hatten Patienten mit hohem CURB65-Score, aber niedrigem MR-proADM-Wert nur eine geringe Letalität.

Bei tiefen Atemwegsinfektionen könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zu den klinischen Scores als Biomarker Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie und MR-proADM für die Prognose einzusetzen.

Versorgungsqualität durch Biomarker-gesteuerte Diagnostik

In der Zukunft könnten Biomarker dazu beitragen, dass trotz der Personalverknappung in vielen Krankenhäusern in der Notfallaufnahme auch nachts, am Wochenende oder an Feiertagen schwere Erkrankungen erkannt und Patienten der richtigen Station zugeordnet werden. Patienten, die mit Brustschmerz, Atemnot und Husten in die Notaufnahme kommen, könnten nach der Standarduntersuchung eine Biomarker-Batterie durchlaufen, die binnen einer Stunde Auskunft gibt, ob ein akutes Koronarsyndrom oder ein Herzinfarkt (Troponin), eine Lungenembolie (D-Dimer), ein kardiovaskuläres Problem (ANP) oder eine Pneumonie oder beginnende Sepsis (PCT) wahrscheinlich ist. Die Entscheidung, auf welche Station der Patient kommen sollte, könnten Biomarker für das Letalitätsrisiko unterstützen. Ein hoher MR-proADM-Wert wäre das

MR-proADM und Adrenomedullin

Mittregionales Proadrenomedullin (MR-proADM) umfasst die Aminosäuren (AS) 45 bis 92 des Adrenomedullin-Präkursorproteins Präproadrenomedullin (185 Aminosäuren). Es wird bei der Abspaltung von Adrenomedullin (AS 95–146) aus Präproadrenomedullin in stöchiometrischer Menge freigesetzt. MR-proADM hat keine biologische Wirkung, hat aber im Plasma eine deutlich längere Halbwertszeit als Adrenomedullin, dessen Halbwertszeit bei nur etwa 20 Minuten liegt, und eignet sich deshalb zur indirekten Quantifizierung der Adrenomedullin-Produktion [2].

Adrenomedullin wurde zuerst aus Nebennierenmark isoliert und danach benannt, wird aber in allen Geweben exprimiert. Adrenomedullin spielt in vielen Organsystemen eine Rolle. Unter anderem ist es ein potenter Vasodilatator.

Signal für eine Verlegung auf die Intensivstation.

Quelle

Prof. Stefan Krüger, Aachen; Symposium „Evidenzbasierte Diagnostik in Zeiten knapper Kasernen“, veranstaltet von Thermo Fisher Scientific im Rahmen der 44. gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAIM), Köln, 7. Juni 2012.

Literatur

1. Krüger S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1426–34.
2. Morgenthaler NG, et al. Measurement of mid-regional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823–9.
3. Albrich WC, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis* 2011;11:112; doi:10.1186/1471-2334-11-112

Dr. rer. nat. Klaus A. Schmidt, Aachen

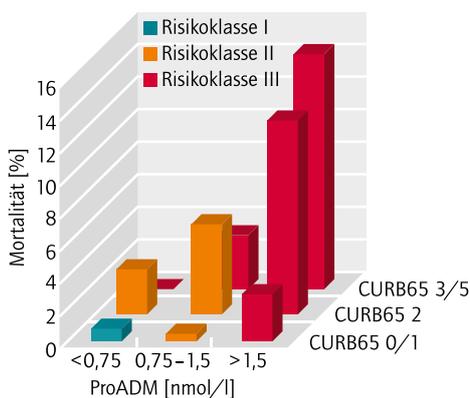


Abb. 1. Letalität bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen nach CURB65-Risikogruppe und ProADM-Terzile; die Risikoklassen beziehen sich auf den von den Studienautoren neu definierten Risikoscore CURB65-A, der beide Parameter berücksichtigt (Albrich et al. 2011 [3]). CURB65: confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age > 65 years; ProADM: mitt-regionales Proadrenomedullin (MR-proADM)

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Aktualisierte ESC-Leitlinie systolische Herzinsuffizienz

Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten sind 1A-Empfehlung

Zu den unverzichtbaren, prognostisch relevanten Therapieprinzipien bei systolischer Herzinsuffizienz gehören ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Betablocker. Nachdem in der EMPHASIS-HF gezeigt werden konnte, dass der Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist Eplerenon (Inspra®) den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Letalität und Hospitalisierung signifikant um 37 % reduzierte, wird jetzt in den aktualisierten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) dieses Therapieprinzip als Zusatztherapie mit dem Empfehlungsgrad 1A propagiert. Die neue Leitlinie wurde im Rahmen eines von der Firma Pfizer veranstalteten Pressegesprächs anlässlich der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Oktober 2012 in Hamburg diskutiert.

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen und zugleich Todesursachen, und dies mit zunehmender Prävalenz. Trotz gewisser Fortschritte bei der medikamentösen und Device-Therapie handelt es sich weiterhin um ein Krankheitsbild mit *ernster Prognose*, die in fortgeschrittenen Stadien durchaus mit der einer malignen Erkrankung vergleichbar ist. Im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion unterscheidet man eine *systolische* und eine *diastolische Herzinsuffizienz*.

Die häufigsten Ursachen der systolischen Herzinsuffizienz sind hypertensive Herzerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt bei koronarer Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie und Aorten- bzw. Mitralvitien.

Die unverzichtbare medikamentöse Basistherapie bei der systolischen Herzinsuffizienz sind ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, sowie Betablocker. Für diese Substanzen konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass sie nicht nur die Symptomatik verbessern, sondern auch die Prognose *quo vadit*.

Aldosteron: wichtiger pathogenetischer Faktor

Bei der Pathogenese der systolischen Herzinsuffizienz kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dabei wird sowohl systemisch als auch lokal vermehrt Aldosteron gebildet. Dadurch kommt es nicht nur zur Natrium- und Wasserretention mit konsekutiver Ödembildung und einer Erhöhung des Sympa-

thikotonus mit Arrhythmieeigung, sondern Aldosteron stimuliert auch die kardiale Kollagen-Synthese mit konsekutiver Fibrose und Hypertrophie, was letztendlich in die diastolische oder systolische Herzinsuffizienz mündet. Aber auch bei der Thrombozytenaktivierung und der Dysfunktion des Endothels ist Aldosteron beteiligt.

EMPHASIS-HF vorzeitig beendet

Der Stellenwert des Aldosterons in der Pathogenese der Herzinsuffizienz ist die Rationale für die Gabe eines Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten wie Eplerenon (Inspra®) bei der Behandlung dieser Erkrankung, zumal die Mineralocorticoid-Rezeptoren weder durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker noch durch Betablocker blockiert werden.

Bereits vor vielen Jahren wurde im Rahmen der RALES (Randomized aldactone evaluation study) dieses Therapieprinzip in Form von *Spironolacton* bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz NYHA III zusätzlich zur Standardtherapie untersucht, wobei *Spironolacton* seine Prognoseverbessernde Wirkung mit Signifikanz unter Beweis stellen konnte [1].

Der Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist Eplerenon wurde jetzt im Rahmen der EMPHASIS-HF (Eplerenon in mild patients hospitalization and survival study in heart failure) untersucht. Dabei handelt es sich um eine zweiarmlige doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Studie, in die Patienten mit leichter chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II) und links-

ventrikulärer systolischer Dysfunktion aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Alter ab 55 Jahren, die eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von $\leq 30\%$ oder eine LVEF von $\leq 35\%$ zusätzlich zu einer QRS-Dauer von > 130 ms aufwiesen. Bei ihnen bestand während der letzten sechs Monate vor Beginn der Studie die Notwendigkeit für eine stationäre Aufnahme aus kardiovaskulären Gründen oder es wurde ein Plasmaspiegel von B-Typ-natriuretischem Peptid (BNP) von mindestens ≥ 250 pg/ml oder ein Plasmaspiegel von N-terminalem pro-BNP von 500 pg/ml bei Männern bzw. 750 pg/ml bei Frauen gemessen.

Die Behandlung mit Eplerenon wurde mit einer Dosis von 25 mg einmal täglich begonnen und nach vier Wochen auf 50 mg einmal täglich erhöht, wenn der Serum-Kalium-Spiegel $< 5,0$ mmol/l betrug. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 bis 49 ml/min wurde Eplerenon mit einer Anfangsdosis von 25 mg jeden zweiten Tag eingenommen und die Dosis dann auf 25 mg einmal täglich erhöht.

Als *primärer Endpunkt* wurde die Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz festgesetzt. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtsterblichkeit oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Letalität, Hospitalisierung jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Nach dem Studienprotokoll sollten 3100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Doch die Studie wurde nach einer zweiten Zwischenanalyse gestoppt, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach den im Studienprotokoll definierten Kriterien vorzeitig erreicht wurde. Somit lag die durchschnittliche Beobachtungszeit bei 21 Monaten.

Signifikante Risikoreduktion

Insgesamt konnten 2737 Patienten randomisiert und ausgewertet werden, wobei 1364 Patienten Eplerenon und 1373 Patienten Placebo erhielten. Die Patienten erhielten eine Standardtherapie mit Diuretika (85%), ACE-Hemmern (78%), Angiotensin-Rezeptorblockern (19%), Betablockern (87%) und Digitalisglykosiden (27%).

Durch Eplerenon konnte der primäre Endpunkt der Studie (kardiovaskuläre Letalität oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) im Vergleich mit Plazebo von 25,9% auf 18,3% gesenkt werden (RR 0,63; 95%-KI 0,54–0,74; $p < 0,001$). Somit wurde das relative Risiko dieses Endpunkts signifikant um 37% reduziert. Die Überlegenheit von Eplerenon fand sich in allen Subgruppen. Der sekundäre Endpunkt Gesamtsterblichkeit wurde durch Eplerenon von 15,5% auf 12,5% gesenkt, dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 24%. An kardiovaskulären Ursachen starben unter Eplerenon 10,8%, unter Plazebo 13,5%. Die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz wurde um 42%, nämlich von 18,4% auf 12,0% gesenkt.

Daraus ergibt sich eine *Number needed to treat* (NNT) von 19 zur Verhinderung eines Ereignisses des primären Endpunkts pro Jahr und von 51, um einen Todesfall pro Jahr zu verhindern [2, 3]. Die gefürchtetste Komplikation einer Therapie mit einem Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten ist die Hyperkaliämie. Schwere Hyperkaliämien

mit einem Serumkalium-Spiegel $> 6,0$ mmol/l traten unter Eplerenon jedoch nicht signifikant häufiger auf als unter Plazebo (2,5% unter Eplerenon vs. 1,9% unter Plazebo). Doch die Gesamtzahl an Hyperkaliämien mit einem Serumkalium-Spiegel $> 5,5$ mmol/l trat in der Eplerenon-Gruppe mit 11,8% häufiger auf als in der Plazebo-Gruppe mit 7,2%. Dagegen war eine Hypokaliämie mit einem Serumkalium-Spiegel $< 3,5$ mmol/l unter Eplerenon mit 7,5% signifikant seltener als unter Plazebo mit 11,0%.

Empfehlungsgrad 1A

Mit den Ergebnissen der EMPHASIS-HF liegen nun für die Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten für das gesamte Spektrum der Herzinsuffizienz, angefangen von der Herzinsuffizienz-De-kompensation nach Myokardinfarkt über die stabile Herzinsuffizienz (NYHA II) bis zur hochgradigen Herzinsuffizienz (NYHA III bis IV) ausreichend Daten vor, die eine Empfehlung der Klasse IA in den aktualisierten ESC-Leitlinien rechtfertigen. Die neuen Leitlinien empfehlen den Einsatz von

Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten bei Patienten der NYHA-Klasse II bis IV mit einer Auswurf-fraktion $\leq 35\%$, wenn trotz Behandlung mit einem ACE-Hemmer bzw. Angiotensinrezeptor-Blocker und einem Betablocker weiterhin Symptome bestehen. Die Reihenfolge der Empfehlung gründet sich darauf, dass Eplerenon in der EMPHASIS-HF vor dem Hintergrund einer kompletten Herzinsuffizienz-Medikation geprüft wurde [4, 5].

Quellen

Prof. Johann Bauersachs, Hannover; Prof. Michael Böhm, Homburg; Pressegespräch „Eplerenon (Inspra®) – Selektiver MRA bei chronischer Herzinsuffizienz: Studienlage und ESC Leitlinien“ veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Hamburg, 11. Oktober 2012.

1. Pitt B, et al. *N Engl J Med* 1999;341:1349–55.
2. Zannad F, et al. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
3. Pitt B, et al. ESC Congress 2011, Paris, 27.–31. August 2011.
4. ESC Heart Failure Congress 2012. Belgrad, 19.–22. Mai 2012.
5. McMurray J, et al. *Eur Heart J* 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehs104, published online May 19, 2012.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält die Beilagen AMT express Nr. 115 und AMT express Nr. 116 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Dapagliflozin** (Forxiga, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Heft Nr. 6/2012).
- **Linaclotid** (Constella, Almirall) zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Verstopfung (siehe Notizen Heft Nr. 11/2012).
- **Aflibercept** (Eylea, Bayer) bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (siehe Notizen Heft Nr. 11/2012)
- **Brentuximab Vedotin** (Adcetris, Takeda) als Konjugat von Zytostatikum und monoklonalem Antikörper bei CD30-positivem Hodgkin-Lymphom und bei sALCL (siehe Notizen Nr. 9/2012)

Zulassungsempfehlung für Aflibercept (Zaltrap, Sanofi-Aventis): Der VEGF (Vascular endothelial growth factor)-Hemmer soll in Kombination mit Irinotecan, Fluorouracil und Folsäure (FOLFIRI-Schema) zugelassen werden zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor auf eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie nicht angesprochen haben oder unter einer Oxaliplatin-haltigen Therapie progredient waren. Mit der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Zulassungsempfehlung für Lixisenatid (Lyxumia, Sanofi-Aventis): Der GLP-1-Agonist soll zugelassen werden bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika und/oder Basalinsulin, wenn mit diesen bisherigen Therapien zusammen mit Diät und körperlicher Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte. Als Teil der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Zulassungsempfehlung für Loxapin (Adasuve, Alexza): Das Antipsychotikum aus der Gruppe der Dibenzoxazepine soll als Pulverinhalation zur Behandlung von leichter bis mäßig schwerer Agitiertheit bei Erwachsenen mit Schi-

zophrenie oder Bipolarstörung eingesetzt werden. Unmittelbar nach der Kontrolle der Agitiertheit sollen die Patienten mit der Standardtherapie weiterbehandelt werden. Die Substanz sollte nur unter stationären Bedingungen unter Überwachung eingesetzt werden. Zur Behandlung von schweren Bronchospasmen sollen kurz wirkende Broncholytika verfügbar gehalten werden. Als Teil der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Zulassungsempfehlung für Nalmefen (Selincro, Lundbeck): Der Opioidrezeptorantagonist soll zur Behandlung der Alkoholkrankheit in Kombination mit psychosozialer Unterstützung eingesetzt werden. Behandelt werden sollen Erwachsene, die keine sofortige vollständige Entgiftung brauchen und keine körperlichen Abhängigkeitssymptome haben. Durch die Therapie soll der Alkoholkonsum verringert werden.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Zulassungsempfehlung für Pertuzumab (Perjeta, Roche): Der monoklonale Antikörper soll zur Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht resektablem Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel eingesetzt werden, wenn zuvor noch keine Behandlung mit einem HER2-Antikörper oder einer Chemotherapie erfolgt ist. Pertuzumab sollte nur von Ärzten mit entsprechender Erfahrung eingesetzt werden. Mit der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung und neue Kontraindikation für Abirateron (Zytiga, Janssen-Cilag): Das Präparat zur hormonellen Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms soll nun auch bei Männern eingesetzt werden können, deren Erkrankung nach Versagen einer Androgendeprivationstherapie asymptomatisch oder nur leicht symptomatisch ist und bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Bisher war Abirateron erst indiziert, wenn die Erkrankung während oder nach

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).

einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient war. Als neue Kontraindikation sollen zukünftig schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse C) aufgeführt werden.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Deferasirox (Exjade, Novartis): Der Chelatbildner soll nun auch für die Behandlung der chronischen Eisenüberladung bei Patienten mit nicht transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen ab einem Alter von zehn Jahren angewendet werden, wenn eine Chelattherapie benötigt wird und Deferoxamin kontraindiziert ist oder nicht ausreichend wirkt. Bisher war der Chelatbildner nur zugelassen zur Behandlung einer Eisenüberladung infolge von Bluttransfusionen.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Etravirin (Intelence, Janssen-Cilag): Der nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) soll

zukünftig in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen durch das humane Immundefizienzvirus 1 (HIV1) auch bei antiretroviral vorbehandelten Kindern ab einem Alter von sechs Jahren angewendet werden. Bisher war die Indikation auf Erwachsene beschränkt.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Aripiprazol (Abilify, Otsuka): Das Antipsychotikum kann nun bis zu 12 Wochen für die Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden bei Patienten ab 13 Jahren mit Bipolar-I-Störung eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung erst ab einem Alter von 15 Jahren zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Canakinumab (Ilaris, Novartis): Zukünftig soll die Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 7,5 kg möglich sein. Bisher war die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes [CAPS]), einschließlich Muckle-Wells-Syndrom (MWS), NOMID (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease), CINCA (Chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome) und schweren Formen von FCAS (Familial cold autoinflammatory syndrome) zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Keine Zulassungsempfehlung für Iloperidon (Fanaptum, Vanda): Das Neuroleptikum war vorgesehen für die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie, aber die Wirksamkeit war aus Sicht des CHMP nicht ausreichend belegt.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Keine Zulassungsempfehlung für Mipomersen (Kynamro, Genzyme): Der für die Behandlung der familiären Hypercholesterolemie vorgesehene Apolipoprotein-B-Hemmer wurde nicht zur Zulassung empfohlen, weil unerwünschte Wirkungen wie grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle und Leberfunktionsstörungen auftreten, die bei der vorgesehenen Langzeitanwendung relevant sind. Zudem traten bei einem Teil der Patienten

schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko wurde durch den Nutzen der Cholesterolsenkung nicht aufgehoben.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Hinweis zum sicheren Umgang mit Fibrinkleber-Sprays (Evicel und Quixil, Omrix): Nach einer Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Fibrinkleber-Sprays beurteilt die EMA deren Nutzen-Risiko-Verhältnis nach wie vor positiv, sie gibt jedoch eine Reihe von Hinweisen zur sicheren Anwendung, um das Risiko für Luft- oder Gasembolien zu verringern. Auf der Homepage der EMA findet sich eine Pressemitteilung mit den genauen Hinweisen (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrinogen/WC500134844.pdf, Zugriff am 4.12.2012).
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Neue Kontraindikation zu Thrombin- und Fibrinogen-haltigem Schwamm (TachoSil, Nycomed): Zusätzlich zu entsprechenden Hinweisen unter „Art und Dauer der Anwendung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ soll zukünftig auch als Kontraindikation aufgeführt werden, dass der wirkstoffhaltige Schwamm nicht intravaskulär angewendet werden darf. Grund für diese Hinweise ist, dass es bei versehentlicher intravaskulärer Anwendung zu lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen kommen kann. Der kollagenhaltige Schwamm wird als lokales Hämostyptikum in der Chirurgie eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 16.11.2012

Neue Kontraindikation für Dabigatran-etexilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Zukünftig darf das orale Antikoagulans nicht angewendet werden bei Patienten mit Herzklappenprothese, die eine Antikoagulationstherapie benötigen.
Mitteilung der EMA vom 14.12.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Paclitaxel-freisetzenden Stent (Zilver PTX Stent, Cook Incorporated) zur Wiedereröffnung der

Oberschenkel Schlagader (femoropopliteale Arterie) bei einer Verengung oder einem Verschluss dieses Gefäßes infolge peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Es ist der erste Wirkstoff-freisetzende Stent, der für die Behandlung dieser Arterie zugelassen wurde.
Mitteilung der FDA vom 15.11.2012

Zulassung für Cabozantinib (Cometriq, Exelixis, Inc): Der Multikinasehemmer soll zur Behandlung von Patienten mit progressivem metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden. Die Substanz hemmt unter anderem RET, MET und VEGF-Rezeptor 2.
Mitteilung der FDA vom 29.11.2012

Zulassung für Ponatinib (Iclusig, Ariad): Der BCR-ABL-Hemmer wurde beschleunigt zugelassen für Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) in der chronisch akzelebrierten Phase oder Blastenkrise, deren Erkrankung resistent gegen Tyrosinkinasehemmer ist.
Mitteilung der FDA vom 14.12.2012

Zulassung für Raxibacumab (GSK): Das monoklonale Antitoxin kann die Toxine von Bacillus anthracis neutralisieren und wurde beschleunigt als Orphan-Drug zusätzlich zur adäquaten Antibiotikatherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Lungenmilzbrand (Anthrax).
Mitteilung der FDA vom 14.12.2012

Sicherheitshinweis zu Natriumoxybat (Xyrem, Jazz Pharmaceuticals): Die FDA warnt bei der Anwendung von 4-Hydroxybutansäure (Natriumoxybat) vor der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol und von Substanzen, die atemdepressiv wirken wie Opioidanalgetika, Benzodiazepine, sedierende Antidepressiva oder Antipsychotika, Anästhetika und Muskelrelaxanzien, weil hierdurch das Risiko von Atemstörungen weiter erhöht werden kann. Zugelassen ist das Arzneimittel zur Behandlung der Kataplexie bei Erwachsenen mit Narkolepsie.
Mitteilung der FDA vom 17.12.2012

Sicherheitshinweis zu Vareniclin (Cham-pix, Pfizer): Das Mittel zur Raucherent-

wöhnung kann das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nach den Ergebnissen einer neuen Metaanalyse leicht erhöhen. Die FDA empfiehlt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Verordnung. Mitteilung der FDA vom 12.12.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Empfehlungen zum Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Für das Antikoagulans Dabigatran gibt es kein spezifisches Antidot und seine antikoagulierende Wirkung kann nicht durch die Gabe von Vitamin K, Prothrombin-komplexfaktoren-Konzentraten (PPSB-Konzentraten) oder gefrorenem Frischplasma (FFP) aufgehoben werden. Das BfArM hat Informationen, Hinweise und Empfehlungen zur Therapie von Blutungen, dem perioperativen Management und der Interpretation von Gerinnungstests unter Dabigatran publiziert (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/blutPradaxa/blutPradaxa-inhalt.html>, Zugriff am 4.12.2012). Mitteilung des BfArM vom 11.12.2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Informationsbrief zu Lapatinib (Tyverb, GlaxoSmithKline) wegen Kombinationstherapien: Lapatinib kann in Kombinationstherapien in bestimmten Behandlungssituationen weniger wirksam sein als Trastuzumab (Herceptin). Zwei kürzlich durchgeführte klinische Studien zeigten eine signifikant höhere Wirksamkeit von Trastuzumab im Vergleich zu Lapatinib. Besonders ausgeprägt war dies bei Patientinnen, die zuvor noch keine Therapie mit Trastuzumab erhalten hatten. Der Hersteller erinnert daran, dass gemäß dem genehmigten Indikationswortlaut Lapatinib in Kombination mit Capecitabin nur Patientinnen verschrieben werden sollte, deren Brustkrebserkrankung in der metastasierten Situation nach einer vorangegangenen Trastuzumab-Therapie progredient verläuft. Mitteilung des BfArM vom 11.12.2012

Rote-Hand-Brief zu Lenalidomid (Revlimid, Celgene) wegen des Risikos von Lebererkrankungen: Bei Patienten mit multiplem Myelom, die eine Lenalido-

mid-Behandlung in Kombination mit Dexamethason erhielten, wurde über einige Fälle von schweren Leberschäden, darunter Fälle mit tödlichem Verlauf, berichtet. Lenalidomid wird über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist es wichtig, die Lenalidomid-Dosis anzupassen, um hohe Plasmaspiegel zu vermeiden, die das Risiko für häufigere schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen oder Hepatotoxizität erhöhen könnten. Die Mechanismen der Hepatotoxizität sind nach wie vor unbekannt. Eine vorbestehende virale Lebererkrankung, erhöhte Ausgangswerte der Leberenzyme und möglicherweise eine Antibiotikabehandlung könnten Risikofaktoren sein. Eine Überwachung der Leberfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei einer gleichzeitig bestehenden oder in der Vorgeschichte vorkommenden viralen Leberinfektion oder wenn Lenalidomid in Kombination mit Medikamenten verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie mit Leberfunktionsstörungen assoziiert sind, z. B. Paracetamol. Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr.234 vom 10.12.2012

Bettina Christine Martini, Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. 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 Liebing, Birgit Hecht und
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer 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 auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



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

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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