

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:  
H. C. Diener  
R. Gugler  
F. Lammert

U. Laufs  
E. Mutschler  
A. Schmidtko  
C. Unger

Epilepsien: Absetzen von Antikonvulsiva



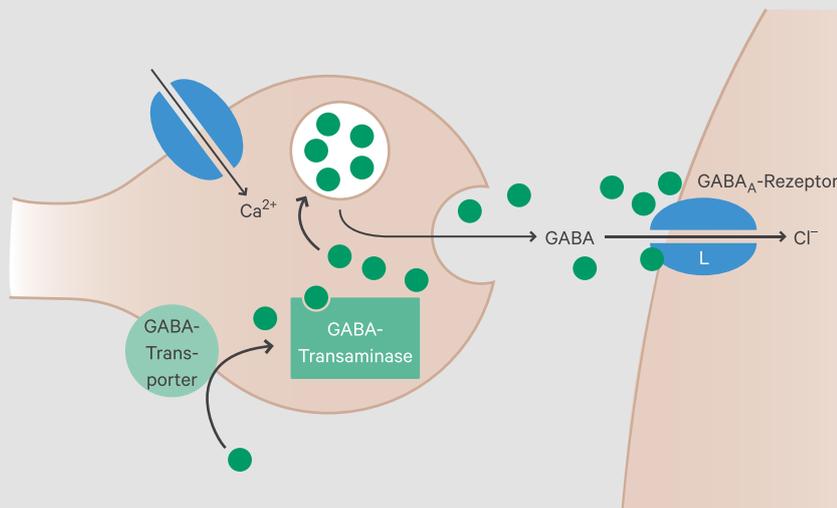
Chronische lymphatische Leukämie: Venetoclax

Multiple Sklerose: Ocrelizumab

Morbus Alzheimer: Methylenblau-Derivat nicht wirksam

Hypertonie: Betablocker in der Erstlinientherapie

Notizen



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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

## Editorial

- 103 Stefan Fischer, Stuttgart  
**Ich nehme Medikamente, ergo bin ich krank**

## Übersicht

- 104 Matthias D. G. Lindenau, Hamburg  
**Epilepsien**  
Absetzen von Antikonvulsiva

- 113 **Zertifizierte Fortbildung**

## Arzneimittel in der Diskussion

- 115 My-Hanh Nguyen, Berlin  
**Venetoclax**  
Erster BCL2-Inhibitor zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

- 120 Stephan Stilgenbauer, Ulm  
**Venetoclax**  
Interview

## Klinische Studie

- 122 **Multiple Sklerose (MS)**  
Ocrelizumab verhindert Fortschreiten der körperlichen Behinderung bei MS

## Referiert & Kommentiert

- 126 **Therapiehinweise**
- 134 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

## Notizen

- 137 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

## Rezensionen

- 111 Neurologische Notfälle: Praxisnaher Begleiter  
112 Schmerzen und Schmerzmittelabhängigkeit im Alter  
124 Traumjob oder Albtraum? Chefarzt m/w  
125 Arzneimitteleinsatz im HNO-Bereich  
133 Suchtmedizin kompakt  
135 Pulmonary Hypertension  
136 Intensivmedizin konkret  
139 Schmerztherapie beim älteren Patienten  
140 Checkliste Neurologie  
141 Praxistaugliche Aspekte der Schizophrenie

## 143 Pressekonferenzen

- 148 Impressum



**Beilagenhinweis:** Diese Ausgabe enthält die Beilagen AMT express Nr. 131 und AMT express Nr. 132 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart sowie eine Beilage der Firma Otsuka Pharma GmbH, 60323 Frankfurt. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

# Ich nehme Medikamente, ergo bin ich krank

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart



**E**s gibt viele Gründe, warum Patienten die verschriebene Medikation nicht einnehmen.

Der trivialste ist der Aufwand. Je mehr Medikamente, desto seltener werden alle korrekt eingenommen. Mit der Zahl steigt natürlich auch die Wahrscheinlichkeit für Fehler.

Prominentes Beispiel für eine Indikation mit schlechter Therapietreue ist die multiple Sklerose. Zwischen zwei Schüben empfindet der Patienten die Therapie oft belastender als die Krankheit selbst – zumindest bei der klassischen Interferon-Therapie. Gleiches gilt für die Hypertonie: Gerade im Anfangsstadium ist kaum ein Leidensdruck zu spüren, aber die Medikation kann durchaus zu unerwünschten Wirkungen führen.

Oft reicht schon die Angst vor Nebenwirkungen aus, damit die Therapie unterbrochen oder beendet wird. Gerade die heutige Flut an Informationen führt oft zu Verunsicherungen. Abstruse Thesen wie „AIDS wird durch antivirale Medikamente verursacht“ und „Masern existieren nicht“ finden tatsächlich Anklang. Über sinnvolle Wirkstoffe wird reißerisch berichtet, statt objektiv vor deren Risiken zu warnen.

Aber neben Nebenwirkungen und der Angst vor ihnen gibt es mindestens noch einen weiteren Grund für die Ableh-

nung einer Pharmakotherapie. Dieser betrifft vor allem die andauernde Therapie, wenn deren Beendigung in weiter Ferne liegt oder vielleicht nie erfolgt. Im aktuellen Heft, im Artikel „Epilepsien: Absetzen von Antikonvulsiva“ von Dr. Lindenau, fällt in einem Fallbeispiel der Satz: *„Ich fühle mich noch solange nicht gesund, solange ich noch Tabletten einnehmen muss.“* Natürlich kann die fortdauernde Therapie mit einer Lacosamid-Lamotrigin-Kombination zu Nebenwirkungen führen. Aber das ist hier nicht das Problem: *Solange ich die Therapie erhalte, weiß ich nicht, ob ich gesund bin oder ob nur das Medikament wirkt.* Zugespielt könnte man sogar formulieren: *Wäre ich gesund, würde der Arzt das Medikament absetzen. Also bin ich krank.* Das ist ein verständlicher, jedoch falscher Schluss. Der Verstand kann aber sogar noch weiter gehen und die Kausalität pervertieren: *Wenn ich das Medikament nicht mehr nehme, bin ich gesund.*

Was können Sie tun, wenn ein Patient mit dieser oder einer anderen Motivation zur Beendigung einer Therapie an Sie herantritt? Sicher ist es das Beste, wenn Daten und Fakten vorliegen, um Risiken und Nutzen gemeinsam mit dem Patienten abwägen zu können. Zumindest im Indikationsbereich der Antikonvulsiva wird Sie die Übersicht von Dr. Lindenau unterstützen.

[Foto: privat]



# Epilepsien

## Absetzen von Antikonvulsiva

Matthias D. G. Lindenau, Hamburg

**Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den meisten Patienten ist eine langfristige Therapie mit Antikonvulsiva erforderlich. Die vielfältigen Ursachen der Epilepsien bedingen sowohl unterschiedliche Therapien als auch eine differenzierte Prognose. Da randomisierte prospektive Studien zum Absetzen von Antikonvulsiva im Erwachsenenalter fehlen, kommt eine aktuelle Cochrane-Analyse zu dem Schluss, dass eine individualisierte Beratung anhand der bisher verfügbaren Daten erforderlich ist.**

**Drei typische Patientenbeispiele im Artikel sollen dies illustrieren.**

Arzneimitteltherapie 2017;35:104–11.

### Häufigkeit und Krankheitsdefinition

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit mit einer geschätzten Lebenszeitprävalenz von 1% [28]. Neben der herkömmlichen Definition von Epilepsie als Krankheit mit rezidivierend unprovokiert auftretenden epileptischen Anfällen wurde die Erkrankung inzwischen umfassender definiert [5]:

**Es handelt sich um eine Hirnerkrankung mit abnorm synchronisierter elektrischer Exzitabilität mit mindestens einem epileptischen Anfall und zudem einem über 60%igen Risiko weitere Anfälle zu bekommen.**

Außerdem wurden seltenere Formen wie Reflexepilepsien und die Voraussetzungen für die Feststellung einer Ausheilung festgelegt. Demnach gilt ein Epilepsiesyndrom wie beispielsweise die häufig im Kindesalter auftretende Rolando-Epilepsie als ausgeheilt, wenn Anfälle aufhören und das typische Lebensalter überschritten wurde. Für Epilepsien des Erwachsenenalters wird hingegen angenommen, dass eine Ausheilung nach zehn Jahren kompletter Anfallsfreiheit, hiervon fünf Jahre ohne Medikation, erreicht ist.

Durch die Änderungen der Alterspyramide der Gesellschaft in Deutschland und anderen Industrienationen wird die Häufigkeit von Epilepsien weiter zunehmen, da neben dem Erkrankungsgipfel im ersten bis zweiten Lebensjahrzehnt ein zweiter Häufigkeitsgipfel jenseits des 65. Lebensjahres zu beobachten ist [19]. Die maßgebliche Epilepsieursache im höheren Lebensalter sind vaskuläre Hirnerkrankungen.

### Exkurs: Marktrücknahmen

Den Arzneimitteln Perampanel (Fycompa®) und Retigabin (Trobalt®) wurde von Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) kein Zusatznutzen bescheinigt. Da aus Sicht der Hersteller auf dieser Basis kein angemessener Erstattungsbetrag ausgehandelt werden konnte, werden die Präparate von den Firmen nicht mehr in Deutschland vertrieben. Sie müssen aufwendig als Einzelimport bezogen und von der Krankenkasse genehmigt werden.

Ende Juni 2017 wird Retigabin weltweit vom Markt genommen.

Brivaracetam (Briviact®) wurde ebenfalls kein Zusatznutzen bescheinigt. Hier könnte auch eine Marktrücknahme drohen.

Erst danach folgen Tumoren, entzündliche oder neurodegenerative ZNS-Erkrankungen.

Trotz der steigenden gesellschaftlichen Bedeutung stehen seit einigen Jahren praktisch keine neuen pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung (**Exkurs: Marktrücknahmen**).

**Dr. Matthias D. G. Lindenau**, Praxis Bredow & Partner, Neurologie, Neuer Wall 19, 20354 Hamburg, und Oberarzt Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Abteilung Neurologie & Epileptologie; Elisabeth-Flügge Straße 1; 22337 Hamburg  
E-Mail: lindenau@neurologie-neuer-wall.de

## Exkurs: Klassifikation

Bei Epilepsien wird unterschieden, ob die Anfälle aus epileptogenen Netzwerken *einer* Hemisphäre (fokale Epilepsien) oder aus epileptogenen Netzwerken *beider* Hemisphären (generalisierte Epilepsien) entspringen. Zudem wird eine weitere Gruppe epileptischer Spasmen abgegrenzt [1].

Zu den genetisch generalisierten Epilepsien mit Persistenz bis ins Erwachsenenalter zählen die *juvenile Myoklonusepilepsie (JME)*, die *generalisierte Epilepsie mit ausschließlich generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen* (teils in Form morgendlicher Aufwach-Grand-Mal) sowie die *juvenile Absenceepilepsie (JAE)*. Hinzu kommen einige Patienten mit *kindlicher Absenceepilepsie*, die seit der Kindheit bis ins Erwachsenenalter therapiert wurden. Sie können zum Teil während Adoleszenz und Erreichen des Erwachsenenalters einen Syndromwandel mit Auftreten zusätzlicher Myoklonien oder Grand-Mal durchlaufen.

Neben der syndromalen Klassifikation werden die Epilepsien zudem hinsichtlich ihrer Ätiologie klassifiziert [1]. Bisher als *idiopathisch* bezeichnete Formen sollen nun *genetisch* genannt werden. In der Praxis erweist sich dieser Begriff jedoch teilweise als problematisch, da die Krankheiten beispielsweise nicht geklärten oder multiplen genetischen Einflussfaktoren unterworfen sind. Dies ist in der Patientenaufklärung komplizierter, als wenn eine klar definierte monogenetische Erkrankung festgestellt werden kann.

Bei den bisher *symptomatisch* genannten Epilepsien soll nun zwischen *strukturell* (z. B. infolge Tumor, vaskulärer Läsion, fokaler Dysplasie) und *metabolisch* (z. B. entzündlich) unterschieden werden. Dagegen wird empfohlen, die bisherige Ursache *kryptogen* (vermutete, aber mit bisherigen Methoden nicht nachweisbare epileptogene Läsion) zugunsten *ungeklärte Ätiologie* fallenzulassen.

### Akut-symptomatische (epileptische) Anfälle

Der Begriff akut-symptomatisch gilt für Anfälle, die bei Hirnerkrankungen wie Trauma, Infarkt, Blutung oder auch Raumforderung beziehungsweise durch Provokationen auftreten. Darunter fallen Drogenkonsum, Alkohol- oder Medikamentenentzug. Die Definition erstreckt sich auf einen Zeitraum von einer Woche ab dem Akutereignis [4]. Durch Schlafmangel provozierte Anfälle sind oft, besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, Erstmanifestation einer generalisierten Epilepsie.

### Psychogene nicht-epileptische Anfälle (PNEA)

Eine relevante Gruppe von Patienten mit Anfällen stellen Menschen mit nicht-epileptischen Attacken dar. Sie werden oft mit Epilepsie verwechselt und die entsprechenden Patienten daher häufig fälschlicherweise antikonvulsiv behandelt. Bei diesen Patienten sollte in der Regel eine Video-EEG-Diagnostik und stationäre Klassifikation der Anfälle erfolgen (wenn möglich auch mit begleitender Psychopathologie). Patienten mit ausschließlich PNEA sollen nicht antikonvulsiv behandelt werden. Hiervon ist keinerlei Wirkung zu erwarten, jedoch sehr wohl potenzielle Nebenwirkungen und unrealistische Erwartungen hinsichtlich der Medikation.

## Epilepsierisiken und Fahreignungsregeln in Deutschland

Epilepsie ist durch Unfälle und den plötzlichen unerklärten Tod bei Epilepsie (SUDEP) eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Durch eine erfolgreiche antikonvulsive Therapie kann das Risiko erheblich reduziert werden. In einem aktuellen Cochrane-Review wird die SUDEP-Inzidenz mit 1 bis 2 pro 1000 Patientenjahre angegeben [15]. Das Risiko eines SUDEP wird durch eine erfolgreiche Therapie deutlich reduziert. Es wurden allerdings Einzelfälle von SUDEP nach Beendigung einer antikonvulsiven Therapie beschrieben, beispielsweise nach als erfolgreich eingeschätzter epilepsiechirurgischer Operation [16].

Anfallsfrei eingestellte Epilepsiepatienten dürfen in Deutschland entsprechend der Fahrerlaubnis-Verordnung [27] bzw. der Begutachtungsleitlinien zur Fahreignung [6] Fahrzeuge der Gruppe 1 (u. a. Führerscheinklasse B für Pkw < 3,5 t) führen, wenn es keine weiteren neurologischen oder neuropsychologischen Einschränkungen der Fahreignung gibt. Dazu zählen unter anderen Ursachen auch Nebenwirkungen der Antikonvulsiva-Therapie. Bei Ausschleichen der Therapie mit dem letzten Medikament und drei Monate nach Therapiebeendigung sollen Patienten nicht fahren, da in diesem Zeitraum das Rückfallrisiko erhöht ist.

### Anfallsfreiheit

Ziel einer medikamentösen Epilepsitherapie ist die komplette Anfallsfreiheit von allen individuellen Anfallstypen ohne relevante Nebenwirkungen der Therapie. Das gilt ebenso für operative Eingriffe nach Versagen medikamentöser Strategien bei Herdepilepsien.

Mit der Bonner Studie von Hoppe und Kollegen [9] gibt es publizierte Daten, dass Patienten systematisch die Zahl und Schwere ihrer Anfälle unterschätzen. Jeder behandelnde Arzt sollte diese Möglichkeit vom Patienten völlig unbemerkter Anfälle in Betracht ziehen und sorgfältig nach Hinweisen anhaltender Anfälle fahnden. Aufschluss gibt oft die Einbeziehung

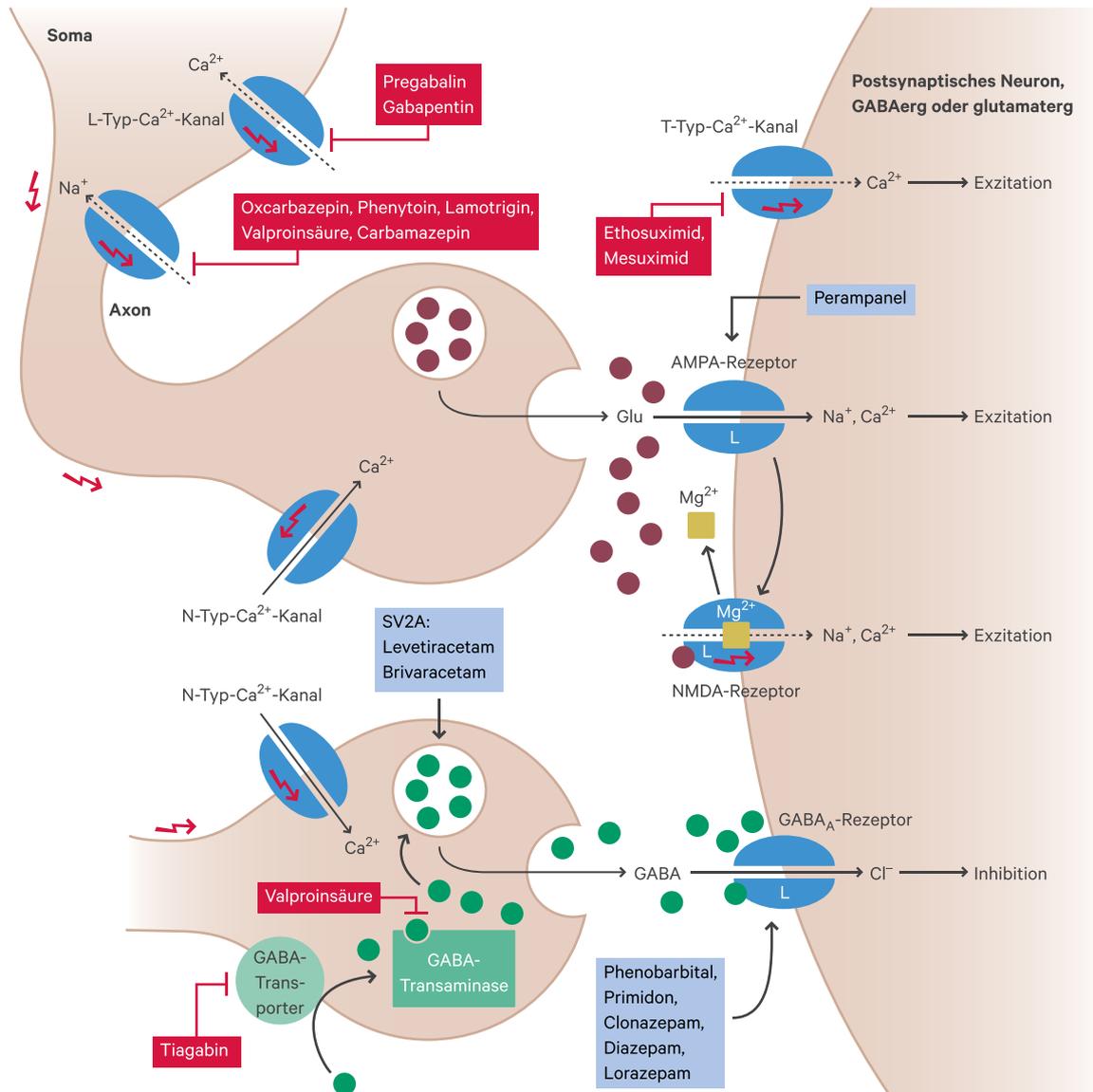


Abb. 1. Angriffspunkte von Antiepileptika [mod. nach Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Wiss. Verl.-Ges., 2005]  
 SV2A: Synaptic vesicle glycoprotein 2A

fremdanamnestischer Angaben. Eine Alternative stellt die Langzeit-Video-EEG-Diagnostik dar, wenn begründete Zweifel an der angegebenen Anfallsfreiheit bestehen (z. B. bei anhaltendem Fokus oder epilepsietypischer Aktivität im Routine-EEG).

**Anfallsfreiheit bei genetisch generalisierten Epilepsien bedeutet Freiheit von Absencen, epileptischen Myoklonien und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.**

Diese sollte seit mindestens zwei bis fünf Jahren bestehen. Zudem sollten elektroenzephalographisch mit üblichen

Provokationsmethoden (verringertes Schlafensum vor einem EEG mit Hyperventilation und Fotostimulation) keine epilepsietypischen Muster nachweisbar sein [20]. Bei ausdrücklichem Patientenwunsch und auch unter Berücksichtigung fahreignungsrelevanter und beruflicher Aspekte kann bei einem derart günstigen Verlauf eine Dosisreduktion und Absetzen erwogen werden. Bisherige Untersuchungen gingen bei der JME allerdings von einem Rezidivrisiko von etwa 90 % aus. Eine Untersuchung von Schneider-von Podewils und Kollegen [23] legt nahe, dass auch bei JME Heilungen vorkommen und damit ein Absetzen einer potenziell nebenwirkungsbehafteten Dauertherapie bei lange anfallsfreien Patienten indiziert sein kann. Bei generalisierten Epilepsien und Anfallsrezidiven nach Medikamentenreduktion gelingt meist die erneute Einstellung mit der bewährten Medikamentendosis [22].

Abkürzungsverzeichnis

CAE	childhood absence epilepsy
EEG	Elektroenzephalogramm
GTCS	generalisierte Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen
JAE	juvenile Absenceepilepsie
JME	juvenile Myoklonusepilepsie
MRT	Magnetresonanztomographie
PNEA	Psychogene nicht-epileptische Anfälle
SUDEP	plötzlicher unerklärter Tod bei Epilepsie

**Von Anfallsfreiheit bei fokaler Epilepsie ist auszugehen, wenn weder Auren noch fokale oder generalisierte Anfälle vom Patienten oder fremdanamnestisch über mehrere Jahren zu eruieren sind.**

Ein EEG ohne Fokus und ohne epilepsietypische Aktivität stützt die anamnestischen Angaben. Eine verlängerte Ableitung mit Aufzeichnung von Schlafphasen kann zudem hilfreich sein, vor allem bei Patienten mit Prädominanz von Anfällen im Schlaf. Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff gelten folgende Faktoren als prognostisch günstig bezüglich anhaltender Anfallsfreiheit: prompt nach OP tritt vollständige Anfallsfreiheit ein, postoperative EEGs sind unauffällig, es bestand histologisch eine nachweisbare und vollständig entfernte epileptogene Läsion (Tumor, Hippokampusklerose, umschriebene fokale kortikale Dysplasie).

**Gründe zum Absetzen der antikonvulsiven Therapie**

Viele Patienten hegen Befürchtungen, eine wirksame, aber eventuell auch durch langfristige Nebenwirkungen gekennzeichnete Medikamententherapie auf unbestimmte Zeit nehmen zu müssen. Langfristige mögliche Nebenwirkungen sind Auswirkungen auf Körpergewicht, Organfunktionen (u.a. Leber, Niere, Blutbild), kognitive Prozesse, Stimmung und Knochengesundheit. Aber auch potenzielle Wechselwirkungen (u.a. mit hormonellen Kontrazeptiva) sowie Auswirkungen auf Fertilität und das teratogene Risiko bei Einnahme in der Schwangerschaft müssen bedacht werden. Mehrere Schwangerschaftsregister zeigen allerdings inzwischen übereinstimmend im Vergleich zur jeweils herangezogenen Normalpopulation für niedrige Dosierungen von Carbamazepin (bis 400 mg/Tag) und Lamotrigin (bis 300 mg/Tag) bei Empfängnis allenfalls gering erhöhte Fehlbildungsraten (von 1 bis 2 % Hintergrundrisiko auf 2 bis 4 % unter Therapie). Dies scheint auch für Levitiracetam und Oxcarbazepin bei allerdings noch geringe-



**Es stand in der AMT**

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie. Arzneimitteltherapie 2014;32:119–24.



ren Fallzahlen zu gelten (Es stand in der AMT). Deutlich erhöhte Fehlbildungsraten von 5 bis 24 % für Valproinsäure sowie der Nachweis kognitiver Entwicklungsverzögerungen [18] haben in Deutschland in diesem Fall zu einem Rote-Hand-Brief und einer verschärften Risikoauflärung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter geführt. Auch das in Deutschland weniger oft während der Schwangerschaft eingesetzte Phenobarbital ist mit einem deutlich erhöhten Fehlbildungspotenzial von etwa 8 % intrauterin exponierter Kinder ungünstig.

**Eine Beendigung der Antikonvulsiva-Therapie sollte typischerweise bei Kindern frühestens nach zwei Jahren, bei Erwachsenen frühestens nach vier bis fünf Jahren jeweils vollständiger Anfallsfreiheit erwogen werden [8].**

Bei Erwachsenen sind Faktoren wie eine längere Epilepsiedauer, ein abnormer neurologischer Befund, ein verringerter IQ oder ein abnormes EEG sowie bestimmte Epilepsiesyndrome (z. B. JME) mit einer höheren Rückfallrate verbunden. Bei Kindern sind die Diagnose einer symptomatischen Epilepsie, Epilepsiebeginn in der Adoleszenz und eine längere Dauer bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit prognostisch ungünstige Faktoren. Selbst bei Patienten mit günstiger Prognose sind die Rückfallraten von Anfällen während des Absetzens oder nach Beendigung der Therapie mit 20 bis 25 % nennenswert. Daher sollten alle Patienten bzw. Eltern/Betreuer vor Reduktion und Beendigung der Therapie eingehend über die potenziellen Auswirkungen aufgeklärt werden. Dazu gehören auch fahreignungsrelevante oder berufliche Aspekte eines Rückfalls.

**Schnelles oder langsames Absetzen**

Einige Antikonvulsiva weisen entweder wegen Gewöhnung (Barbiturate, Benzodiazepine) oder aufgrund ihres Wir-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kungsmechanismus (Vigabatrin als irreversibler Hemmstoff der GABA-Transaminase) bei schneller Reduktion oder schnellem Absetzen ein Risiko von sogenannten Entzugsanfällen auf. Bei solchen sollte eine langsame Reduktion und Beendigung über einige Monate hinweg erfolgen [8].

In Veröffentlichungen verschiedener pädiatrischer Studien war hingegen keinen Unterschied zwischen schnell (4 bis 6 Wochen) oder langsam (9 bis 12 Monate) beendeter Antikonvulsiva-Therapie bezüglich der Rückfallhäufigkeit festzustellen [24, 26].

Ausreichende Daten für Erwachsene zum zeitlichen Verlauf der Reduktion und Absetzen fehlen bislang.

## Ausgewählte Epilepsiesyndrome und Empfehlungen zum Absetzen der Therapie

### Pädiatrische Epilepsien

**CAE (childhood absence epilepsy):** Bei typischem Beginn mit ausschließlich pyknoleptischen (pyknos: dicht; hier: häufig) Absencen im Schulkindalter und kompletter 2-jähriger Remission unter Antikonvulsiva-Therapie ist eine Therapiebeendigung meist erfolgreich. Nur einer von 16 Patienten in der Studie von Pavlovic und Kollegen [20] hatte einen Rückfall.

**Rolando-Epilepsie:** Eine Therapiebeendigung bei dieser fokalen altersgebundenen Epilepsie ist bei erfolgreich therapierten Patienten zu empfehlen, sobald sie dem typischen Alter entwachsen und anfallsfrei sind.

### Juvenile Epilepsien

**Juvenile Absenceepilepsie:** Solange Patienten mit JAE nie einen Grand-Mal-Anfall hatten, kann eine Antikonvulsiva-Beendigung nach 2-jähriger Anfallsfreiheit erwogen werden. Es ist jedoch mit lediglich 50 % anfallsfrei bleibender Patienten eine Ermessensfrage, ob der Versuch einer Therapiebeendigung unternommen wird. EEG-Kontrollen mit Provokationen sind sinnvoll, um beim Wiederauftreten epilepsietypischer Aktivität gegebenenfalls noch vor Auftreten erneuter Anfälle das Vorgehen nochmals zu bewerten.

**Generalisierte Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS):** Die Rückfallrate betrug in der Untersuchung von Pavlovic [20] bei zehn eingeschlossenen Patienten 80 %.

**Juvenile Myoklonusepilepsie:** Nur wenige Patienten mit JME haben ausschließlich Myoklonien. Sobald Grand-Mal-Anfälle vorgekommen sind, ist das Risiko einer erfolglosen Therapiebeendigung erhöht. Daher wurden beispielsweise in der doppelblinden und randomisierten Akershus-Studie [14] JME-Patienten ausgeschlossen. In der Arbeit von Pavlovic [20] hatten alle JME-Patienten Anfallsrezidive bei Therapiebeendigung. Schneider-von Podewils [23] berich-

tete über eine longitudinal über Dekaden verfolgte JME-Population mit 33 Patienten. Insgesamt mehr als die Hälfte erreichte Anfallsfreiheit – vier davon mit langfristig erfolgreicher Therapiebeendigung. Prognostisch günstig schien dabei das Auftreten von weniger Grand-Mal-Anfällen und rasch erreichter Anfallsfreiheit zu sein. Dagegen war das spätere Auftreten von GTCS (> 12 Lebensjahre) mit anhaltender Therapienotwendigkeit assoziiert.

### Epilepsiechirurgie

Operationen erfolgen zunehmend im Kindesalter. Da in diesem Abschnitt der Hirnreifung nachteilige kognitive Effekte einer prolongierten Antikonvulsiva-Therapie noch mehr als bei Erwachsenen befürchtet werden, stellten Boshuisen und Kollegen [3] 2012 nach einer ersten retrospektiven Untersuchung 2015 eine weitere nun prospektive TimeToStop(TTS)-Studie als randomisierte multizentrische europäische Studie vor. Nach kurativer OP erfolgt die Randomisierung in einen Arm mit einer schnellen Antikonvulsiva-Reduktion (4 Monate nach der OP über maximal 8 Monate) gegenüber einem zweiten Arm, in dem erst zwölf Monate nach der OP eine bis acht Monate dauernde Reduktion erfolgt. Beide Gruppen werden 12 und 24 Monate nach der OP neuropsychologisch untersucht. Die Outcome-Bewertung der zweiten Gruppe mit der später begonnenen Antikonvulsiva-Reduktion erfolgt acht Monate nach der früher begonnenen Gruppe.

### Patientenbeispiel 1

28-jährige sonst gesunde Frau mit Kinderwunsch und Valproat-Therapie (750 mg/Tag). Lediglich drei generalisiert tonisch-klonische Anfälle nach Schlafentzug und Alkoholkonsum als Jugendliche. Vor Ersteinstellung generalisierte epilepsietypische Aktivität im EEG. Anfallsfreiheit seit elf Jahren, trotz gelegentlicher nicht sichergestellter Adhärenz. Schläft regelmäßig (23:00 bis etwa 7:00 Uhr). Büroangestellte in Industriebetrieb, nicht auf PKW angewiesen.

Beendigung der Valproat-Therapie in 250-mg-Schritten alle vier Wochen. Auch ohne Medikation anhaltend normales EEG, inklusive früh morgens nach nur sechs Stunden Schlaf und Hyperventilation sowie Fotostimulation. Intensive Begleitung in der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode, um bei Verschlechterung des EEG oder sogar bei einem Rezidivanfall zum Schutz des Säuglings und der Patientin beispielsweise mit rasch aufdosierter Levetiracetam-Monotherapie zu reagieren (bisher nicht erforderlich, anhaltende Anfallsfreiheit seit Lebensstilanpassung inzwischen auch ohne Medikation).

## Erwachsene mit akut-symptomatischen Anfällen

Bei Anfallsfreiheit und beispielsweise nach Sinusthrombose ohne Anhalt für Stauungsblutungen in der MRT-Kontrolle und normalem EEG-Befund kann nach drei Monaten meist die Antikonvulsiva-Prophylaxe ausgeschlichen und beendet werden. Auch bei akuten Anfällen aufgrund eines raumfordernden gutartigen Hirntumors wie eines Meningeoms kann bei Anfallsfreiheit und unauffälligen Befunden in EEG und MRT ein Absetzen erwogen werden.

## Epilepsien mit Beginn im Erwachsenenalter

Die Autoren einer aktuellen Cochrane-Analyse stellen zusammenfassend fest, dass hinreichende Daten zum Absetzen von Antiepileptika im Erwachsenenalter mangels ausreichender kontrollierter randomisierter Studien nicht vorliegen [25].

**Bei Erwachsenen mit unauffälligem MRT, nur wenigen Anfällen vor Therapiebeginn, unter Therapie normalisiertem EEG sowie regelrechtem neurologischen Befund und IQ, kann nach zwei bis fünf Jahren vollständiger Anfallsfreiheit eine Medikamentenreduktion und -beendigung erwogen werden [22].**

Jedoch selbst bei günstigen prognostischen Faktoren beträgt die Rezidivrate 20 bis 25 % und aufgrund der Fahrregulierungsregelungen müssen Wartezeiten von mehreren Monaten in Kauf genommen werden. Daher sollte die Entscheidung für oder wider eine Therapiebeendigung sorgfältig mit Patienten besprochen und abgewogen werden.

**Nach erfolgreicher Epilepsiechirurgie:** Mehrere Untersuchungen widmeten sich in den letzten Jahren der Frage einer Beendigung der Antikonvulsiva-Therapie nach erfolgreicher epilepsiechirurgischer Operation. Sie waren jedoch alle als nicht randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien angelegt [2, 10]. Übereinstimmung herrscht über eine im ersten postoperativen Jahr fortgesetzte Therapie. In einer indische Studie [21] hingegen werden eine frühere Reduktion und ein schnelleres Absetzen beschrieben. Auch sozioökonomische Probleme wie Medikamentenkosten führten zu dieser Untersuchung. Es handelte sich sowohl um erwachsene als auch pädiatrische Patienten mit mesiotemporalen Eingriffen bei Hippokampussklerose. Bei Anfallsfreiheit wurde bereits drei Monate postoperativ eine Umstellung von einer Zweifach- auf eine Monotherapie begonnen und nach einem Jahr vollständiger Anfallsfreiheit nach OP ein Absetzen begonnen. Auch nach ausschließlich frühen postoperativen Anfällen in den Wochen nach OP oder Auren ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins konnte nach zwei Jahren eine Reduktion begonnen wer-

## Patientenbeispiel 2

30-jähriger Patient mit Hippokampussklerose links und therapieresistenten fokalen und sekundären generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zwischen dem 4. und 26. Lebensjahr. Zustand nach links temporaler Polresektion und Amygdalohippokampektomie mit unmittelbar eingetretener Anfallsfreiheit nach Operation. Absolvieren einer großhandelskaufmännischen Ausbildung. Vereinfachung der Lacosamid-Lamotrigin-Kombinationstherapie auf Lamotrigin-Monotherapie ein Jahr nach OP. In postoperativen EEG-Kontrollen zunächst einzelne Sharp-Waves links temporal, die jedoch noch im ersten postoperativen Jahr verschwanden. Beendigung der Lamotrigin-Therapie ausschleichend über vier Monate im zweiten postoperativ anfallsfreien Jahr, da er sich „noch solange nicht gesundet fühle, solange er noch Tabletten nehmen müsse“. Führerscheinwerb erst nach Therapiebeendigung erfolgt. Verlaufskontrolle seither über sechs Jahre postoperativ, davon über drei Jahre unmediziert ohne Rezidivanfälle.

## Patientenbeispiel 3

19-jährige Abiturientin, die nun ein Studium beginnen will. Bisher vier schlafgebundene rasch generalisierte Anfälle zwischen 13. und 15. Lebensjahr, vor Therapiebeginn. Mit Oxcarbazepin 600 mg als Einmaldosis abends seit vier Jahren anfallsfrei. EEG unauffällig. MRT als unauffällig in Radiologiepraxis bewertet, bei Nachbeurteilung in der Epilepsieschwerpunktpraxis (durch Epilepsie-optimiertes Dünnschicht-MRT später bestätigt) jedoch noduläre Heterotopien in beiden Seitenventrikel-Hinterhörnern mit Ausdehnung entlang des rechten Unterhorns bis auf Höhe des Hippokampuskopfs. Da bei dieser ausgedehnten neuronalen Migrationsstörung Anfallsfreiheit oft nicht leicht zu erreichen ist und operative Möglichkeiten nicht in Betracht kommen, wird der Patientin gegebenenfalls zur Umstellung von Oxcarbazepin auf Levetiracetam geraten, mit dem ihr hormonelles Kontrazeptivum sicher wirksam wäre, nicht jedoch zur Antikonvulsiva-Beendigung.

den: Insgesamt 83 % der 310 operierten Patienten wurden einem Absetzversuch unterzogen. Am Ende des Follow-up ( $8 \pm 2$  Jahre) waren 163 Patienten (52,6%) durchgehend



**Dr. med. Matthias D. G. Lindenau** ist als Facharzt für Neurologie und Facharzt für Psychiatrie seit 2002 Oberarzt im Ev. Krankenhaus Alsterdorf gGmbH in der Abt. für Neurologie und Epileptologie (Epilepsiezentrum Hamburg). Seit 2015 ist er halbtags in der

Praxis Bredow & Partner, Neurologie Neuer Wall mit dem Schwerpunkt Epilepsie niedergelassen. Nach Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Hamburg erfolgten die Facharztweiterbildungen in Hamburg. Klinisch-wissenschaftliche Interessenschwerpunkte sind neben Epilepsie Phakomatosen, seltene Erkrankungen, aber auch Depression und Demenz.

anfalls- und medikamentenfrei. Prognostisch ungünstige Faktoren in dieser Untersuchung wie auch in anderen waren eine lange Epilepsiedauer, ein höheres Lebensalter bei Operation und das Fehlen histologischer Veränderungen im entfernten Gewebe.

In anderen Untersuchungen (z. B. [2]) wird nach Anfallsfreiheit ohne Auren (Engel-Klassifikation Ia) im ersten postoperativen Jahr von einer Remission ausgegangen und dann je nach Patientenwunsch nach 12 bis 24 Monaten eine Vereinfachung oder das Ausschleichen beschrieben [29].

Gemittelt über die verschiedenen Ätiologien und Lokalisationen von Eingriffen ist die Chance einer erfolgreichen postoperativen Antikonvulsiva-Beendigung bei Temporalappen- oder Parietookzipitallappeneingriffen besser bei Vorhandensein einer definitiven und vollständig entfernten epileptogenen Läsion im Resektat. Dazu gehören das Kavernom, gutartige Hirntumoren, fokale Dysplasien oder die Hippokampusklerose. Weitere positive Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen sind umgehend postoperativ eingetretene Anfallsfreiheit, postoperativ normalisiertes EEG und jüngeres Lebensalter. Allerdings ist selbst bei günstiger Konstellation obiger Faktoren die Prognose einiger Patienten nach Durchbruchanfällen schlechter im Vergleich mit einer unveränderten postoperativen Therapie. Daher sollte die postoperative Therapie sorgfältig anhand der Patientenwünsche und eingehend abgewogener Risiken und Chancen individualisiert erfolgen [29].

Epilepsiechirurgische Eingriffe außerhalb des Temporalappens sind mit teils geringeren Aussichten auf vollständige Anfallsfreiheit (Frontallappenresektionen) verbunden oder aber werden seltener durchgeführt (parietale oder okzipitale Operationen).

Auch in den Industriestaaten mit seit Jahrzehnten bestehenden Epilepsie-Chirurgie-Programmen vergehen weiterhin noch fast 20 Jahre zwischen Epilepsiediagnose und operativem Eingriff [7]. Erst muss dieser enorme Zeitverzug und die damit fortgesetzte Epileptogenese verkürzt werden, bevor die Erfolge der Epilepsie-Chirurgie für mehr operierte Patienten nicht nur zur Anfalls-, sondern auch Medikamentenfreiheit führen.

**Entzündliche („metabolische“) Epilepsie:** Bei einer kurativ behandelbaren Epilepsie wie beispielsweise der Steroid-responsiven Enzephalopathie mit Antikörpern gegen Schilddrüse (SREAT) kann bei kompletter Remission zum Teil die Antikonvulsiva-Prophylaxe ausgeschlichen und beendet werden [13].

Oft benötigen Patienten mit antikörpervermittelten Epilepsien (autoimmun und paraneoplastisch) jedoch sowohl eine langfristige Immuntherapie als auch Antikonvulsiva zur Rezidivprophylaxe von Anfällen.

#### Interessenkonflikterklärung

Matthias D. G. Lindenau hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von den folgenden Firmen erhalten: Merck KGaA, UCB Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel Hamburg, Actelion.

#### Epilepsy: withdrawal of antiepileptic drugs

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Most patients need continuous therapy with antiepileptic drugs. The manifold etiologies lead to different therapy strategies as well as prognoses. Because of lacking randomized controlled studies a recent Cochrane analysis summarizes that an individualized consultation concerning antiepileptic drug withdrawal is appropriate.

*Key words:* Epilepsy, antiepileptic drugs, withdrawal

#### Literatur

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
2. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, et al. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006;47:64–71.
3. Boshuisen K, Lamberink HJ, van Schooneveld MM, Cross JH, et al. Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:482.
4. Elger CE, et al. Anfälle und Bewusstseinsstörungen: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener H-C, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2012.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
6. Gräcsmann N, Albrecht M. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung: [Bericht zum Forschungsprojekt F 1100.4388001]. 1. Auflage. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit. Heft M 115. Bremen: Fachverl. NW, 2014.
7. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J, JR. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010;75:699–704.

8. Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:434–42.
9. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007;64:1595–9.
10. Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blumcke I, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav* 2009;15:476–80.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
13. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15:1129–33.
14. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, et al. Consequences of anti-epileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455–63.
15. Maguire MJ, Jackson CE, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011792.
16. Mansouri A, Alhadid K, Valiante TA. Sudden unexpected death in epilepsy following resective epilepsy surgery in two patients withdrawn from anticonvulsants. *J Clin Neurosci* 2015;22:1505–6.
17. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–26.
18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.
19. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–33.
20. Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011;20:520–5.
21. Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2011;52:627–35.
22. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 2005;111:291–300.
23. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, Wang ZI, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia* 2014;55:322–30.
24. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001902.
25. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD001902.
26. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407–10.
27. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung – FeV): FeV, 2015.
28. World Health Organization (editor). Atlas – Epilepsy Care in the World. Geneva: World Health Organization, 2005.
29. Yardi R, Irwin A, Kayyali H, Gupta A, et al. Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:115–23.

Rezension

Neurologische Notfälle – Praxisnaher Begleiter

Dr. med. Carolin Hoyer, M. Phil., Mannheim

Das Buch „Neurologische Notfälle. Präklinische und innerklinische Akutversorgung“, herausgegeben von Jens Litmathe, richtet sich vorrangig an Kollegen aus nicht-neurologischen Fachbereichen, die notfallmedizinisch (Notaufnahme, Rettungsdienst) mit neurologischen Patienten in Kontakt kommen, ist aber auch eine nützliche Ressource für jüngere Neurologen für Dienste und den Einsatz in einer Notaufnahme im Rahmen der Facharztweiterbildung. Den Hauptteil des Buchs nimmt die Darstellung der häufig eine Akutsymptomatik bedingenden

und Notfallversorgung erfordernden neurologischen Krankheitsbilder ein. Dies sind zerebrovaskuläre Erkrankungen, Krampfanfälle, ZNS-Infektionen, Vigilanzstörungen und Schwindel. Daneben werden psychiatrische und kinderneurologische Notfälle, Aspekte der Reanimation und organisatorische Aspekte der Notfallversorgung abgehandelt. Eine Schnellübersicht zu wichtigen Leitsymptomen rundet das Werk ab. Das Buch punktet durch eine klare und übersichtliche Darstellung, zahlreiche Scores und einfarbig abgesetzte Tabellen/Kästen (Therapiemaßnah-



men/Dosierungsempfehlungen, Steckbriefe, differenzialdiagnostische Erwägungen) machen es zu einem praxisnahen Begleiter in der Notfallsituation. Die gewünschten Informa-

tionen sind rasch auffindbar, wobei besonders wichtige Informationen nochmals farbig abgesetzt sind. Abbildungen sind eher sparsam, aber adäquat eingesetzt (z. B. Kopfpuls-test, Lagerungsmanöver im Kapitel „Schwindel“), ein eigenes Kapitel geht auf diagnostische und interventionelle Aspekte der Bildgebung bei zerebrovaskulären Ereignissen ein. Die Auswahl an deutschsprachigen, spezifisch auf neurologische Notfälle

zugeschnittenen Büchern ist überschaubar, oft finden sich entsprechende Darstellungen in knapper Form in umfangreicheren neurologischen Lehrbüchern oder notfallmedizinischen Manualen. „Neurologische Notfälle“ ist eine gelungene Erstauflage, um diese Auswahl in einem überschaubaren Umfang, wenn auch nicht im Kitteltaschenformat (dies vielleicht in einer der folgenden Auflagen), zu erweitern.

### Neurologische Notfälle

Präklinische und innerklinische Akutversorgung

Von Jens Litmathe (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin 2016. 291 Seiten, 50 Schwarz-Weiß-Abbildungen, 55 Farbabbildungen, 73 Farbtabelle. Kartoniert 49,99 Euro. ISBN 978-3-662-49774-6. E-Book (PDF-Format) 39,99 Euro. ISBN 978-3-662-49775-3.

## Schmerzen und Schmerzmittelabhängigkeit im Alter

Prof. Dr. Egid Strehl, Freiburg

**D**er Autor, Dirk K. Wolter, ist Nervenarzt, Psychotherapeut und Geriater und besitzt damit eine überzeugende Kompetenz und auch klinische Erfahrung für dieses Thema. Das knapp 350-seitige Werk nimmt hauptsächlich die fachliche Perspektive eines Gerontopsychiaters ein. Es wird in Geleitworten von fünf bekannten klinischen Experten in diesem Feld gleichermaßen als kompetent und nahezu umfassend sowie wegweisend bewertet. Eingangs befasst sich der Autor mit der Neurobiologie, Psychologie und Chronobiologie sowie mit den Besonderheiten des Geschlechts und von Schmerzen in höherem Lebensalter. Danach geht er unter anderem auf die verschiedenen Typen von chronischen Schmerzpatienten ein, auf den Zusammenhang zwischen Schmerzen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, aber auch auf die Beziehung zwischen dem Schmerz und Neuro-Psycho-Pharmaka wie Antidepressiva, Neuroleptika und Antikonvulsiva. Den größten Raum nehmen Suchtkrankheiten, Missbrauch und Abhängigkeit – vornehmlich von Opioidanalgetika – ein. Auch die komplexen

Wechselwirkungen zwischen Schmerzen und Sucht werden vorgestellt. Ein weiterer abschließender Hauptteil ist der Schmerzbehandlung bei Suchtproblemen gewidmet. Dabei spricht der Autor über die spezifische Pharmakotherapie hinaus auch Verfahren wie Stressabbau, Entspannungsverfahren sowie Musik- und Aromatherapie an. Besonderes Gewicht legt er dabei auf achtsamkeitsbasierte Verfahren unter Einschluss des Selbstmanagements des medikamentenabhängigen Seniors. Ein Abkürzungsverzeichnis (vorne) sowie ein etwa 60-seitiges(!) Literaturverzeichnis und sorgfältig erstelltes Register (am Ende) steigern den Nutzwert dieses speziellen Fachbuchs. Es sollte deshalb in der Handbibliothek von Ärzten, die Altersmedizin betreiben, keinesfalls fehlen. Auch Apotheker in Offizin und Klinik können großen Gewinn daraus schöpfen; besonders aus den Kapiteln 7, 9 und 10, in denen die in der Gerontopsychiatrie verwendeten Pharmaka im Kontext der realen Therapiesituation (Schmerzbehandlung angesichts einer [gesicherten] Medikamentenabhängigkeit) beleuchtet und differenziert eingeordnet werden. Ein Buch also,



### Schmerzen und Schmerzmittelabhängigkeit im Alter

Die gerontopsychiatrische Perspektive

Von Dirk K. Wolter. Kohlhammer-Verlag, Stuttgart 2016. 348 Seiten, 24 Abbildungen, 23 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 59,- Euro. ISBN 978-3-17-030643-1. E-Book (PDF-Format) 52,99 Euro. ISBN 978-3-17-030644-8.

das besonders Pharmazeuten reichlich neues und ganz persönliches Wissen über eine große Arzneimittelgruppe vermitteln kann!



# Absetzen von Antikonvulsiva

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage ist falsch? Epilepsien ...

- A. äußern sich durch rezidivierende Anfälle
- B. sind eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen
- C. gelten nach zehn Jahren Anfallsfreiheit unter Medikation als ausgeheilt
- D. treten häufig im Kindes- und Jugendalter sowie jenseits des 65. Lebensjahrs neu auf

### 2. Was ist richtig? Wann können anfallsfreie Epilepsie-Patienten Auto (Pkw < 3,5 t) fahren?

- A. Nach zwei Jahren ohne Anfälle bei therapieschwieriger Epilepsie
- B. Nach Fahrpause während Therapiebeendigung des letzten Medikaments und drei Monate danach unter neurologischen Kontrollen
- C. Bei nur aus dem Schlaf auftretenden Anfällen nach 2-jähriger Beobachtungszeit
- D. Mit Medikation anfallsfreie Epilepsiepatienten dürfen nach 4-jähriger Anfallsfreiheit wieder LKW fahren

### 3. Was ist falsch? Bei von Patienten angegebener Anfallsfreiheit ...

- A. sollten bei juveniler Myoklonusepilepsie auch Myoklonien als Anfallstyp beachtet werden
- B. muss das EEG nicht frei von epilepsietypischer Aktivität sein
- C. und Rezidiv nach Absetzen gelingt selten eine Neueinstellung in der bewährten Medikamentendosis, wenn generalisierte Anfälle vorliegen
- D. kann ein Langzeit-Video-EEG indiziert sein, wenn unbenannte Anfälle vermutet werden

### 4. Welcher Wirkstoff zeigt bei Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft die höchste Fehlbildungsrate?

- A. Valproinsäure
- B. Carbamazepin
- C. Lamotrigin
- D. Oxcarbazepin

### 5. Welche Aussage zur Absetzgeschwindigkeit stimmt?

- A. Besonders im pädiatrischen Bereich sollte langsam abgesetzt werden
- B. Besonders Valproinsäure führt zu Entzugsanfällen
- C. Barbiturate können zügig abgesetzt werden
- D. Benzodiazepine sollten langsam abgesetzt werden

### 6. Welches Syndrom zeigt tendenziell die besten Aussichten bei der Therapiebeendigung?

- A. Childhood Absence Epilepsy (CAE)
- B. Juvenile Absenceepilepsie (JAE)
- C. Epilepsien mit Beginn im Erwachsenenalter
- D. Generalisierte Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS)

### 7. Was ist als Risiko für eine erfolglose Therapiebeendigung bei juveniler Myoklonusepilepsie (JME) bekannt? Auftreten von ...

- A. Antikörpern gegen Schilddrüsengewebe
- B. Grand-Mal-Anfällen
- C. Pyknoleptische Abscenen im Schulkindalter
- D. Auren

### 8. Epilepsiebeginn im Erwachsenenalter. Was ist keine prognostisch günstige Voraussetzung fürs Absetzen nach 2 bis 5 Jahren Anfallsfreiheit?

- A. Unauffälliges MRT
- B. Normalisiertes EEG unter Therapie
- C. Viele Anfälle vor Ansprechen auf die Therapie
- D. Regelrechter neurologischer Befund

### 9. Epilepsiechirurgie im Erwachsenenalter. Was ist falsch?

- A. Die Therapie sollte im ersten postoperativen Jahr fortgesetzt werden
- B. Ein höheres Lebensalter ist prognostisch ungünstig
- C. Fehlende histologische Veränderungen im entfernten Gewebe sind prognostisch günstig
- D. Eingriffe außerhalb des Temporallappens haben geringere Aussichten auf Anfallsfreiheit oder werden seltener durchgeführt

### 10. Akut-symptomatische epileptische Anfälle ...

- A. können nach Schädel-Hirn-Trauma oder Infarkt auftreten
- B. sollen statt als idiopathische nun als kryptogene Epilepsie bezeichnet werden
- C. treten bis vier Wochen nach dem Akutereignis auf
- D. sollen in strukturelle und psychogene Epilepsien unterteilt werden

Auflösung aus Heft 1-2/2017:

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



# Punkte sammeln mit der AMT

## Absetzen von Antikonvulsiva

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 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung 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 Abonnenntennummer\*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Mai 2017** (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"/>

# Venetoclax

## Erster BCL2-Inhibitor zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

My-Hanh Nguyen, Berlin

Im Dezember 2016 hat Venclyxto™ mit dem aktiven Wirkstoff Venetoclax von der Europäischen Kommission als erster B-Zell-Lymphom-BCL2-Inhibitor die Zulassung erhalten. Venetoclax ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) mit oder ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, denen nicht durch eine Chemo-Immuntherapie oder eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs geholfen werden kann. Eine klinische Studie der Phase II mit 107 vorbehandelten CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion vorwiesen, zeigte eine Gesamtansprechrate (ORR) für Venetoclax von 79 %. Eine weitere klinische Studie der Phase II mit Venetoclax bei 64 CLL-Patienten, die entweder mit Ibrutinib oder Idelalisib erfolglos vorbehandelt wurden, ergab eine ORR von 64 %.

Arzneimitteltherapie 2017;35:115–9.

### Indikationsgebiet

Als erster Arzneistoff seiner Klasse erhielt der oral anzuwendende, selektive BCL2-Inhibitor Venetoclax (Venclyxto™) im vergangenen Dezember von der Europäischen Kommission die Zulassung [1]. Venetoclax ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen CLL-Patienten angezeigt, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ungeeignet ist oder mit diesem kein Ansprechen erreicht werden kann. Des Weiteren ist Venetoclax als Monotherapie auch bei CLL-Patienten indiziert, die keine der genannten Mutationen vorweisen und weder auf eine Chemo-Immuntherapie noch auf einen Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Ansprechen gezeigt haben [6]. Eine 17p-Deletion ist in bis zu 30–50 % der refraktären oder rezidierten CLL-Fälle zu finden und eine TP53-Mutation tritt bei 35 bis 50 % der refraktären CLL-Fällen auf [8]. Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation haben eine besonders schlechte Prognose und mit den bisher verfügbaren Standardtherapieoptionen eine mittlere Lebenserwartung von weniger als zwei bis drei Jahre [10].

### Pharmakologie

#### Wirkungsmechanismus

Um zu überleben und sich zu vermehren, deaktivieren Tumorzellen ihre eigene Apoptose. In CLL-Zellen konnte eine Überexpression von BCL2 nachgewiesen werden, die mit einer Chemotherapeutika-Resistenz assoziiert wird.

Das B-Zell-Lymphom(BCL)2-Protein verhindert in bestimmten Zellen wie Lymphozyten die Apoptose und ermöglicht so das Überleben und Ausbreiten der Tumorzellen.

Venetoclax ist ein potenter selektiver Hemmer des BCL2-Proteins, indem es direkt an die BH3-Bindungsfurche von BCL2 bindet [6]. Durch diese Bindung werden BH3-Motiventhaltende proapoptotische Proteine wie BIM (BCL2-like protein 11) verdrängt. Dadurch wird die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran initiiert, Caspasen aktiviert und die Apoptose induziert (Abb. 1).

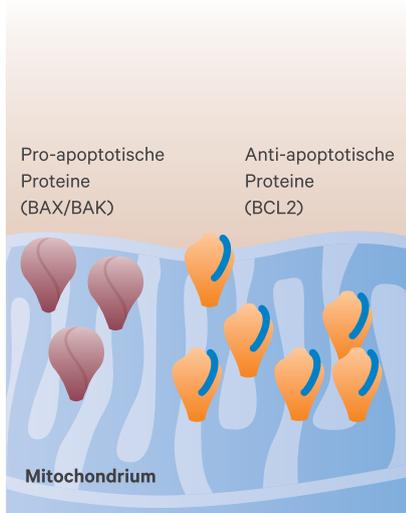
#### Pharmakokinetik

**Resorption.** Die maximale Plasmakonzentration nach mehrfacher oraler Gabe von Venetoclax konnte nach 5 bis 8 Stunden bestimmt werden [6]. Im Steady-State ist die AUC im Bereich von 150 mg bis 800 mg Venetoclax dosisproportional. Die Resorption ist bei Einnahme von Venetoclax mit Nahrung im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand erhöht (3,4-fach höhere Venetoclax-Exposition bei fettarmer Mahlzeit und 5,1- bis 5,3-fach erhöht bei fettreicher Mahlzeit). Bei einer einmal täglichen Dosis von 400 mg und Einnahme mit fettarmer Nahrung liegt die  $C_{max}$  im Steady-State bei  $2,1 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$  und die  $AUC_{24}$  (area under the curve) bei  $32,8 \pm 16,9 \mu\text{g h/ml}$  [6].

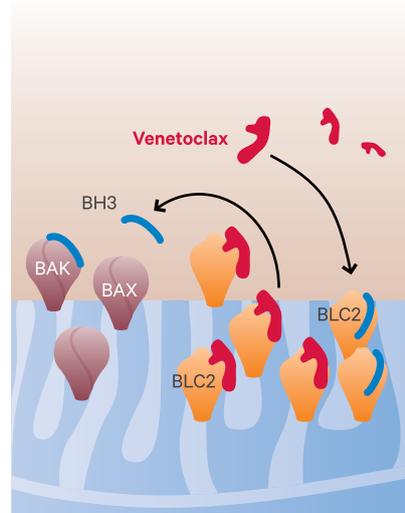
**Verteilung.** Venetoclax zeigt eine hohe Plasmaproteinbindung mit einem ungebundenen Anteil im Plasma von weniger als 0,01 über einen Konzentrationsbereich von 1 bis  $30 \mu\text{M}$ . Das apparente Verteilungsvolumen, welches durch populationsbezogene Schätzung ermittelt wurde, reicht von 256 bis  $321 \text{ l}$  [6].

Dr. rer. nat. My-Hanh Nguyen,  
E-Mail: mina-n@gmx.de

1. Erhöhte BCL2-Expression ermöglicht Überleben der Tumorzelle



2. Venetoclax bindet an BCL2 und hemmt so die Überexpression



3. Einleitung der Apoptose

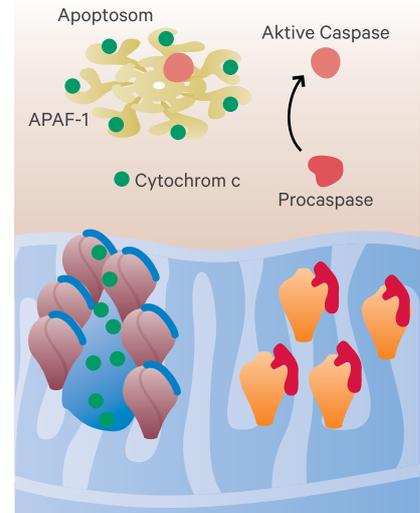


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Venetoclax [mod. nach 7]

APAF-1: Apoptotischer Protease-aktivierender Faktor 1; BAK: BCL2-Antagonist/Killer; BAX: BCL2-assoziiertes X-Protein; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BH3: BCL2-Homologie-Domäne 3

**Biotransformation.** In-vitro-Studien zeigten, dass die Metabolisierung von Venetoclax hauptsächlich über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 erfolgt und der Hauptmetabolit M27 im Vergleich zu Venetoclax eine 58-fach geringere inhibierende Aktivität gegenüber BCL2 besitzt [6].

**Elimination.** Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Venetoclax beträgt etwa 26 Stunden, basierend auf einer populationsbezogenen Schätzung [6]. Nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg radiomarkiertem Venetoclax an gesunde Probanden wurden >99,9% der Dosis in den Fäzes (20,8% als unverändertes Venetoclax) und <0,1% im Laufe der folgenden neun Tage im Urin wiedergefunden [6].

**Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen**

Populationspharmakokinetische Analysen haben ergeben, dass Studienteilnehmer mit einer *leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung* eine ähnliche Venetoclax-Exposition besitzen wie Person mit normaler Nierenbeziehungswise Leberfunktion. Es wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Personen mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt [6]. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist anzunehmen, dass weder *das Alter, das Geschlecht noch das Körpergewicht* einen Einfluss auf die Clearance von Venetoclax haben [6].

**Klinische Ergebnisse**

**Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit**

**Studie M13–982**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax wurde an 107 vorbehandelten CLL-Patienten mit 17p-Deletion in

einer einarmigen, offenen, multizentrischen Studie (M13–982) geprüft [6, 9]. Das mediane Alter der Patienten war 67 Jahre. 65% der Patienten waren männlich und 97% waren weiß. Im Durchschnitt wurde die Diagnose CLL vor 6,8 Jahren gestellt. Im Mittel hatten die Patienten bereits zwei Vortherapien durchgemacht, wobei 94% mit einem Alkylans, 49,5% mit einem Nukleosid-Analogon und 38% mit Rituximab behandelt wurden. Vor Behandlungsbeginn wiesen 53% der Patienten mindestens einen Knoten  $\geq 5$  cm und eine absolute Lymphozytenzahl (ALC)  $\geq 25 \times 10^9/l$  auf. Des Weiteren zeigten 81% der Patienten ein unmutiertes IgVH-Gen und 72% eine TP53-Mutation.

Einem vier- bis fünfwöchigen Aufdosierungsschema folgend wurden den Patienten beginnend mit 20 mg aufsteigend zu 50 mg, 100 mg, 200 mg und schließlich 400 mg Venetoclax einmal täglich oral verabreicht. Die einmalige Gabe von 400 mg pro Tag wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unannehmbarer Toxizität. Die mittlere Behandlungsdauer bis zur Beurteilung betrug zwölf Monate.

Der primäre Endpunkt der Wirksamkeitsstudie war die Gesamtansprechrate (ORR), welche durch eine unabhängige Bewertungskommission (IRC) anhand von aktualisierten Richtlinien des International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) beurteilt wurde. Die Ergebnisse der Studie sind in **Tabelle 1** zusammenfassend dargestellt.

**Studie M14–032**

In einer offenen, multizentrischen, nichtrandomisierten Phase-II-Studie (M14–032) wurde die Wirksamkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten geprüft, die kein Ansprechen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Ergebnisse der Studie M13-982 [6]

Endpunkt	IRC-Beurteilung (n = 107) <sup>1</sup>	Beurteilung durch Prüfer (n = 158) <sup>2</sup>
Ende der Datenerhebung	30.04.2015	10.06.2016
Gesamtansprechen (ORR) (95%-KI) [%]	79 (70,5–86,6)	77 (69,9–83,5)
Komplette Remission + komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (CR +Cri) [%]	7	18
Noduläre partielle Remission (nPR) [%]	3	6
Partielle Remission (PR) [%]	69	53
Mediane Ansprechdauer (95%-KI) [Monate]	n.e.	27,5 (26,5–n.e.)
Progressionsfreies Überleben (95%-KI) [%]		
12-Monats-Schätzung	72 (61,8–79,8)	77 (69,1–82,6)
24-Monats-Schätzung	n.v.	52 (43–61)
Progressionsfreies Überleben, Median (95%-KI) [Monate]	n.e.	27,2 (21,9–n.e.)
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Median (Spannweite) [Monate]	0,8 (0,1–8,1)	1,0 (0,5–4,4)

<sup>1</sup> Bewertung durch die IRC; ein Patient ohne 17p-Deletion.

<sup>2</sup> Bewertung durch den Prüfer. Für diese Expansionskohorte wurden zur Sicherheit 51 weitere Patienten mit eingeschlossen.

IRC: unabhängige Bewertungskommission; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; n.e.: nicht erreicht; n.v.: nicht verfügbar

auf Ibrutinib oder Idelalisib in einer Vortherapie gezeigt hatten [6]. Es wurden 64 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 43 Personen bereits mit Ibrutinib (Arm A) und 21 Personen mit Idelalisib (Arm B) vorbehandelt worden waren. In Arm A erlitten 91 % der Patienten einen Rückfall oder sprachen nicht auf Ibrutinib an, in Arm B waren es 67 % der Patienten, die nach der Behandlung mit Idelalisib rückfällig wurden oder kein Ansprechen zeigten.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren. 75 % der Patienten waren männlich und 92 % waren weiß. Im Mittel wurde die CLL vor 8,7 Jahren festgestellt. Bei 86 % der Patienten fand man unmutiertes IgVH, bei 36 % eine

17p-Deletion, bei 30 % eine 11q-Deletion und bei 26 % eine TP53-Mutation vor. Vor Beginn der Therapie mit Venetoclax war bei 41 % der Patienten mindestens ein Knoten  $\geq 5$  cm zu finden und bei 37,5 % lag eine ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  vor. Im Schnitt hatten die Patienten in Arm A vier und die Patienten in Arm B drei Vortherapien erhalten. In den Vortherapien hatten insgesamt 88 % aller Patienten Rituximab, 86 % ein Alkylans, 69 % ein Nukleosid-Analogon und 31 % andere monoklonale Antikörper erhalten. Basierend auf einem empfohlenen Aufdosierungsschema wurde die Dosierung von Venetoclax auf 400 mg einmal täglich erhöht. Diese Dosis wurde weiterhin bis zur Krankheitsprogression

Tab. 2. Ergebnisse der Studie M14-032 [6]

Endpunkt	Arm A (Ibrutinib-Versager) (n = 43)	Arm B (Idelalisib-Versager) (n = 21)	Gesamt (n = 64)
Gesamtansprechrates (ORR) (95%-KI) [%]	67 (51,5–80,9)	57 (34– 78,2)	64 (51,1–75,7)
Komplette Remission + komplette Remission mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (CR +Cri) [%]	7	14	9
Noduläre partielle Remission (nPR) [%]	5	0	3
Partielle Remission (PR) [%]	56	43	52
Progressionsfreies Überleben (95%-KI) [%]			
6-Monats-Schätzung	88 (73,7–94,9)	90 (66,2–97,5)	89 (78–94,5)
12-Monats-Schätzung	69 (50,9–81,8)	84 (57,2–94,6)	72 (56,6–82,4)
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Median (Spannweite) [Monate]	1,6 (1,6–11)	1,7 (1,6–8,1)	1,6 (1,6–11)
ORR (95%-KI) [%] in Abhängigkeit vom 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus			
Ja	62 (38,4–81,9) (n = 21)	100 (15,8–100) (n = 2)	–
Nein	73 (49,8–89,3) (n = 22)	53 (28,9–75,6) (n = 19)	–

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl

**Tab. 3.** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei CLL-Patienten, die mit Venetoclax behandelt wurden [6]

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (n = 260)	Häufigkeit <sup>1</sup>
Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
Pneumonie	Häufig
Harnwegsinfektion	
Neutropenie	Sehr häufig
Anämie	
Febrile Neutropenie	Häufig
Lymphopenie	
Hyperphosphatämie	Sehr häufig
Tumorlysesyndrom	Häufig
Hyperkaliämie	
Hyperurikämie	
Hypokalzämie	
Durchfall	Sehr häufig
Erbrechen	
Übelkeit	
Verstopfung	
Fatigue	Sehr häufig
Kreatininkonzentration im Blut erhöht	Häufig

<sup>1</sup> sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10)  
 CLL: chronisch lymphatische Leukämie; n: Anzahl

oder bis zum Eintreten von unannehmbarer Toxizität fortgesetzt. Die mittlere Behandlungsdauer mit Venetoclax bis zur Beurteilung betrug 11,7 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, welche basierend auf den aktualisierten Richtlinien des IWCLL beurteilt wurde. Die Ergebnisse der Studie sind in **Tabelle 2** zusammenfassend dargestellt.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Das Sicherheitsprofil wurde anhand von zwei Phase-II-Studien sowie einer Phase-I-Studie erstellt [6]. Die häufigsten UAWs sind in **Tabelle 3** zusammengefasst aufgelistet.

**Dosierung und Art der Anwendung**

Venetoclax wird einmal täglich oral verabreicht [6]. Die Anfangsdosis von 20 mg wird dem Aufdosierungsplan (**Tab. 4**) entsprechend schrittweise innerhalb fünf Wochen auf 400 mg gesteigert. Diese Dosierung wird fortgeführt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten von unannehmbarer Toxizität. Es wird empfohlen, Venetoclax zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen**

Das Tumorlysesyndrom (TLS), welches bei Patienten mit hoher Tumorlast aufgetreten ist und in einigen Fällen zum Tode führte, ist ein sehr bedeutendes Risiko unter der Therapie mit Venetoclax. Da Venetoclax sehr schnell zur Ab-

**Tab. 4.** Aufdosierungsschema von Venetoclax [6]

Woche	Venetoclax-Dosis [mg/Tag]
1	20
2	50
3	100
4	200
5 und folgende	400

nahme der Tumorlast führen kann, ist bei Patienten mit hoher Tumorlast besonders in den ersten fünf Wochen das Risiko für das TLS erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion steigt das Risiko im Laufe der Therapie sogar an. Daher sollten Patienten auf das Risiko eines TLS untersucht werden und prophylaktische Maßnahmen (Flüssigkeitszufuhr und Gabe antiurikämisch wirkender Arzneistoffe) erhalten.

Zudem sollten die Blutwerte überwacht und bei Veränderungen, die auf ein TLS hindeuten, umgehen reagiert sowie, falls notwendig, die Venetoclax-Behandlung unterbrochen werden.

Auch eine Neutropenie der Grade 3 und 4 wurde bei der Anwendung von Venetoclax beobachtet. Daher sollte während der Therapie das große Blutbild beobachtet werden und bei Auftreten schwerer Neutropenie die Venetoclaxdosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden.

**Kontraindikationen**

CYP3A-Inhibitoren können die Venetoclax-Plasmakonzentration erhöhen und somit die Gefahr eines TLS verstärken. Daher ist eine zeitgleiche Einnahme mit starken CYP3A4-Inhibitoren während der initialen und der Aufdosierungsphase kontraindiziert. Auch moderate CYP3A-Hemmer sowie P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollten zu diesem Zeitpunkt nicht angewandt werden. Um eine Wirkungsminderung zu vermeiden, ist auf Johanniskraut während der Behandlung mit Venetoclax zu verzichten.

**Bewertung und Zukunftsperspektive**

Als erster Vertreter der BCL2-Inhibitoren bietet Venetoclax vorbehandelten Patienten mit schwer behandelbaren Formen der CLL und schlechter Prognose eine vielversprechende Therapieoption. Da eine Überexpression von BCL2 bei hämatologischen Malignitäten häufig auftritt, ist das mögliche Anwendungsgebiet von Venetoclax nicht nur auf die Behandlung der CLL beschränkt. So erhielt Venetoclax den Orphan-Drug-Status nicht nur zur Behandlung der CLL [2], sondern auch zur Behandlung des multiplen Myeloms [3], des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms [4] und im Februar diesen Jahres auch zur Therapie der akuten myeloischen Leukämie [5].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Interessenkonflikterklärung**

M.-H. Nguyen gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

**Venetoclax – First BCL2 inhibitor for treatment of chronic lymphocytic leukemia**

In December 2016 venetoclax (Venclyxto™) was granted market approval by the European Commission (EC). Venetoclax is indicated as monotherapy for the treatment of adults with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have 17p deletion or TP53 mutation and who are unsuitable or have shown no response to a B-cell receptor pathway inhibitor. Furthermore, venetoclax is indicated for treatment of adult CLL-patients without 17p deletion or TP53 mutation who have failed treatment with chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. Venetoclax was approved by the EC as the first-in-class selective inhibitor of the BCL2 protein, which prevents the apoptosis of cells such as CLL cells. An overexpression of BCL2 often occurs in hematologic malignancies. Therefore, venetoclax has received orphan drug designation not only for the treatment of CLL, but also for multiple myeloma, diffuse large B-cell lymphoma and most recently for acute myeloid leukaemia in February 2017.

*Key Words:* chronic lymphocytic leukaemia, venetoclax, BCL2 inhibitor

**Literatur**

1. AbbVie. European Commission grants conditional marketing approval for AbbVie's Venclyxto™ (venetoclax) monotherapy for appropriate patients with difficult-to-treat chronic lymphocytic leukaemia. Pressemitteilung. 8. Dezember 2016. <https://news.abbvie.com/news/european-commission-grants-conditional-marketing-approval-for-abbvies-venclyxto-venetoclax-monotherapy-for-appropriate-patients-with-difficult-to-treat-chronic-lymphocytic-leukaemia.htm> (Letzter Zugriff am 27.02.1017).
2. European Medicines Agency. Product information. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm> (Letzter Zugriff am 27.02.1017).
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/11/WC500216111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216111.pdf) (Letzter Zugriff am 27.02.1017).
4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Venetoclax for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/11/WC500216112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216112.pdf) (Letzter Zugriff am 27.02.1017).
5. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Venetoclax for the treatment of acute myeloid leukaemia. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/04/WC500204479.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/04/WC500204479.pdf) (Letzter Zugriff am 27.02.1017).



**Dr. rer. nat. Thi My-Hanh Nguyen**

studierte von 2005 bis 2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. 2010 absolvierte sie ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation promovierte sie von 2011 bis 2014 im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin. Sie verfasst regelmäßig Beiträge für die *Arzneimitteltherapie*.

studierte von 2005 bis 2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. 2010 absolvierte sie ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation promovierte sie von 2011 bis 2014 im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin. Sie verfasst regelmäßig Beiträge für die *Arzneimitteltherapie*.

6. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Venclyxto. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004106/WC500218800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf) (Letzter Zugriff am 27.02.1017).
7. Kumar S, et al. Phase I interim safety and efficacy of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy for relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl); abstr 8576
8. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013; 27:289–301.
9. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768–78.
10. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 1:481–8.



**Arzneimitteltherapie – Vorschau**

**In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:**

- Pharmakotherapie des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen
- Neue Antidiabetika – Günstige kardiovaskuläre Begleitwirkungen?

# Venetoclax



Interview mit Professor  
Dr. med. Stephan Stilgenbauer, Ulm



Arzneimittel in  
der Diskussion

Zulassung

Arzneimitteltherapie 2017;35:120–1.

**AMT: Venetoclax hat eine bedingte Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) erhalten, bei denen eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt und andere Therapien nicht geeignet sind oder versagen oder – wenn diese Mutationen nicht vorliegen – nach Versagen von Chemoimmuntherapie und B-Zell-Rezeptor-Signalweg-Inhibitoren. Welche Therapieoptionen standen diesen Patienten bislang zur Verfügung?**

**SSt:** Für die Patientengruppen, für die Venetoclax jetzt zugelassen wurde, stand bislang keine sinnvolle Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation wissen wir, dass eine Chemoimmuntherapie – also der normale Therapiestandard – nicht wirksam ist. Für diese Patienten sind seit einiger Zeit Ibrutinib oder auch Idelalisib kombiniert mit Rituximab verfügbar. Diese Medikamente sind aber bei manchen Patientengruppen schlecht einsetzbar oder haben Nebenwirkungen. Dazu gehören beispielsweise Blutungsereignisse, Vorhofflimmern oder Diarrhö. Gerade für diese Patienten ist es gut, wenn wir Therapiealternativen zur Verfügung haben. Hier kommt Venetoclax sehr gelegen.

Bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation kommt es relativ häufig zu einem Therapieversagen beispielsweise von Ibrutinib, sodass danach weitere Optionen erforderlich sind. Hier ist Venetoclax nach Ibrutinib sehr wertvoll.

Die zweite Gruppe von Patienten, für die die Zulassung erfolgt ist, besteht aus Patienten, bei denen eine Chemotherapie versagt hat, dann Ibrutinib oder Idelalisib eingesetzt wurde, und auch hier kein zufriedenstellender Therapieerfolg mehr erreicht werden konnte. Das waren letztlich Patienten, für die es bislang gar keine sinnvolle Therapieoption gab, sodass Venetoclax hier von besonderer Bedeutung ist.

Zusammengenommen:

- Sowohl in der Primärtherapie bei 17p-Deletion/TP53-Mutation für ausgewählte Patienten, bei denen Ibrutinib oder Idelalisib nicht infrage kommen,
- in der Zweitlinientherapie nach Ibrutinib- oder Idelalisib-Versagen bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, oder

- in der dritten Therapielinie bei Patienten auch ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation nach Chemoimmuntherapie- und BCR-Inhibitor-Versagen
- bietet Venetoclax eine extrem sinnvolle Erweiterung des therapeutischen Spektrums.

**AMT: Was ist das Besondere an Venetoclax?**

**SSt:** Das Besondere an Venetoclax ist, dass wir hier eine vollkommen neuartige Klasse von Medikament vor uns haben: ein Medikament, das gezielt einen biologischen Mechanismus – die Expression von BCL2, einem prominenten antiapoptotischen Molekül in den Krebszellen – angreift. Es handelt sich um einen völlig neuen biologischen Ansatz (ein sogenanntes First-in-Class-Medikament), das ein Therapieprinzip aufgreift, das bisher noch nicht bestand. Das illustriert auch, warum das Medikament so wichtig ist: weil wir damit ein neues Therapieprinzip haben, wenn Patienten auf das Prinzip der Chemotherapie nicht ansprechen und andere gezielte Therapien wie BCR-Signalweg-Inhibitoren auch nicht mehr wirken. Dann kann man eine andere „Achillesferse“ der Krebszelle ins Visier nehmen und damit – wie man an den Studiendaten sieht – auch große Erfolge bei guter Verträglichkeit erzielen.

**AMT: In den beiden zulassungsrelevanten Studien waren die Ansprechraten der Patienten mit 79 % beziehungsweise 64 % recht hoch. Allerdings handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Studien mit relativ wenigen Patienten – was sicher auf das kleine Patientenkollektiv in dieser Situation zurückzuführen ist. Wie bewerten Sie das Design der zulassungsrelevanten Studien? Wie aussagekräftig können solche kleinen Studien sein?**

**SSt:** In der Tat: Die Zulassungsstudien haben in extrem schwierig zu behandelnden Patientenkollektiven sehr gute Wirksamkeitsdaten und auch sehr gute Verträglichkeit gezeigt. Es waren beides einarmige Phase-II-Studien, die zur

**Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer**, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail: stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de

[Foto: privat]

Zulassung geführt haben – mit relativ überschaubaren Patientenzahlen. Dass diese Daten dennoch zur Zulassung der Substanz durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA und die EMA geführt haben, zeigt, wie groß der Druck war, für diese Patienten neue Behandlungen zu finden. Die Zulassung basierend auf einer Phase-II-Studie ist vertretbar, weil wir für diese Patienten gar keine Standardtherapie zur Verfügung gehabt hätten, um ein Phase-III-Design zu ermöglichen. Für die Patienten in den Studien war es letztlich die einzig sinnvolle Therapieoption, sodass die überzeugenden Wirksamkeitsdaten im historischen Vergleich aus diesen Phase-II-Studien sogar zur Zulassung geführt haben. Darüber hinaus sind jetzt auch Phase-III-Studien aktiv, sogar in der Primärtherapie für alle Patienten mit CLL, aber auch bei anderen Tumorentitäten.

**AMT: Die Zulassung wurde unter der Auflage erteilt, dass weitere Daten aus dem laufenden Studienprogramm vorgelegt werden. Wann ist mit Ergebnissen aus den Phase-III-Studien zu rechnen?**

**SSt:** Es laufen bei der CLL verschiedene Phase-III-Studienprogramme, unter anderem die CLL14-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe. Sie vergleicht bei älteren, komorbiden Patienten mit CLL in der Primärtherapie den bisherigen Standard Obinutuzumab plus Chlorambucil gegen Obinutuzumab plus Venetoclax. Die Sicherheitsdaten aus der „Safety-Run-in“ dieser Studie sind in Abstract-Form bei Kongressen vorgestellt worden. Bis der primäre Endpunkt der Studie ausgewertet und publizierbar sein wird, werden wir wahrscheinlich noch zwei Jahre warten müssen. Aber die bislang vorliegenden Sicherheitsdaten aus der „Safety-Run-in“ zeigen schon, dass es eine sehr gut machbare Therapie ist, die auch zu exzellenter Wirksamkeit führt.

**AMT: Es gab am Anfang der Studien einige wenige Fälle des Tumorlysesyndroms (TLS), dem man durch die langsame Aufdosierung und sorgfältige Überwachung der Patienten entgegenwirken will. Wie sieht diese Überwachung im Alltag aus? Wie ist außerdem die Sicherheit zu beurteilen? Kann man das Nutzen-Risiko-Profil zum jetzigen Zeitpunkt schon ausreichend bewerten?**

**SSt:** Die wichtigste mögliche Nebenwirkung, auf die wir achten müssen, ist in der Tat der großen Wirksamkeit des Medikaments geschuldet: Das ist das Tumorlysesyndrom, verursacht durch einen zu raschen, sehr abrupten Zerfall der Tumorzellen, den wir durch diese extrem gute Wirksamkeit erzielen. Um den Therapiestart, bei dem dieses Thema besonders relevant ist, sicher zu machen, ist ein spezielles Programm implementiert worden: mit Prophylaxe mittels Hydrierung, Allopurinol, teilweise durch Rasburicase-Gabe und mithilfe einer Überwachung der Laborwerte. Mit diesen Maßnahmen ist der Therapiestart in allen

damit durchgeführten Studien sicher machbar gewesen. Aufgrund der bislang vorliegenden Daten aus klinischen Studien ist in der derzeitigen Anwendung das Nutzen-Risiko-Profil klar positiv.

**AMT: Sie sind selbst Prüfarzt im klinischen Studienprogramm von Venetoclax. Wie ist Ihre persönliche Erfahrung mit Venetoclax?**

**SSt:** Meine persönliche Erfahrung reflektiert die Daten aus den Studien sehr gut. Die Patienten, die wir in den zulassungsrelevanten Studien mit der Substanz behandelt hatten, waren Patienten, für die es letztlich keine sinnvolle Therapieoption mehr gab und die mit diesem Medikament einen dramatischen Benefit hatten. Der Therapiestart, beziehungsweise die TLS-Überwachung, ist letztlich das Einzige, das im klinischen Alltag für die Patienten einen gewissen Aufwand darstellt – und natürlich auch für die Prüfarzte beziehungsweise Behandler. Wenn man über diese frühe Phase der Behandlung hinaus ist, ist die Therapie extrem gut anwendbar, quasi ohne Nebenwirkungen und regelmäßige oder aufwendige Überwachungsmaßnahmen.

**AMT: Wie beurteilen Sie zusammenfassend den klinischen Stellenwert von Venetoclax bei CLL?**

**SSt:** Aus wissenschaftlicher Sicht ist es extrem eindrucksvoll, dass hier ein vollkommen neuartiges Therapieprinzip wirklich den Praxistest in den Studien bestanden hat, was zur erstmaligen Zulassung eines derartigen Medikaments geführt hat. Dieser neue Therapieansatz ist ein wichtiger Baustein in unserem therapeutischen Spektrum bei der CLL – neben der Chemoimmuntherapie, neben den BCR-Signalweg-Inhibitoren. Bei der CLL sind jetzt schon Studien bezüglich der Rekrutierung abgeschlossen, die den Weg in die Primärtherapie für die Substanz suchen. Darüber hinaus sind Studien mit Venetoclax bei verschiedenen anderen Entitäten, beispielsweise Lymphomen, aber z. B. auch beim Mammakarzinom, in der Entwicklung, um die Substanz in Zukunft eventuell auch bei anderen Tumorentitäten noch wesentlich breiter anwenden zu können.

**AMT: Wir danken Ihnen für das Gespräch.**

**SSt:** Ich danke Ihnen.

#### Interessenkonflikterklärung

SSt gibt an, Honorare für Beratung, Teilnahme an einem Expertenbeirat, Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel, Forschungsbeihilfe oder sonstige Unterstützung (z.B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung) von AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Genentech, Genzyme, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, Mundipharma, Novartis, Pharmacyclics, Hoffmann La-Roche und Sanofi erhalten zu haben.

# Klinische Studie

## Multiple Sklerose (MS)

### Ocrelizumab verhindert Fortschreiten der neurologischen Behinderung bei MS

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

**Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab verlangsamt als erste Substanz das Fortschreiten der körperlichen Behinderung bei Menschen mit primär-progredienter multipler Sklerose (PPMS) in einer Phase-III-Studie (ORATORIO). Zudem schneidet er auch in zwei weiteren Phase-III-Studien bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RMS) signifikant besser ab als eine hochdosierte Therapie mit Interferon beta-1a (OPERA I und II). Diese Studien sind die Grundlage für eine noch in diesem Jahr angestrebte Zulassung der Substanz in Europa.**

**B**ei der Entstehung typischer MS-Entzündungen im zentralen Nervensystem spielen neben den T-Lymphozyten auch B-Lymphozyten eine zentrale Rolle. Ocrelizumab – eine

Variante des Rheuma- und Krebsmedikaments Rituximab – ist selektiv gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichtet. Es bindet an die CD20-Rezeptoren der Zellmembran und führt

zur vollständigen Depletion der B-Lymphozyten. Bisher ist zur Therapie der chronisch progredienten MS nur Mitoxantron zugelassen.

#### ORATORIO bei PPMS

In die randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie ORATORIO (Tab. 1) wurden 732 Patienten mit primär progredienter MS eingeschlossen. Sie erhielten entweder 600 mg Ocrelizumab i. v. (n = 488) oder Placebo alle 24 Wochen (n = 244). Die Therapie erfolgte über 120 Wochen und bis ein vordefinierter Anstieg in der EDSS (Expanded disability status scale) gemessen wurde, welche MS-bedingte Behinderungen systematisch erfasst. Jeder Patient bekam vor der Infusion Methylprednisolon (i. v. 100 mg). *Primärer Endpunkt* der Studie war der Prozentsatz Patienten mit nach zwölf Wochen bestätigter *Krankheitsprogression*.

Tab. 1. Studiendesign von ORATORIO [nach 2]

Erkrankung	Primär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Placebo
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	732
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i. v. (n = 488)</li> <li>■ Placebo (n = 244)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 12 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prozentualer Anteil der Patienten mit anhaltender (nach 24 Wochen bestätigter) Behinderungsprogression</li> <li>■ Veränderung im 25-Meter-Gehtest</li> <li>■ Veränderung des Volumens der Hirnläsionen im T2-gewichteten MRT</li> <li>■ Veränderung des Hirnvolumens</li> <li>■ Veränderung im SF-36</li> <li>■ Sicherheitsprofil und Nebenwirkungen von Ocrelizumab</li> </ul>
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Studienregisternummer	NCT 01194570 (ClinicalTrials.gov)

MRT: Magnetresonanztomographie; SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

#### Ocrelizumab verlangsamt Fortschreiten der PPMS

In der Ocrelizumab-Gruppe verzeichneten die Forscher bei 32,9 % der Patienten eine anhaltende Krankheitsprogression; in der Placebo-Gruppe bei 39,3 %. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 24 % durch den Anti-CD20-Antikörper (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,59–0,98; p = 0,03). Eine nach 24 Wochen bestätigte Krankheitsprogression betraf unter Ocrelizumab nur 29,6 % der Patienten gegenüber 35,7 % unter Placebo (HR 0,75; 95%-KI 0,58–0,98; p = 0,04). Im 25-Meter-Gehtest verschlechterten sich unter Ocrelizumab ebenfalls weniger Patienten nach 120 Wochen: 38,9 % versus 55,1 % (p = 0,04).

Tab. 2. Studiendesign der identischen Studien OPERA I und OPERA II [nach 1]

Erkrankung	Remittierende schubförmige multiple Sklerose
Studienziel	Vergleich von Ocrelizumab gegenüber Interferon beta-1a
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, international
Eingeschlossene Patienten	1656 (OPERA I: 821 Patienten, OPERA II: 835 Patienten)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen i. v. (n = 410 bzw. n = 417)</li> <li>■ Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich s. c. (n = 411 bzw. n = 418)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Jährliche Rezidivquote nach 96 Wochen
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fortschreiten der körperlichen Behinderung nach EDSS</li> <li>■ Zahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT</li> <li>■ Zahl der neu aufgetretenen und vergrößerten hyperintensiven bzw. hypointensen Läsionen im MRT</li> <li>■ Veränderung im Multiple Sclerosis Functional Composite Score</li> <li>■ Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens</li> <li>■ Veränderung im SF-36</li> <li>■ Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Immunogenität von Ocrelizumab</li> <li>■ Sicherheitsprofil von Ocrelizumab</li> </ul>
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Studienregisternummer	NCT 01247324 (ClinicalTrials.gov)

EDSS: expanded disability status scale; MRT: Magnetresonanztomographie; SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

Das Hirnvolumen verringerte sich unter Ocrelizumab um 0,90 % gegenüber 1,09 % unter Placebo (p = 0,02). Gering waren hingegen die Unterschiede in der Lebensqualität, die mittels SF-36-Fragebogen (Short Form 36) erfasst wurden.

### OPERA I und II bei RMS

In die zwei identischen Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II (Tab. 2) wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert Ocrelizumab 600 mg i. v. alle 24 Wochen (n = 410 bzw. 417) oder Interferon beta-1a s. c. in einer Dosierung von 44 µg dreimal wöchentlich für 96 Wochen (n = 411 bzw. n = 418). Alle Patienten bekamen zudem ein entsprechendes Placebo i. v. oder s. c. und vor jeder Infusion

Methylprednisolon (100 mg i. v.). Der primäre Endpunkt der beiden Studien war die jährliche Schubrate.

### Weniger Schübe unter Ocrelizumab

Die jährliche Schubrate war unter Ocrelizumab relativ um 46 bzw. 47 % reduziert. Sie lag in jeder der beiden Studien bei 0,16 unter Ocrelizumab gegenüber 0,29 unter Interferon beta-1a (p < 0,001).

Auch der Anteil der Patienten mit anhaltender, nach zwölf Wochen bestätigter Behinderung war in der Ocrelizumab-Gruppe signifikant niedriger (9,1 % vs. 13,6%; HR 0,60; 95%-KI 0,45–0,81; p < 0,001). Diese Zahlen bestätigten sich nach 24 Wochen: 6,9 % gegenüber 10,5 % (HR 0,60; 95%-KI 0,43–0,84; p < 0,003).

Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in der mittleren Zahl der Gadolinium-aufnehmenden, T1-gewichteten Läsionen im MRT: 0,02 unter Ocrelizumab gegenüber 0,29 bzw. 0,42 unter Interferon beta-1a, was einer relativen Risikoreduktion um 94 % bzw. 95 % entspricht (p < 0,001).

### Gute Verträglichkeit von Ocrelizumab

Insgesamt wurde der vollständig humanisierte Antikörper Ocrelizumab in allen drei Studien gut vertragen. Allerdings wurden in der ORATORIO-Studie in einigen wenigen Fällen Tumore beschrieben. Diese traten mit 2,3 % häufiger im Ocrelizumab-Arm auf als unter Placebo mit 0,8 %. Weiterhin wurden vermehrt infusionsbedingte Reaktionen, obere Atemwegsinfektionen und Herpes-simplex-Infektionen unter Ocrelizumab beobachtet. Sorgfältige Beobachtungen in Bezug auf Langzeitnebenwirkungen nach Zulassung des Medikaments sind laut Studienautoren notwendig.

### Fazit

Ocrelizumab ist das zweite Medikament, das in randomisierten klinischen Phase-III-Studien sowohl bei der RMS als auch bei der PPMS wirksam ist. ORATORIO sowie OPERA I und II bilden die Grundlage für die Zulassung der Substanz, die noch in diesem Jahr durch die Europäische Zulassungsbehörde erwartet wird.

### Quellen

1. Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221–34.
2. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209–20.

## Chefarzt: Traumjob oder Albtraum?

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Nach wie vor ist das Ansehen von Ärzten und insbesondere auch von Chefarzten in der Bevölkerung groß. Noch Ende der 90er-Jahre herrschte kein Bewerbermangel. Seit einigen Jahren hat sich die Situation jedoch geändert. Die Besetzung von Chefarztpositionen bereitet den Krankenhausträgern zunehmend Probleme. Ein Grund sind die stetig wachsenden Anforderungen an zukünftige Chefarzte. Ist die Position des Chefarztes unter diesen Bedingungen überhaupt noch erstrebenswert?

Dieser und anderen Fragen geht das Buch „Traumjob oder Albtraum? – Chefarzt w/m“ nach. Prof. Dr. Ulrich Deichert, früherer Chefarzt der Frauenklinik in Cuxhaven, hat gemeinsam mit zwei Kollegen ein 640 Seiten starkes Buch herausgegeben, für das er weitere 40 namhafte Autoren gewinnen konnte. Langjährig berufserfahrene Chefarzte schreiben über ihre Erfahrungen zu medizinischen, rechtlichen und ökonomischen Themen. Weitere Autoren kommen aus den Bereichen Ethik, Recht, Coaching und Verwaltung und ermöglichen eine multiperspektivische Sicht auf die Chefarztposition mit ihren unterschiedlichen Anforderungen. Dabei ist das Buch nicht nur für angehende Chefarzte interessant und lesenswert, sondern ebenso für langjährige

Stelleninhaber, die ihren Werdegang reflektieren wollen. Es werden vielfältige Lösungsansätze zur Umorientierung und Neubesinnung auf ärztliche Professionalität vorgeschlagen.

Das Buch ist in sechs große Kapitel mit jeweils einer Vielzahl von Unterkapiteln gegliedert, die die Position des Chefarztes aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchten:

- I Die Sicht auf die Chefarzte
- II Aus Sicht der Chefarzte
- III Aus Sicht von Verwaltung und Geschäftsführung
- IV Aus Sicht von Ethik und Moral
- V Aus Sicht der Berater
- VI Die Sicht auf die Zukunft

Sämtliche Probleme, die den zukünftigen Chefarzt erwarten, werden ausführlich beleuchtet wie beispielsweise die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen eines Krankenhauses und deren Auswirkung auf den Chefarztberuf, die Zusammenarbeit mit der Verwaltung, die Probleme bezüglich des Fachkräftemangels, die zunehmende Privatisierung von Kliniken sowie die fortschreitende Digitalisierung des Gesundheitssystems, um nur einige wenige zu nennen. Daneben werden viele praktische Hinweise gegeben: Zum Chefarztvertrag und weiteren juristischen Fragestellungen, zum DRG-System, zu verschiedenen Qualitätssicherungs-



### Traumjob oder Albtraum? Chefarzt m/w

Ein Rat- und Perspektivgeber

Von Ulrich Deichert, Wolfgang Höppner, Joachim Steller (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2016. 640 Seiten, 76 Farbtabelle. Gebunden 49,99 Euro. ISBN 978-3-662-49778-4. E-Book 39,99 Euro. ISBN 978-3-662-49779-1.

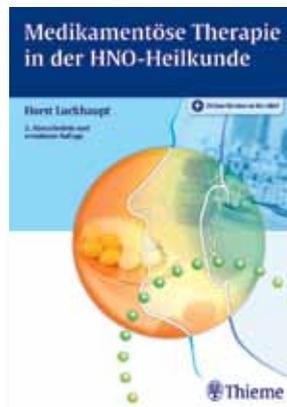
maßnahmen, zu unterschiedlichen Führungsmodellen und vielem mehr. Natürlich hält auch dieses Buch keine Patentrezepte bereit. Doch ist es ein wertvoller Ratgeber im Spannungsfeld zwischen Patienteninteresse, Ökonomie und Renditeerwartung, Sozialgesetzgebung, ärztlicher Ethik und moralischer Würde.

## Arzneimiteleinsetz im HNO-Bereich

Kirstin Heinrich, Leutenbach

**P**atienten mit Beschwerden im HNO-Bereich kontaktieren häufig ihren Hausarzt oder im Rahmen der Selbstmedikation einen Apotheker. Das Übersichtswerk „Medikamentöse Therapie in der HNO-Heilkunde“ richtet sich zwar vorwiegend an Ärzte, ist aber durchaus auch für Apotheker sehr interessant. Auf gut 110 Seiten wird die medikamentöse Therapie von Erkrankungen des HNO-Bereichs im engeren und weiteren Sinne übersichtlich dargestellt. Die Kapitel 1–7 enthalten ausführlich die Therapieoptionen bei Erkrankungen des Hals-Nasen-Rachenraumes vom Ohr über die Mundhöhle bis zur Speiseröhre. Das anschließende Kapitel behandelt andere Erkrankungen mit Auswirkungen im HNO-Bereich wie Migräne, Tumoren, aber auch die perioperative Antibiotikaprophylaxe. Die Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen im folgenden Abschnitt ist auf die wichtigsten Punkte beschränkt, ohne jedoch einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Als letztes Themengebiet werden besondere therapeutische Maßnahmen in der Schwangerschaft, zur Infektionsprävention sowie Zytostatikatherapien bei Kopf-Hals-Tumoren vorgestellt. Zusätzlich findet sich im Buch als 11. Kapitel eine alphabetische Wirk-

stoffauflistung mit zugeordneten Fertigarzneimittelbezeichnungen. Leider fehlt hier der Hinweis darauf, dass die angegebenen Namen nur ein Beispiel für verfügbare Fertigarzneimittel sind und keineswegs Aussagen zur generischen Verfügbarkeit darstellen. Insgesamt wirkt das Buch sehr übersichtlich und es lassen sich die Therapieoptionen diagnosebezogen schnell finden. Insofern ist es bei einer bekannten Diagnose ein gutes Hilfsmittel, eine adäquate medikamentöse Therapie auszuwählen. Bevorzugte Rezepturvorschläge und Arzneimittel sind als Box dargestellt und so auf jeder Seite leicht erkennbar. Zusätzliche Hinweise zur Therapie sind im Text enthalten, wobei wichtige Punkte ebenfalls graphisch kenntlich gemacht sind. Zusätzlich wird in manchen Bereichen auch auf Leitlinien zur Therapie hingewiesen. Der Autor beschränkt sich bei der Auflistung der medikamentösen Therapien auf die notwendigen Informationen. Eine Beschreibung des Krankheitsbildes fehlt hier soweit sie nicht die Arzneimitteltherapie beeinflusst. Als Übersichtswerk zum Medikamenteneinsatz in der HNO-Heilkunde ist das Buch gut geeignet. Es enthält neben Hinweisen auf Fertigarzneimittel auch eine Anzahl Rezepturvorschläge. Diese ermöglichen es



### Medikamentöse Therapie in der HNO-Heilkunde

Von Horst Luckhaupt. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2016, 112 Seiten. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 69,99 Euro. ISBN 978-3-13-124492-5.

Apothekern und HNO-Ärzten eine Standardisierung der Therapien zum Wohle der Patienten zu erreichen.

# Therapiehinweise

## Rheumatoide Arthritis

### Wirksamkeitsvergleich von Certolizumab Pegol und Adalimumab

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

**Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zeigte Certolizumab Pegol im Vergleich zu Adalimumab eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit. Ein Wechsel auf einen zweiten TNF-Inhibitor, nachdem der erste nicht angesprochen hatte, erwies sich als wirksam und sicher.**

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung, an der verschiedene proinflammatorische Zytokine beteiligt sind. In der Therapie erwiesen sich mehrere biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Substanzen (*bdMARDs*) mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen als Erfolg versprechend. Für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf konventionelle synthetische DMARDs (*sDMARDs*) nicht ausreichend reagieren, wird in neueren Behandlungsrichtlinien eine Kombination aus *bdMARDs* und Methotrexat empfohlen. Derzeit wird die Klasse

der Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren in der klinischen Praxis am häufigsten als biologische Therapie verordnet; allerdings fehlte bislang ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener TNF-Inhibitoren.

#### Studienziel und -design

Ziel der EXXELERATE-Studie war es, Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab Pegol (Cimzia®) mit der von Adalimumab (Humira®) zu vergleichen (Tab. 1). Beide TNF-Inhibitoren wurden in Kombination mit Methotrexat gegeben. Für die multizentrische, randomisierte Par-

#### Glossar

**ACR(American College of Rheumatology)-Response-Kriterien:** bewerten, ob es durch die Therapie zu einer Besserung von vordefinierten Symptomen wie Gelenkschmerz, Gelenkschwellung oder Funktionsbeeinträchtigung kommt

**DAS 28 (Disease Activity Score 28):** von der EULAR (European League against Rheumatism) entwickeltes und validiertes System zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustands und -fortschritts einer rheumatoiden Arthritis

allelgruppenstudie wurden zwischen Dezember 2011 und November 2013 weltweit von 151 klinischen Zentren in Europa, Australien und Nordamerika Patienten ab einem Alter von 18 Jahren rekrutiert, bei denen eine rheumatoide Arthritis diagnostiziert worden war, definiert durch die 2010 ACR/EULAR-Kriterien (Glossar), mit einer Prognose für eine schwere

Tab. 1. Studiendesign von EXXELERATE [nach Smolen JS, et al. 2016]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab Pegol versus Adalimumab
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, parallel, doppelblind bis Woche 12, danach einfach verblindet
Eingeschlossene Patienten	915
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Certolizumab Pegol (400 mg in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von 1 × 200 mg alle zwei Wochen) plus Methotrexat (n = 457)</li> <li>■ Adalimumab (1 × 40 mg alle zwei Wochen) plus Methotrexat (n = 458)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	ACR20 in Woche 12, LDA in Woche 104
Sponsor	UCB Pharma
Studienregisternummer	NCT01500278 (ClinicalTrials.gov)

ACR20: 20%ige Verbesserung entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology; LDA: niedrige Krankheitsaktivität

Krankheitsprogression. 915 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert im Verhältnis 1 : 1 in folgende Studienarme aufgeteilt:

- Certolizumab Pegol (400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von einmal 200 mg alle zwei Wochen) plus Methotrexat (457 Probanden)
- Adalimumab (einmal 40 mg alle zwei Wochen) plus Methotrexat (458 Probanden)

Bis in Woche 12 wurde die Studie doppelblind durchgeführt. In Woche 12 wurden nach der Evaluation der Wirksamkeit die Patienten als Responder oder Nonresponder klassifiziert. Dabei wurde als Responder eingestuft, wer eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA) entsprechend einer DAS28-ESR-Rate (Disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate, **Glossar**) von  $\leq 3,2$  oder eine DAS28-ESR-Reduktion von  $\geq 1,2$  gegenüber dem Ausgangswert erzielt hatte. Nonresponder auf den ersten TNF-Inhibitor, dem sie randomisiert zugeteilt worden waren, wurden ohne Auswaschperiode auf den jeweilig anderen TNF-Inhibitor umgestellt. Patienten, die auf ihre initiale Therapie ansprachen, führten diese bis zum Studienende in Woche 104 fort. Von Woche 12 bis Woche 104 wurde die Studie einfach verblindet durchgeführt.

Die primären Studienendpunkte bewerteten die Kurzzeit- (Woche 12) und Langzeit- (Woche 104) Überlegenheit von Certolizumab Pegol plus Methotrexat versus Adalimumab plus Methotrexat. Sie waren definiert als der Anteil der Patienten, der in Woche 12 eine 20%ige Verbesserung entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20) und eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA) in Woche 104 erreicht hatte. Dabei wurden Nonresponder in Woche 12 als LDA-Nonresponder betrachtet.

## Studienergebnis

In *Woche 12* konnte *kein statistisch signifikanter Unterschied* zwischen den beiden Studienarmen in der ACR-Antwort festgestellt werden. Sie wurde von 314 von 454 Probanden (69 %) aus der Certolizumab-Pegol-Gruppe sowie von 324 von 454 Patienten (71 %) aus der Adalimumab-Gruppe erreicht (Odds-Ratio [OR] 0,90; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67–1,20;  $p=0,467$ ).

Auch die *Ansprechrate nach 104 Wochen* fiel in beiden Studienarmen ähnlich aus. Eine niedrige Krankheitsaktivität entsprechend der DAS28-ESR erzielten 161 von 454 Patienten (35 %) unter Certolizumab Pegol gegenüber 152 von 454 Probanden (33 %) unter Adalimumab (OR 1,09; 95%-KI 0,82–1,45;  $p=0,532$ ).

In Woche 12 wurden 65 Nonresponder unter Certolizumab Pegol auf Adalimumab umgestellt und 57 Nonresponder unter Adalimumab auf Certolizumab Pegol. 40 (62 %) der 65 Patienten, die auf Adalimumab umgewechselt waren sowie 33 (58 %) der 57 auf Certolizumab umgestellten Probanden erreichten 12 Wochen später eine niedrige Krankheitsaktivität oder eine DAS28-ESR-Reduktion von 1,2 oder größer.

Auch in Bezug auf die *Sicherheit* unterschieden sich die beiden TNF-Inhibitoren nicht wesentlich. 389 (75 %) von 516 Patienten, die mit Certolizumab Pegol und Methotrexat behandelt wurden, klagten unter therapiebedingten Nebenwirkungen im Vergleich zu 386 (74 %) von 523 Patienten unter Adalimumab plus Methotrexat. In jedem Studienarm traten drei Todesfälle (1 %) auf. Schwere Infektionen innerhalb einer Zeitspanne von 70 Tagen nach der Therapieumstellung wurden nicht beobachtet.

## Fazit der Studienautoren

Mit EXXELERATE liegt erstmals eine prospektive, einfach verblindete Studie vor, welche die Wirksamkeit und

Sicherheit zweier TNF-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis direkt miteinander vergleicht. Dabei konnte sowohl in den Kurzzeit- als auch den Langzeitendpunkten *keine Überlegenheit* in der Wirksamkeit von Certolizumab Pegol gegenüber Adalimumab, jeweils in Kombination mit Methotrexat, nachgewiesen werden. Auch das Sicherheitsprofil beider TNF-Inhibitoren über einen Zeitraum von zwei Jahren fiel ähnlich aus, einschließlich schwerer und opportunistischer Infektionen.

Die vorliegenden Daten unterstreichen weiterhin den Wert einer *Umstellung auf einen zweiten TNF-Inhibitor*, wenn die initiale Therapie mit einem ersten TNF-Inhibitor nicht die gewünschte Antwort zeigt. Eine schnelle Therapieentscheidung nach 12 Wochen auf der Basis des klinischen Ansprechens verspricht Erfolg sowohl für die klinischen als auch die patientenbezogenen Ergebnisse. In Anbetracht der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab Pegol und Adalimumab könnten künftig die *Therapiekosten* einen wichtigen Ausschlag für die Medikamentenauswahl geben. Die Möglichkeit, bereits nach drei Monaten eine Therapieentscheidung treffen zu können, wie sie in der vorliegenden Studie aufgezeigt wurde, sollte ebenfalls dazu beitragen, die Verschwendung finanzieller Ressourcen an eine ineffektive Behandlung zu minimieren.

## Quelle

Smolen JS, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016;388:2763–74.OT

Kindliche Migräne

## Migräne-Prophylaxe mit Amitriptylin oder Topiramat bei Kindern nicht besser als Placebo

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

**Bisher gibt es keine empfohlene, medikamentöse Therapie, die Migräneattacken bei Kindern nachweislich vorbeugt. Die vorliegende Studie untersucht, ob Amitriptylin oder Topiramat besser wirken als Placebo. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Nebenwirkungen traten in der Medikamentengruppe häufiger auf. Die Studie wurde vorzeitig beendet.**

Die Angaben zur Prävalenz von Migräne bei Kindern und Jugendlichen schwanken von 1 bis 2 % bei Vorschulkindern bis über 10 % bei Jugendlichen ab 14 Jahren. Mit zunehmendem Alter sind Mädchen häufiger betroffen. Bei etwa der Hälfte der Patienten bleibt die Migräne im Erwachsenenalter bestehen. Bisher gibt es keine für Kinder zugelassene, medikamentöse Migräne-Prophylaxe, die im Vergleich zu Placebo nach-

weislich die Symptomatik verbessert. Eine Umfrage unter pädiatrischen Kopfschmerzspezialisten in den Vereinigten Staaten ergab, dass Amitriptylin und Topiramat die beiden häufigsten Präparate sind, die zur medikamentösen Prophylaxe bei kindlicher Migräne verwendet werden. Die CHAMP-Studie (Childhood and adolescent migraine prevention), die vom National Institute of Health in den USA finanziert wurde, untersucht,

ob diese beiden Medikamente einen besseren Effekt haben als Placebo. Die Eckdaten der CHAMP-Studie finden sich in Tabelle 1.

### Ergebnisse

Um verlässliche Daten zu erhalten, waren 675 Studienteilnehmer geplant. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da der Unterschied des Behandlungseffekts im Vergleich zur Placebo-Gruppe weniger als 20 Prozentpunkte betrug.

Die Daten von 328 Studienteilnehmern wurden analysiert: eine relative Reduktion der Anzahl an Kopfschmerztagen um 50 % oder mehr erreichten in der Amitriptylin-Gruppe 52 % der Patienten, in der Topiramat-Gruppe 55 %, und in der Placebo-Gruppe 61 %. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich folgender sekundärer Endpunkte: absolute Anzahl an Kopfschmerztagen, Behinderungen durch die Kopfschmerzen und Anzahl der Patienten, die den 24-wöchigen Behandlungszeitraum beendete.

In den Behandlungsgruppen traten jedoch mehr Nebenwirkungen auf als in der Placebo-Gruppe.

Patienten, die Amitriptylin erhielten, klagten häufiger über Müdigkeit (30 % vs. 14 %) und einen trockenen Mund (25 % vs. 12 %).

Mit Topiramat hatten die Patienten häufiger Parästhesien (31 % vs. 8 %) und Gewichtsverlust (8 % vs. 0 %).

Als schwere Nebenwirkung werteten die Autoren in der Amitriptylin-Gruppe drei Fälle mit Stimmungsschwankungen, in der Topiramat-Gruppe einen Fall mit einem Suizidversuch.

### Diskussion

Für keines der beiden getesteten Medikamente war über einen Behandlungszeitraum von 24 Wo-

**Tab. 1.** Studiendesign von CHAMP (Childhood and adolescent migraine prevention) [nach Powers SW et al.]

Erkrankung	Kindliche Migräne
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amitriptylin oder Topiramat zur Prophylaxe der kindlichen Migräne im Vergleich zu Placebo
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	328, Alter 8–17 Jahre, Kopfschmerzen an 4 oder mehr von 28 Tagen, mit einem Behinderungsgrad von 11–139 (Pediatric migraine disability assessment scale)
Intervention	2-mal tägl. 1 Kapsel oral über 24 Wochen <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amitriptylin (n = 132), 1 mg/kg KG/Tag</li> <li>■ Topiramat (n = 130), 2 mg/kg KG/Tag</li> <li>■ Placebo (n = 66)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Reduktion der Anzahl der Kopfschmerztag um 50 % oder mehr im Vergleich zu einem 28-tägigen Beobachtungszeitraum vor Beginn der Behandlung
Sekundäre Endpunkte	Anzahl der Kopfschmerztag, Behinderungen durch Kopfschmerzen, Anzahl der Patienten, die die Studie beendete, schwere Nebenwirkungen
Sponsor	National Institutes of Health
Studienregisternummer	NCT 01581281 (ClinicalTrials.gov)

chen eine Wirksamkeit gegenüber Placebo nachweisbar. Der starke Placebo-Effekt, der auch schon in anderen Studien in ähnlichem Ausmaß festgestellt wurde, könnte verantwortlich dafür gewesen sein. In der Medikamentengruppe traten mehr Nebenwirkungen auf. Eine eindeutige Empfehlung, mit welchen Medikamenten Migräneattacken im Kindesalter vorgebeugt werden kann, gibt es weiterhin nicht.

Im begleitenden Editorial wird geraten, sich Zeit zu nehmen und empathisch auf Patienten und Familie einzugehen: Das allein könne die Symptome bereits bessern [1].

### Fazit

Wegen des ungünstigen Risiko-Nutzen-Profiles sollte die vorbeugende Behandlung der kindlichen Migräne mit Amitriptylin oder Topiramate überdacht werden.

### Quelle

Powers SW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115–24.

### Literatur

1. Jackson JL. Pediatric migraine headache – still searching for effective treatments. *N Engl J Med* 2017;376:169–70.

## Alzheimer-Erkrankung



# Methylenblau-Derivat zur Aggregationshemmung von Tau bei Morbus Alzheimer nicht wirksam

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Leuco-methylthioninium-bis(hydromethansulfonat) (LMTM), ein Derivat von Methylenblau, das im Tiermodell der Alzheimer-Erkrankung die Aggregation von Tauprotein hemmt, ist bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Erkrankung bei Menschen nicht wirksam.**

**B**ei der Alzheimer-Erkrankung gibt es zwei pathologische Ablagerungen im Gehirn, die typischen Amyloid-Plaques und Tau-Aggregate. Die meisten bisher untersuchten Therapien konzentrieren sich darauf, die Bildung von Amyloid-Aggregaten zu verhindern oder Amyloid abzubauen. Methylthioniniumchlorid, auch bekannt als Methylenblau, zeigt in Tierexperimenten an Alzheimer-Modellen eine hemmende Wirkung auf die Tau-Aggregation. Die Substanz selbst kann allerdings nicht hoch genug dosiert werden, um beim Menschen untersucht zu werden. Um höhere Dosierungen beim Menschen zu ermöglichen, wurde daher das Molekül modifiziert (LMTM).

Bei der vorgestellten Studie handelte es sich um eine 15-monatige randomisierte kontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie, in die Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz jünger als 90 Jahre eingeschlossen wurden (Tab. 1). Begleitmedikation wie Cholinesterasehemmer durfte weiter eingenommen werden. Die Teilnehmer erhielten entweder 2-mal 75 mg LMTM, 2-mal 125 mg LMTM oder eine Placebo-Dosis von 4 mg. Die Placebo-Dosis ermöglichte durch die Anfärbung des Urins, die Verblindung zu erhalten. Der primäre Outcome-Parameter war das Fortschreiten der Alzheimer-Symptomatik, gemessen mit der Alzheimer's Disease Assessment



### Es stand in der AMT

Alzheimer-Krankheit – Neue Ansätze in der medikamentösen Therapie  
*Arzneimitteltherapie* 2017; 35:3–11.



Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) und dem Alzheimer's Disease Co-operative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL). Zwischen Januar 2013 und Juni 2014 wurden 891 Teilnehmer in die Studie aufgenommen. 357 waren in der Kontrollgruppe, 268 erhielten die niedrige und 266 die hohe Dosis von LMTM. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und etwa über 60 % waren weiblich. Die meisten Patienten hatten eine milde Alzheimer-Symptomatik. Der Mittelwert auf der MMSE-Skala (Mini-Mental-State-Examination) betrug 18. Für beide primären Endpunkte ergab sich kein Einfluss der Therapie im Vergleich zu Placebo.

Tab. 1. Methylenblau bei Morbus Alzheimer: Studiendesign [nach Gauthier S, et al. 2016]

Erkrankung	Morbus Alzheimer
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von LMTM bei mildem bis moderatem Morbus Alzheimer
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, kontrolliert, parallel, doppelblind
Studienteilnehmer	891 Patienten mit mildem bis moderatem Morbus Alzheimer jünger 90 Jahre
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LMTM 2-mal tägl. 75 mg (n = 268)</li> <li>■ LMTM 2-mal tägl. 125 mg (n = 266)</li> <li>■ Kontrolle (LMTM 2-mal tägl. 4 mg, n = 357)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Veränderungen der Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) und Alzheimer's Disease Co-operative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL)
Sponsor	TauRx Therapeutics
Studienregister-nummer	NCT01689246 (ClinicalTrials.gov) 2012-002866-11 (European Union Clinical Trials Registry)

LMTM: Leuco-methylthionium-bis(hydromethansulfonat)

### Kommentar

Die hier referierte Studie reiht sich in die Vielzahl von Therapiestudien bei der Alzheimer-Erkrankung ein, die negativ ausgegangen sind. Fatalerweise lassen sich positive Therapieansätze im Tiermodell offenbar nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Die Studie war mit 891 Teilnehmern relativ klein. Trotzdem sind die Ergebnisse robust, es gibt definitiv keine therapeutische Wirkung des Medikaments, das die Tau-Aggregation verhindern soll. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Therapie-Erfolg ist die Tatsache, dass die Krankheit selbst 10 bis 15 Jahre beginnt, bevor die ersten Symptome auftreten. Möglicherweise ist der Zeitpunkt, zu dem die Patienten symptomatisch werden, zu spät, um noch eine therapeutische Wirkung durch Medikamente zu erzielen.

#### Quelle

Gauthier S, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2873-84.

### Schlaganfall-Prävention



## Effektivität und Risiko einer Schlaganfall-Prophylaxe mit Dabigatran oder Rivaroxaban bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenkomentar

**In einer Anwendungsbeobachtung bei über 65-jährigen Patienten mit Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten reduzierte Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran tendenziell die Häufigkeit thromboembolischer Schlaganfälle. Rivaroxaban führte allerdings zu einer signifikant höheren Rate an intrakraniellen Blutungen, schwerwiegenden extrakraniellen Blutungen und schwerwiegenden gastrointestinalen Blutungen.**

**P**atienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach höheres Schlaganfallrisiko als Patienten im Sinusrhythmus. Die beste prophylaktische Therapie ist eine Antikoagulation. Diese erfolgte in der Regel bis vor einigen Jahren mit Vitamin-K-Antagonisten und seit der Zulassung in zunehmendem Maße mit den neuen

nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAK). Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) wurden in zwei großen randomisierten Studien mit Warfarin verglichen. Ein indirekter Vergleich der beiden Substanzen ist nicht möglich, da die Einschlusskriterien in die beiden Studien sehr unterschiedlich

**Tab. 1.** Rivaroxaban versus Dabigatran bei Vorhofflimmern: Studiendesign [nach Graham SJ, et al. 2016]

Erkrankung	Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern
Studienziel	Direkter Vergleich von Dabigatran und Rivaroxaban
Studientyp	Retrospektive Analyse mit Medicare-Versicherten (USA)
Studienteilnehmer	118 891 Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen erstmalig eine Behandlung eingeleitet wurde
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dabigatran 2-mal 150 mg (n = 52 240)</li> <li>■ Rivaroxaban 1-mal 20 mg (n = 66 651)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Thromboembolischer Schlaganfall (ischämischer Insult), intrakranielle Blutung, schwerwiegende extrakranielle Blutung, schwerwiegende gastrointestinale Blutung, Sterblichkeit
Sponsor	Medicare & Medicaid Services, US Food and Drug Administration (FDA)

**Tab. 2.** Rivaroxaban versus Dabigatran bei Vorhofflimmern: Studienergebnisse [nach Graham SJ, et al. 2016]

Endpunkt	Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre		Adjustierte Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
	Rivaroxaban (n = 52 240)	Dabigatran (n = 66 651)		
<b>Primär</b>				
Thromboembolische Schlaganfälle	7,7	9,7	0,81 (0,65–1,01)	0,07
Intrakranielle Blutungen	5,8	3,7	1,65 (1,20–2,26)	0,002
Schwerwiegende extrakranielle Blutungen	39,4	26,6	1,48 (1,32–1,67)	< 0,001
Schwerwiegende gastrointestinale Blutungen	32,5	23,3	1,40 (1,23–1,59)	< 0,001
Tod	24,7	22,2	1,15 (1,00–1,32)	0,051
<b>Sekundär</b>				
Hospitalisierung aufgrund einer extrakraniellen Blutung	54,0	39,2	1,39 (1,25–1,53)	< 0,001
Myokardinfarkt	11,0	12,9	0,88 (0,72–1,06)	0,18

waren. In die ROCKET-AF-Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und deutlich höherem Schlaganfallrisiko eingeschlossen [2] als in die RELY-Studie mit Dabigatran [1]. Ein direkter Vergleich ist nur möglich, wenn die beiden Substanzen in ihrer Wirksamkeit und bezüglich ihrer Nebenwirkungen im klinischen Alltag an identischen Patientenpopulationen verglichen werden. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von amerikanischen Patienten, die im Medicare-System versichert sind (Tab. 1). Im Medicare-System werden die Kosten für Medi-

kamente bei Patienten übernommen, die älter als 65 Jahre sind. Eingeschlossen wurden 118 891 Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen erstmalig eine Behandlung mit Dabigatran 2-mal 150 mg oder Rivaroxaban 1-mal 20 mg eingeleitet wurde. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von November 2011 bis Juni 2014. Das Schlaganfallrisiko bei Einschluss in die Studie wurde über Propensity-Score-Matching adjustiert. Auf diese Weise wurden vergleichbare Populationen gewonnen. Zielkriterien waren die adjustierten Hazard-Ratios für thromboembolischen Schlaganfall

(ischämischer Insult), intrakranielle Blutung, schwerwiegende extrakranielle Blutung, schwerwiegende gastrointestinale Blutung und Sterblichkeit. Es wurden 52 240 Patienten mit Dabigatran und 66 651 mit Rivaroxaban behandelt. Während des Beobachtungszeitraums traten 2537 primäre Ereignisse auf. Die Inzidenzraten für thromboembolische Schlaganfälle pro 1000 Personenjahre betrug 9,7 für Dabigatran und 7,7 für Rivaroxaban (Tab. 2). Dies entsprach einem Hazard-Ratio von 0,81 zugunsten von Rivaroxaban, die allerdings knapp die statistische Signifikanz verpasste. Die Inzidenzraten pro 1000 Personenjahre für intrakranielle Blutungen betragen 5,8 für Rivaroxaban und 3,7 für Dabigatran mit einem adjustierten Hazard-Ratio von 1,65, das signifikant war. Es traten ebenfalls mehr schwerwiegende extrakranielle Blutungen unter Rivaroxaban mit 39,4 versus 26,6 und gastrointestinale Blutungen mit 32,5 versus 23,3 auf, entsprechend einem Hazard-Ratio von 1,48 und 1,40. Die Sterblichkeit war unter Dabigatran reduziert mit 22,2 versus 24,7 unter Rivaroxaban, mit einem Hazard-Ratio von 1,15, das knapp die statistische Signifikanz verfehlte. Bezüglich Myokardinfarkten bestand kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen (Tab. 2). Bei Patienten, die älter als 75 Jahre alt waren oder Patienten mit einem CHADS2-Score von > 2 führte die Behandlung mit Rivaroxaban zu einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit, verglichen mit Dabigatran.

**Kommentar**

Die Medicare-Analyse aus den USA zeichnet sich durch sehr große Patientenzahlen aus, wodurch die Daten eine hohe Glaubwürdigkeit haben. Im Gegensatz zu den randomisierten Studien können hier die beiden Medikamente Dabigatran und Rivaroxaban verglichen werden, da die Patienten gematcht wurden bezüglich ihrer Ri-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sikofaktoren bei Therapiebeginn. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die die hohe Dosis von Dabigatran erhielten (2-mal 150 mg). Die hohe Dosis hat per se ein höheres Blutungsrisiko als die niedrige Dosis (2-mal 110 mg), die in Deutschland bei über 75-jährigen Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet wird. In der Summe übersteigt die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban den möglichen Nutzen im Vergleich zu Dabigatran bei der Verhinderung thromboembolischer Schlaganfälle. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse ist schwierig, da in Deutschland ein hoher Prozentsatz der Patienten mit der niedrigen Dosis von Dabigatran bzw. mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Rivaroxaban behandelt wird.

#### Quelle

Graham DJ, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662–71.

#### Literatur

1. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.

## Hypertonie



## Betablocker in der Erstlinientherapie

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Mit einem Kommentar von Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**In einem Review der Cochrane Library vom Juni 2016 zeigten sich in der Erstlinientherapie keine Vorteile für Betablocker im Vergleich zu anderen Arzneistoffen. Gegenüber Placebo wurde zwar die Anzahl der Schlaganfälle reduziert, nicht jedoch die Mortalität. Insgesamt ist die Datenlage aber nicht ausreichend, um verlässliche Aussagen treffen zu können.**

**B**etablocker zeigen positive Langzeiteffekte auf die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt. Die Auswirkungen bei Hypertonie sind mittlerweile umstritten. Trotzdem werden Betablocker gleichrangig mit anderen Arzneistoffen in den deutschen Leitlinien zur Erstlinientherapie empfohlen [1]. In einem Review der Cochrane Library wurde die aktuelle Datenlage analysiert.

### Hauptsächlich Atenolol

In die Untersuchung wurden randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens einem Jahr Dauer eingeschlossen. Es musste sich um Erstlinientherapien handeln; Endpunkte sollten Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen sein. Die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov sowie das WHO-Studien-Register wurden durchsucht. Die Autoren fanden 13 Studien, die die Kriterien erfüllten. Etwa 75 % der Patienten unter Betablockern nahmen Atenolol.

### Geringere Mortalität unter Calciumkanalblockern

Gegenüber Placebo zeigten sich unter Betablockern weniger Schlaganfälle (Risk-Ratio [RR] 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,96). Im Vergleich mit Cal-

ciumkanalblockern (RR 1,24; 95%-KI 1,11–1,40) und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) (RR 1,30; 95%-KI 1,11–1,53) waren es jedoch mehr unerwünschte Ereignisse.

Patienten mit Betablockern brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse wahrscheinlicher ab als unter RAS-Inhibitoren (RR 1,41; 95%-KI 1,29–1,54).

Die Mortalität unter Betablockern war gegenüber der Therapie mit Calciumkanalblockern höher (RR 1,07; 95%-KI 1,00–1,14). Placebo, Diuretika und RAS-Inhibitoren zeigten im Vergleich mit Betablockern ähnliche Raten.

### Unzureichende Datenlage

Die meisten der eingeschlossenen Studien unterliegen einem hohen Risiko für Verzerrungen. Aus den Ergebnissen kann aufgrund des hohen Atenolol-Anteils nur begrenzt auf einen Klasseneffekt geschlossen werden. Ergebnisse zu vasodilatierenden Betablockern wie Nebivolol fehlen völlig. Insbesondere die Daten zu älteren Patienten sind nicht ausreichend.

Die einzige sichere Aussage ist, dass mehr qualitativ hochwertige Studien zur Erstlinientherapie bei Hypertonie durchgeführt werden sollten.

**Quelle**

Wysong CS, et al. Beta-blockers for hypertension (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;1. Art. No.: CD002003.

**Literatur**

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Hochdruckliga (Hrsg.). Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. 2013. [https://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/2014\\_Pocket-Leitlinien\\_Arterielle\\_Hypertonie.pdf](https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf) (Zugriff am 21.02.2017).

**Kommentar**

Dieses Ergebnis einer Cochrane-Analyse bestätigt erneut die Auffassung, dass Betablocker heute nicht mehr unbedingt zu den Antihypertensiva der ersten Wahl gehören sollten, auch wenn dies in den

offiziellen Leitlinien noch nicht so formuliert ist. Nicht nur im Hinblick auf die Verträglichkeit, sondern auch im Hinblick auf die Verhinderung von Endorganschäden dürften RAS-Blocker wie ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten evtl. in Kombination mit einem Calciumkanalblocker günstiger sein. Eine prognostisch günstige Wirkung der Betablocker ist nur bei Hypertonikern mit einer Herzinsuffizienz oder bei einem Z. n. Myokardinfarkt belegt. Auch wenn als Komorbidität Vorhofflimmern vorliegt, dürfte ein Betablocker zur Frequenzkontrolle sinnvoll sein. Doch wenn es um die Prävention des Vorhofflimmerns bei Hypertonikern geht, ist ein

Angiotensin-II-Rezeptorantagonist nach den Ergebnissen entsprechender Studien effektiver. Dass Betablocker ansonsten bei Hypertonikern die Prognose qua ad vitam nicht verbessern, lässt sich durch die ungünstigen metabolischen Begleitwirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel erklären. Entscheidend für die Prognose bei Hypertonikern ist nämlich nicht nur die numerische Blutdrucksenkung, sondern das gesamte Wirkprofil, genauer gesagt die antiatherogene Potenz der eingesetzten Substanz. Aber auch die unzureichende Compliance als Folge der unerwünschten subjektiv belastenden Nebenwirkungen dürfte sicherlich eine wichtige Rolle spielen.

**Rezension**

**Suchtmedizin kompakt**

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck

In dem Buch „Suchtmedizin kompakt“ von Felix Tretter, das kürzlich in der dritten Auflage erschienen ist, wird ein aktueller Überblick über das gesamte Gebiet der Suchtmedizin gegeben. Es werden in separaten Kapiteln die „Grundlagen“ (hier gefällt besonders das Unterkapitel „Ursachen“) die „Klinik allgemein“ sowie die „Klinik speziell“ (hier werden die Erkrankungen geordnet nach den einzelnen Suchtstoffen erörtert) dargestellt. Ein viertes Großkapitel, der „Anhang“, geht dann noch auf den Drogennotfall ein und gibt eine Medikamentenliste sowie wichtige Adressen im Feld und auch ein „Drogenlexikon“, das sehr hilfreich ist, um rasch unklare Begriffe nachzuschauen. Insgesamt ist dieses Buch leicht lesbar und handelt die einzelnen Punkte präzise und kompetent ab. Es weist den nötigen Tiefgang auf und die

Erläuterungen sowie die detaillierten Darstellungen mittels Tabellen und Abbildungen sind hilfreich; diese Elemente werden auch sehr passend eingesetzt. Allein die nicht durchgängige Berücksichtigung der aktuellen Diagnosemanuale ICD-10 und DSM 5 mag zu bemängeln sei, wenngleich dies den etwas kundigeren Leser naturgemäß kaum stören wird. Dieses Buch bietet sowohl dem Ausbildungsassistenten, dem Facharzt wie auch den Kollegen, die sich auf die Prüfung zur suchtmedizinischen Grundversorgung vorbereiten, eine hervorragende Hilfe, da man kaum andere Werke zur sicheren Vorbereitung konsultieren muss. Aber auch Ärzte anderer Fachrichtungen, insbesondere auch Praktiker, können sich in diesem Buch schnell und kompetent informieren. Dem Buch ist eine breite Resonanz zu wünschen.



**Suchtmedizin kompakt**

Suchtkrankheiten in Klinik und Praxis

Von Felix Tretter (Hrsg.). 3., aktualisierte und erweiterte Auflage 2016. Schattauer-Verlag, Stuttgart 2016. 212 Seiten, 61 Abbildungen, 105 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 44,99 Euro. ISBN 978-3-7945-3162-2. E-Book (PDF-Format) 44,99 Euro. ISBN 978-3-7945-6988-5.

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Gerontopsychiatrie

### Depression im Alter rechtzeitig erkennen und adäquat behandeln

Dr. Claudia Bruhn, Schmölln

**Auch im höheren Lebensalter birgt eine unbehandelte Depression ein hohes Suizidrisiko. Daher sollte die Diagnostik darauf ausgerichtet sein, sie frühzeitig zu erkennen. Welche Antidepressiva sich für das höhere Lebensalter am besten eignen, wurde auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) im November in Berlin diskutiert.**

**D**epressionen treten im höheren Lebensalter häufig auf, doch nicht immer werden sie rechtzeitig erkannt. Stellt sich beispielsweise ein älterer Patient wegen eines entgleiten Blutzuckerspiegels oder eines außergewöhnlich hohen Blutdrucks beim Hausarzt vor, kann eine Depression der Auslöser dafür sein. Auch bei älteren Patienten mit einer starken Gebrechlichkeit (frailty) sollte eine solche Erkrankung in Betracht gezogen werden. Noch zu wenig Beachtung wird Experten zufolge der minoren Depression geschenkt. Die diagnostischen Möglichkeiten (z. B. durch strukturierte Interviews) sind hier begrenzt. Da das Suizidrisiko auch bei dieser Form hoch ist, sollte ebenfalls eine Pharmakotherapie in Erwägung gezogen werden [1].

#### Pharmakotherapie der Altersdepression

Erfahrungen zeigen, dass etwa jeder zweite ältere depressive Patient auf die erste medikamentöse Behandlung anspricht. Die Response-Raten können jedoch auch geringer sein, insbeson-

dere bei bestimmten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Schmerzen oder vaskulären Läsionen im Gehirn sowie bei ängstlichen Patienten. Mit einem Wirkungseintritt kann nach durchschnittlich vier bis sechs Wochen gerechnet werden. Über 80 % remittieren in einem Zeitraum von insgesamt drei Jahren. Wirkstoffe der ersten Wahl sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) Citalopram, Escitalopram und Sertralin, da sie relativ wechselwirkungsarm sind. Vorsicht ist dagegen geboten bei Paroxetin und Fluvoxamin wegen ihres höheren Interaktionspotenzials. Fluoxetin wird im höheren Lebensalter nicht empfohlen.

#### Dosisanpassung bei Rauchern

Empfehlenswert sind außerdem die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin und Venlafaxin retard, da sie auch eine Wirksamkeit gegen chronische Schmerzen besitzen. Wegen des Risikos dosisabhängiger Blutdruckerhöhungen sollte bei beiden Wirkstoffen eine Dosiserhöhung langsam und

unter sorgfältiger Blutdruckkontrolle erfolgen. Bei Rauchern, die Duloxetin einnehmen, muss ab einem Konsum von zehn Zigaretten pro Tag wegen der CYP1A2-Induktion durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe des Tabakrauchs wie Benz[a]pyren eine Dosisanpassung erfolgen. In pharmakokinetischen Analysen zeigten Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine um etwa 50 % reduzierte Plasmakonzentration von Duloxetin.

#### Strategien bei fehlender Response

In diesem Fall schlägt die 2015 aktualisierte S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ [2] folgende Maßnahmen vor:

- Aufdosierung des Antidepressivums
- Umstellung auf eine andere Substanzklasse
- Übergang von der Mono- zur Kombinationstherapie (z. B. SSRI und Mirtazapin)
- Augmentation von Lithium
- Elektrokrampftherapie (EKT)

#### Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Ohne Erhaltungstherapie ist bei 50 % der Patienten innerhalb von vier bis sechs Monaten ein Rückfall zu beobachten. Eine Möglichkeit der Erhaltungstherapie ist die Fortführung der antidepressiven Pharmakotherapie mit unveränderter Dosierung über mindestens neun Monate. Eine Rezidivprophylaxe erfolgt idealerweise durch Fortführung der antidepressiven Pharmakotherapie mit unveränderter oder niedrigst wirksamer Dosierung über mindestens zwei Jahre.

### Fokus auf Nebenwirkungen

Die S3-Leitlinie Unipolare Depression empfiehlt, das Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten noch stärker zu beachten. Zu den unerwünschten Wirkungen (z. B. von Duloxetin und Venlafaxin) mit erhöhtem Risiko bei älteren Patienten gehört die Hyponatriämie. Symptome, die darauf hinweisen, sind jedoch nicht sehr spezifisch. Unwohlsein, Kopfschmerzen, plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustands, Übelkeit, Erbrechen, psychomotorische Verlangsamung, Schläf-

rigkeit bis Somnolenz, Verwirrtheit und Halluzinationen zählen dazu. Es wird empfohlen, die Elektrolyte vor Behandlungsbeginn sowie in den ersten drei bis vier Behandlungswochen wöchentlich zu kontrollieren. Bei stabiler Begleitmedikation genügt danach eine vierteljährliche Kontrolle. Da jedoch im höheren Lebensalter die Begleitmedikation häufig wechselt und beispielsweise ein neu ange-setztes Diuretikum zusätzlich eine Hyponatriämie induzieren kann, ist besondere Aufmerksamkeit gefragt. Gegebenenfalls muss eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum er-

folgen, unter dessen Therapie keine Hyponatriämien bekannt sind (z. B. Agomelatin).

#### Quelle

Prof. Dr. med. Vjera Holthoff-Detto: „Komplexe Behandlungsstrategien der Altersdepression“, State-of-the-Art-Symposium Gerontopsychiatrie, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25. November 2016.

#### Literatur

1. Hegerl U, Schönknecht P. Subdiagnostische Depressionen. *Nervenarzt* 2009;80:532–9.
2. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Langfassung, 2. Auflage. (2015) Version 2, AWMF-Register-Nr. nvl-005.

### Rezension

## Pulmonary Hypertension

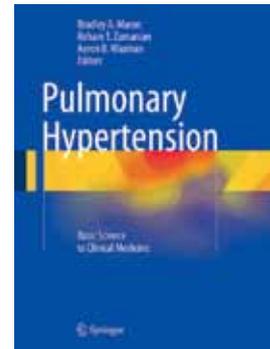
Dr. med. Marcus Bauer, Datteln

**B**ei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich um eine voranschreitende Lungenerkrankung, die durch ein beträchtliches Remodeling der Pulmonalgefäße gekennzeichnet ist. Hieraus resultiert ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand mit weitreichenden kardiopulmonalen Folgen. Basis- und klinische Forschung haben in den letzten zwei bis drei Dekaden zu einem immer besseren Verständnis der Erkrankung geführt. Dies erlaubt heutzutage nicht nur eine Klassifizierung der Erkrankung, sondern entsprechend unterschiedliche therapeutische Ansätze.

In der aktuellen Erstauflage des Buches „Pulmonary Hypertension – Basic Science to Clinical Medicine“ gelingt es Bradley A. Maron, Aaron B. Waxman und Roham T. Zamanian als Editoren, die Expertise von mehr als 60 Koautoren zu der heterogenen Erkrankung in einem einzigartigen Werk unterzubringen.

Das Buch gliedert sich in insgesamt vier Hauptteile (Einleitung; Basismechanismen der Krankheit; Translationale und

klinische Prinzipien pulmonaler Gefäßkrankheiten und rechtsventrikulärer Dysfunktion; Klinische Evaluation und Management des pulmonalen Hochdrucks), in denen wiederum 23 Kapitel untergebracht sind. Die Autoren bedienen sich eingangs einer historischen Betrachtung der Erkrankung. Selbst Inhalte und Ergebnisse verschiedener Symposien und Meetings (Venedig, Dana Point, Nizza ...) werden dem Leser ausführlich vorgestellt. In über 370 spannenden Seiten gelingt es den Autoren, eine Verbindung zwischen Basis-, Klinik- und translationaler Forschung herzustellen. Abschließend fokussiert Robert P. Frantz mögliche Studiendesigns zukünftiger Studien auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie. Zusammenfassend handelt es sich um ein umfassendes Nachschlagewerk vor allem für den spezialisierten Kardiologen und Pulmonologen. Die eigenständigen Kapitel ermöglichen ein unstrukturiertes kurzes Nachlesen einzelner Themengebiete. Insgesamt gibt das Buch einen sehr tiefen Einblick in das Thema „Pulmonale Hypertonie“,



### Pulmonary Hypertension

Basic Science to Clinical Medicine

Von Bradley A. Maron, Roham T. Zamanian, Aaron B. Waxman (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin 2016, 1. Auflage. 371 Seiten, 43 Tabellen. Gebunden. 149,79 €. ISBN 978-3-319-23593-6.

sodass selbst für den Experten kaum Fragen offen bleiben dürften. Der Preis mag zunächst etwas abschrecken. Das Preis-Leistungsverhältnis ist aber, nicht zuletzt aufgrund der umfangreichen Expertise, Aktualität und Ausführlichkeit, angemessen und fair.

## Intensivmedizin konkret – Fragen und Antworten

Dr. med. Marcus Bauer, Datteln

Ofen entscheiden die ersten Sekunden und Minuten eines Notfalls über den weiteren Krankheitsverlauf. Solides Grundwissen und sichere Grundschritte sind daher die Basis für richtiges Handeln. Aber nicht jedes Krankheitsbild ist initial schnell zu erkennen. Zudem treten gelegentlich interdisziplinäre Notfallsituationen auf, die zwar im Rahmen des Studiums gelernt wurden, aber inhaltlich nicht mehr detailliert erinnerbar und abrufbar sind. Genau an diesem Punkt hilft die Erstauflage des Buches „Intensivmedizin konkret“ weiter. Die drei Herausgeber Sven Bercker, Sven Laudi und Udo X. Kaisers, allesamt dem anästhesiologischen Fachgebiet zugehörig, bieten mit 59 weiteren, klinisch erfahrenen Mitarbeitern, auf insgesamt 746 Seiten klare Antworten auf häufige Fragen in der Intensivmedizin.

Inhaltlich ist das Buch zweigeteilt: in einem ersten Grundlagenabschnitt werden Pathophysiologie, Gerätetechniken sowie intensivmedizinische Therapieprinzipien und Techniken ausführlich beleuchtet. Im zweiten Teil fokussieren die Herausgeber intensivmedizinisch, interdisziplinäre relevante Krankheitsbilder. Didaktisch werden Fragen zu

einzelnen Themen gestellt, wie sie in realen Prüfungen (z. B. Staatsexamen, Facharztprüfung) vorkommen. Die angebotenen Antworten entsprechen dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und bieten eine fundierte Hilfestellung im klinischen Krankenhausalltag, insbesondere auf der Intensivstation. Neben Erkrankungen finden auch ethische und rechtliche Aspekte ihre angemessene Berücksichtigung, was in Hinblick auf zunehmende juristische Fragen und Probleme – gerade in der Intensivmedizin – von großer Bedeutung ist.

Mit diesem Buch wird ein medizinisch breites und interdisziplinäres Spektrum angesprochen: büffelnde Studenten und Assistenzärzte bis hin zu erfahrenen Ober- und Chefärzten finden in dem aktuellen Update zur Intensivmedizin spannende und lehrreiche Themen dargestellt. Insgesamt 170 Abbildungen und 176 Tabellen komplettieren das gelungene Werk in übersichtlicher Art und Weise. Das Preis-/Leistungsverhältnis erscheint absolut angemessen.

Zusammenfassend spiegelt der kurze Titel des Buchs den Inhalt wider: Kurz und prägnant werden klar und deutlich gestellte Fragen beantwortet.



### Intensivmedizin konkret

Fragen und Antworten

Von Sven Bercker, Sven Laudi und Udo X. Kaisers (Hrsg.).  
Deutscher Ärzteverlag, Köln 2016.  
776 Seiten, 170 Abbildungen in  
215 Einzeldarstellungen, 176 Tabellen.  
Kartonierte 64,99 Euro.  
ISBN 978-3-7691-1304-4

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Baricitinib** (Olumiant, Lilly) bei mäßig schwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (siehe Notizen Nr. 1/2017)

Zulassungsempfehlung für **Natriumzirkoniumcyclosilicat** (Lokelma, AstraZeneca):

Das Pulver zur Zubereitung einer oralen Suspension soll zur Therapie der Hyperkaliämie bei Erwachsenen eingesetzt werden. Es bindet Kaliumionen im Gastrointestinaltrakt im Austausch gegen Wasserstoff- und Natriumionen und senkt so die Konzentration freier Kaliumionen. Hierdurch sinken die Serum-Kaliumspiegel und die Ausscheidung von Kalium über die Fäzes wird verstärkt.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

Zulassungsempfehlung für **Parathyroidhormon** (Natpar, Shire):

Das als Orphan-Drug designierte, rekombinante Protein ist identisch mit dem körpereigenen Parathormon und soll zur parenteralen Substitutionsbehandlung bei Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zusätzlich eingesetzt werden, wenn durch eine Standardtherapie keine ausreichende Kontrolle erreicht werden kann. Das Parathormon regelt die Calcium- und Phosphathomöostase.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

Zulassungsempfehlung für **Rolapitant** (Varuby, Tesaro UK): Der NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist soll in Kombination zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen, die eine mäßig bis hochemetogene Chemotherapie erhalten, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

Zulassungserweiterung für **Daratumumab**

(Darzalex, Janssen) *empfohlen*: Der CD38-Antikörper soll künftig in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung Erwachsener mit multiplem

Myelom eingesetzt werden können, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Bisher war Daratumumab als Monotherapie nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapie zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

Zulassungserweiterung für **Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil** (Truvada, Gilead)

*empfohlen*: Die Kombination aus nukleosidischem und nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI, NtRTI) soll künftig auch bei HIV1-infizierten Heranwachsenden (12 bis 18 Jahre) eingesetzt werden können, bei denen die Anwendung von First-Line-Therapeutika aufgrund von Resistenz oder Toxizität nicht möglich ist. Bisher war die Zulassung auf Erwachsene beschränkt. Außerdem ist die Kombination zur Präexposition prophylaxe bei Erwachsenen zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

Zulassungserweiterung für **Trametinib** und **Dabrafenib** (Mekinist, Tafinlar, Novartis)

*empfohlen*: Die Kombination der beiden Proteinkinasehemmer soll künftig für die Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) und BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden. Trametinib und Dabrafenib werden bisher alleine oder in Kombination in der Therapie des metastasierten Melanoms eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 24.2.2017

*Warnhinweis* für SGLT2-Hemmer – bislang **Canagliflozin** (Invokana, Janssen, in Deutschland nicht im Handel):

Das PRAC empfiehlt, einen Warnhinweis auf ein erhöhtes Risiko für Unterschenkelamputationen und insbesondere Zehenamputationen in die Fachinformationen von SGLT2-Hemmern (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) aufzunehmen.

In den beiden Studien CANVAS und CANVAS-R wurden vermehrt Amputationen vor allem der Zehen erforderlich, wenn die Patienten Canagliflozin im Vergleich zu Placebo eingenommen hatten. Zwar wurde mit den anderen SGLT2-Hemmern Dapagliflozin und Empagliflo-

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](http://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). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

**FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov)**

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

**BfArM [www.bfarm.de](http://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](http://www.akdae.de)**

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

**IQWiG [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)**

**G-BA [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

zin diese unerwünschte Wirkung bislang nicht beobachtet, dennoch empfiehlt das PRAC die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises in die Fachinformatio-

nen, allein schon um die Bedeutung der Beobachtung der Füße und der Fußpflege hervorzuheben. Bei Canagliflozin sollte das Risiko auch unter unerwünschten Wirkungen aufgenommen werden. Die Empfehlungen des PRAC gehen zur Entscheidung über das weitere Vorgehen an das CHMP. Mitteilung der EMA vom 10.2.2017

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Brodalumab** (Siliq, Valeant Pharmaceuticals): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur Therapie der moderaten bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen. Infrage kommt die Therapie für Patienten, die Kandidaten für eine systemische oder photodynamische Therapie sind und die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen oder diese aus anderen Gründen abgebrochen haben. Eine potenzielle unerwünschte Wirkung der Therapie sind suizidale Gedanken oder auch suizidales Verhalten, weshalb das Arzneimittel ein entsprechendes „Boxed Warning“ enthält. Mitteilung der FDA vom 15.2.2017

**Zulassung für Deflazacort** (Emflaza, Marathon Pharmaceuticals): Das Glucocorticoid soll in Form von Tabletten und als orale Suspension zur Behandlung von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie ab 5 Jahren zugelassen werden. Glucocorticoide werden weltweit häufig bei Duchenne-Krankheit eingesetzt, in den USA ist Deflazacort das erste in dieser Indikation zugelassene Glucocorticoid. In Deutschland ist der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Calcort bei rheumatoider Arthritis zugelassen. Mitteilung der FDA vom 9.2.2017

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

„Aus der UAW-Datenbank“ – Schwere Gewebeschädigungen nach Spülung tiefer Wunden mit **Octenidin** (Octenisept,

Schülke): Octenisept ist ein wässriges Wund- und Schleimhautantiseptikum. Es ist zugelassen zur antiseptischen Behandlung von Schleimhaut und angrenzender Haut vor diagnostischen und operativen Maßnahmen im Ano-Genitalbereich und in der Mundhöhle sowie zur zeitlich begrenzten unterstützenden Therapie von Interdigitalmykosen und für adjuvante antiseptische Wundbehandlungen.

Octenisept ist nur zur oberflächlichen Anwendung bestimmt und soll mittels Tupfer oder Aufsprühen aufgetragen werden. Es darf nicht in die Tiefe des Gewebes eingebracht werden. Die Spülung tiefer Wunden mit Octenisept ist mit dem Risiko schwerer toxischer Gewebeschäden verbunden, vor allem, wenn es mittels Spritze in tiefes Gewebe eingebracht wird. In einigen Fällen führten solche Spülungen vor allem bei Kindern zu bleibenden Schäden und Funktionseinschränkungen. Bei der Behandlung akuter tiefer, insbesondere verschmutzter Wunden ist ein chirurgisches Debridement indiziert. Eine zusätzliche Reinigung durch Spülungen ist nach fachgerechtem Debridement nicht erforderlich und sollte bei Kontamination nur unter Verwendung von NaCl 0,9% oder Polyhexanid-haltigen Lösungen erfolgen. In einigen Fällen ist eine prophylaktische Antibiotikatherapie indiziert, z. B. bei Verdacht auf eine nekrotisierende Faszitis oder bei erhöhter Infektionsgefahr wegen starker Verschmutzung, bei Crushverletzungen oder Abwehrminderung des betroffenen Patienten.

AkdÄ Drug Safety Mail 04–2017 vom 3.2.2017

**Fallbericht zu klinisch relevanter Interaktion:** Rhabdomyolyse durch Interaktion von **Simvastatin** und **Amiodaron**. Anhand eines aktuellen Fallberichts soll an eine klinisch relevante Interaktion erinnert werden, die im Alltag möglicherweise nicht immer berücksichtigt wird. Eine 71-jährige Patientin mit Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern wurde seit Jahren mit Ramipril, Metoprolol und Simvastatin (40 mg/d) behandelt.

Seit etwa einem Monat erhielt sie zusätzlich Amiodaron 200 mg/d und Rivaroxaban 20 mg/d. Die Patientin entwickelte eine Rhabdomyolyse mit einer Kreatinkinase (CK) von über 30 000 U/l und einem Myoglobin von über 12 000 µg/l. Sie musste zehn Tage stationär behandelt werden. Nach Therapieabbruch waren die Myoglobin- und CK-Werte rückläufig. Die behandelnden Ärzte gehen von einer Interaktion zwischen Simvastatin und Amiodaron mit Anstieg des Simvastatin-Spiegels und konsekutiver Rhabdomyolyse aus.

Laut einer Auswertung von US-Verordnungszahlen werden knapp die Hälfte der Amiodaron-Patienten gleichzeitig mit einem Statin behandelt. Amiodaron hemmt unter anderem das Enzym CYP3A4, über das verschiedene Statine (darunter Simvastatin) abgebaut werden. In der SEARCH-Studie wurden sieben Fälle von Rhabdomyolyse unter der Kombination Amiodaron und 80 mg/d Simvastatin beobachtet, jedoch kein Fall unter Komedikation mit 20 mg/d Simvastatin. Die Dosierungsempfehlungen zu Simvastatin wurden daraufhin angepasst. Bei gleichzeitiger Amiodaron-Gabe soll eine maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin möglichst nicht überschritten bzw. eine solche Kombination vermieden werden. Atorvastatin und Lovastatin werden ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert. Insbesondere für Lovastatin ist daher in der Kombination mit Amiodaron die maximale Tagesdosis auf 40 mg begrenzt.

Die AkdÄ empfiehlt bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron ein Statin zu wählen, das nicht signifikant über CYP3A4 metabolisiert wird, wie Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin. Bei Komedikation mit Atorvastatin sollte eine niedrigere Maximaldosis erwogen und der Patient beobachtet werden. Ist eine Behandlung mit Simvastatin oder Lovastatin erforderlich, sollte die maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin bzw. 40 mg Lovastatin möglichst nicht überschritten werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 06–2017 vom 20.2.2017

## Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF): Es wurde ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (Nivolumab oder Everolimus) gesehen: In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in Bezug auf die Mortalität ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Aufgrund der fehlenden Daten zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und insbesondere auch zu den Nebenwirkungen ist eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich. Grundsätzlich wird aber nicht davon ausgegangen, dass die vermutlich bestehenden

negativen Effekte den Überlebensvorteil von Cabozantinib infrage stellen. Mitteilung des IQWiG vom 1.2.2017

**Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Servier) bei Kolorektalkarzinom: Bei zwei vorangegangenen Therapieregimen konnte kein Zusatznutzen belegt werden, bei mehr Vortherapien gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Mitteilung des IQWiG vom 1.2.2017

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* (neues Anwendungsgebiet) von **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei NSCLC nach vorheriger Chemotherapie:

- Bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ni-

volumab angezeigt ist, gibt es einen Hinweis auf einen *beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel*.

- Bei Patienten, für die *Best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt ist, ist *kein Zusatznutzen* belegt (siehe Notizen Nr. 1/2017). G-BA-Beschluss vom 2.2.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Servier) bei Kolorektalkarzinom: Unter Berücksichtigung eines Addendums vom 1. Februar zur Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich im Vergleich zu *Best supportive care* ein Anhaltspunkt für einen *geringen Zusatznutzen*. G-BA-Beschluss vom 2.2.2017

Bettina Christine Martini, Legau

## Rezension

### Schmerztherapie älterer Menschen: Unbedingt individualisieren!

Ralf Schlenger, München

Schmerzpatienten werden in Deutschland eher schlecht diagnostiziert und eher unterbehandelt, und dies trifft besonders zu auf die wachsende Gruppe älterer Schmerzpatienten. Einer allgemein verbindlichen Leitlinie zur Schmerztherapie alter Menschen stehen individuelle Multimorbidität und Polypharmazie entgegen, aber auch der generelle Mangel an Studien bei alten und hochalten Menschen. Und so unternimmt ein vielköpfiges Autorenteam um Priv.-Doz. Matthias Schuler, Chefarzt der Klinik für Geriatrie des Diakonissenkrankenhauses Mannheim, den ehrenvollen Anlauf, die vielen Facetten von Schmerz und Alter unter aktuellen Aspekten zu beleuchten. Dies tun die Autoren auf über 500 Seiten in 16 Kapiteln, an deren Ende jeweils ein Fazit und eine

Literaturübersicht stehen. So lassen sich einzelne Themen, ob Physiologie, Diagnostik oder Therapie, recht unabhängig voneinander einsehen. Eingangs wird die Dimension des Schmerzproblems und spezieller Schmerzerkrankungen diskutiert, unter Einschluss der gesundheitsökonomischen Bedeutung. Ein Grundlagenkapitel zur altersabhängigen Schmerzverarbeitung zeigt, dass die Erkenntnisse auf diesem Gebiet in den letzten 15 Jahren deutlich gewachsen sind. Wie deutlich Komorbiditäten die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, wird dann am Beispiel der Demenz beleuchtet. Es folgen die unterschiedlichen Schmerzmessinstrumente, die kognitiv unauffällige und beeinträchtigte Personen benötigen. Auf weiteren 20 Seiten werden die bekannten Risikofaktoren für Schmerzchronifi-



### Schmerztherapie beim älteren Patienten

Von Matthias Schuler (Hrsg.). Walter de Gruyter, Berlin 2016. 517 Seiten, 85 Abbildungen, 69 Tabellen. Gebunden 99,95 Euro. ISBN 978-3-11-040367-1. E-Book (PDF-Format) 99,95 Euro. ISBN 978-3-11-040465-4.

zierung auf ihre Relevanz bei älteren Menschen abgeklopft. Die folgenden praxisorientierten Kapitel widmen sich Schmerzen im Rahmen spezifischer Erkrankungen, namentlich Arthrose, schmerzhafte Neuropathie, Depression und Tumorleiden. Die spezielle medikamentöse Therapie behandeln die Kapitel zu nicht-opioiden Analgetika beziehungsweise Adjuvantien und zu Opioiden. Einige Hinweise zu Auswegen aus dem typischen Dilemma der „Unverzichtbarkeit“

der Analgetika und ihrer begrenzten Verträglichkeit und Sicherheit werden aufgezeigt. Ausführlich erläutert werden dann auch nichtmedikamentöse Ansätze wie die Schmerzphysiotherapie und die Schmerzpsychotherapie, die inzwischen auch bei alten Menschen in ihrer Wirksamkeit belegt wurde. Wie aufwändig eine invasive perioperative Schmerztherapie bei geriatrischen Patienten ist, beschreibt das folgende Kapitel. Abschließend wird gezeigt, dass minimalinvasive

Verfahren in geübter Hand auch bei Älteren sehr nebenwirkungsarm sind. **Fazit:** In seiner Betonung der geriatrischen Schmerztherapie als einer „Wiege der personalisierten Medizin“ gibt das Buch fundierte Informationen zur notwendigerweise individualisierten Therapie der Schmerzen älterer Menschen. Es dürfte in vielen Situationen die schwierige Abwägung der Behandlungsoptionen erleichtern.

## Checkliste Neurologie: umfassend, strukturiert, detailliert!

Dr. Gisa Ellrichmann, Bochum

**C**heckliste Neurologie, erschienen im Thieme-Verlag, gibt auch in seiner 6. Auflage einen umfassenden Einblick in Diagnostik, Therapieprinzipien, Leitsyndrom/-symptome und Krankheitsbilder der Neurologie. Auf insgesamt 805 Seiten in praktischem Kitteltaschenformat ist es bei sehr gutem Stichwortverzeichnis ein ideales, detailliertes Nachschlagewerk und gleichzeitig zum Lernen im gewohnten und bewährten „Checklisten-Format“ gut geeignet.

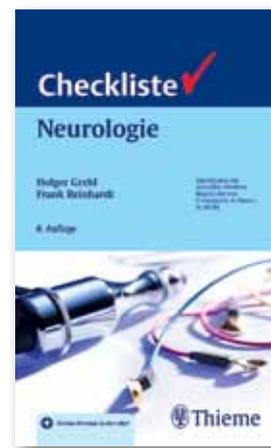
**Zielgruppe:** Das Buch ist nicht nur für Medizinstudenten ausgelegt, sondern auch bei Assistenz- und Fachärzten sehr beliebt. Ein stringenter und klarer Aufbau hilft, Fachdisziplinen außerhalb der Neurologie/Neurochirurgie, Krankheitsbilder und deren Therapie schnell zu erfassen, sodass das Buch eine ideale Ergänzung darstellt.

**Inhalt:** „Checkliste Neurologie“ ist in vier farblich voneinander abgegrenzte, große Kapitel unterteilt: 1. Diagnostische Grundlagen, Therapieprinzipien, 2. Leitsyndrome und Leitsymptome, 3. Neurologische Krankheitsbilder (Hauptteil), 4. Neurologische Intensivmedizin. Die Farbeinteilung ist durch entsprechende

Markierung der Seitenecken bereits von außen sichtbar und erleichtert das schnelle Nachschlagen.

Im grauen Teil, der an dieser Stelle inkonsequent mit einer lilafarbenen Schrift versehen ist, erhält der Leser Einblick in neurologische diagnostische Verfahren. Ausführlich und sehr verständlich wird die in der Neurologie so wichtige klinische Untersuchung beschrieben.

Neuropsychologische Testverfahren werden stets in derselben Weise erläutert, was einen Vergleich zwischen den Tests und deren Indikation erleichtert. Die übrige Diagnostik umfasst Liquorpunktion, Elektroneuro- und -myografie, Elektroenzephalografie, evozierte Potentiale, bildgebende Verfahren, Therapieprinzipien und schließlich wichtige rechtliche Aspekte, bei denen auch auf die Hirntoddiagnostik eingegangen wird. Dieses Kapitel bietet eine hervorragende Übersicht: Details dieser Untersuchungsmethoden, z. B. technisch-physikalische Grundlagen, können natürlich in solch kompakter Form nicht erörtert werden, was jedoch auch nicht Ziel des Buches ist. Sehr hilfreich sind die schematischen Dar-



### Checkliste Neurologie

Von Holger Grehl und Frank-Michael Reinhardt, 6. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2016. 808 Seiten, 175 Abbildungen, auch als E-Book erhältlich, 49,99 Euro, ISBN 978-3-1312-6276-9.

stellungen, die das Lesen vereinfachen und Inhalte zusammenfassen. Wichtiges wird in zu dem Kapitel farblich passenden, abgesetzten Tabellen hervorgehoben.

Besonders bei differentialdiagnostischen Überlegungen unterstützt der

zweite, grüne Abschnitt Leitsyn-drome und Leitsymptome. Ausgehend von neurologischen Ausfällen wie Paresen, Doppelbildern, Schwindel werden kompakt und übersichtlich mögliche Ursachen beschrieben. Seitenweise zu den jeweils ausführlichen Beschreibungen der Krankheitsbilder sind direkt angeführt, wodurch ein Nachschlagen im Stichwortverzeichnis vermieden wird.

Der Hauptteil des Buches, blau hervor-gehoben, bearbeitet sehr ausführlich die große Bandbreite neurologischer Erkrankungen. In kurzen Stichpunkten oder wenigen Sätzen werden dem Leser sehr viele Informationen vermit-telt. Die Krankheitsbilder werden stets nach demselben Schema beschrieben: Einleitung/Grundlagen – Klinik und klinische Befunde – Diagnostisches Vorgehen – Therapie – Verlauf und Prognose. Auch dieser Abschnitt über-zeugt durch seine ergänzenden, sehr übersichtlichen und aussagekräftigen Tabellen. Unnötige Wiederholungen werden durch Querverweise, die in seltenen Fällen den Lesefluss ein wenig unterbrechen, vermieden. Ab-bildungen sind in diesem Kapitel rar und umfassen in erster Linie zu den

Krankheitsbildern passende CT- oder MRT-Bilder. Schemazeichnungen veranschaulichen besonders beim Thema ‚Periphere Neuropathien‘ die klinische Symptomatik und erleichtern das Ver-ständnis.

Der letzte, rote Teil der „Checkliste“ streift nur ausgewählte Themen der neurologischen Intensivmedizin. Als Lehrbuchersatz für Inhalte wie Moni-toring, Beatmung und Analgosedie-rung eignet sich die „Checkliste“ für dieses Themengebiet nicht.

**Didaktik:** Die Praxisrelevanz der „Checkliste Neurologie“ ist nicht nur durch das praktische DIN A5-Format, sondern besonders durch seine Voll-ständigkeit gegeben. Diese kann aber nur durch den Stichwort-Stil des Buches gewährleistet sein. Ein Lehr-buch mit Fließtext und ausführlichen Fallbeispielen liegt nicht vor, was der Titel des Buches „Checkliste“ schon nahe legt.

Der Aufbau eines jeden Kapitels ist logisch und konsequent eingehalten, was das Lesen deutlich vereinfacht. Die großen Stärken des Werks liegen darin, detaillierte Informationen durch schnelles Nachschlagen zu er-halten.

**Aufbau:** Ein ausführliches Inhalts- und Stichwortverzeichnis lassen den Leser Gesuchtes schnell finden. Die bereits oben erwähnte farbliche Gliederung ist hierbei zusätzlich hilfreich. Für kurze Wiederholungen eignen sich be-sonders die hervorgehobenen Tabellen und schematischen Darstellungen.

**Preis:** Das Buch kostet im Handel 49,99 Euro. Das Preis-Leistungs-Ver-hältnis erscheint somit sehr gut.

**Fazit:** „Checkliste Neurologie“ ist ein hervorragendes Buch, welches beson-ders durch seine Vollständigkeit her-vorsticht und nicht nur die Bibliothek von (werdenden) Neurologinnen und Neurologen bereichert, sondern auch fachübergreifend zu empfehlen ist. Je mehr Vorkenntnisse vorhanden sind, desto eher eignet sich die „Checkliste“ als Wiederholungs- und Nachschlage-werk. Ergänzende Lehrbücher, v.a. bei diagnostischen Verfahren und Inten-sivmedizin, kann und will die Check-liste nicht ersetzen. Wer Fließtexte, Fallbeispiele und zahlreiche Bilder bevorzugt, wird von dem Buch ent-täuscht sein – für die übrigen Leser wird es ein stetiger Begleiter werden.

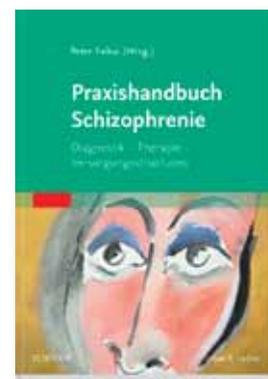
## Praxistaugliche Aspekte der Schizophrenie

Dr. Dirk Keiner, Suhl

**P** sychische Erkrankungen stellen uns vor zahlreiche Herausforde-rungen, nicht zuletzt auch im Rah-men der Diagnostik und Therapie. Im vorliegenden Praxishandbuch wird in 14 Kapiteln das Krankheitsbild Schizophrenie in diesem Kontext be-leuchtet.

Das erste Kapitel führt mit biochemi-schen und genetischen Grundlagen (Neurogenetik, Epigenetik) in die sehr umfassende Pathogenese der

Schizophrenie ein. Sehr gelungen ist im Kapitel 2 die Kombination aus Begriffsbestimmung und Beispieldar-stellung von geeigneten Fragen an den Patienten bei den vielfältigen Krankheitssymptomen (Positiv-symptome, affektive Symptome, Negativsymptome). Auch geschlech-terspezifische Unterschiede werden kurz hervorgehoben. Im Kapitel 3 werden sowohl arzneimittelbeding-te Nebenwirkungen, notwendige



Routineuntersuchungen bei antipsychotischer Therapie als auch modifizierbare Risikofaktoren als wichtige therapeutische Herausforderungen beschrieben. Nachdem sich der aufgeschlossene Leser im Kapitel 4 durch differenzialdiagnostische Kriterien „gekämpft“ hat, findet er in diesem Kapitel Beispiele pharmakogener Risiken (Arzneimittelgruppen und Wirkstoffbeispiel), die zu psychotischen Symptomen führen können. Da lässt sich 4-Fluorouracil unter den Zytostatika-Beispielen als kleine Unschärfe entschuldigen. Besonderheiten der Therapie von Kindern und Jugendlichen sowie von Patienten im höheren Alter mit Antipsychotika widmet sich Kapitel 5. Die arzneimittelbedingten Therapieherausforderungen stehen sehr umfassend und gut strukturiert im Kapitel 6 im Mittelpunkt. Dabei ist die Tabelle mit den Routineuntersuchungen (6.4) identisch mit der Tabelle in Kapitel 3 (3.2). Im Praxishandbuch dürfen die psychotherapeutischen Interventionen (Kapitel 7) und zum Teil bebil-

derten Neurostimulationsverfahren (Kapitel 8) nicht fehlen. Therapieresistenzen sind vielschichtig (Therapielänge, Compliance, Serumspiegel), können aber überwunden werden. Kapitel 9 fasst Empfehlungen zusammen, darunter beispielsweise Dosisempfehlungen (40 Antipsychotika) und Plasmaspiegelbereiche (30 Antipsychotika). Weitere unterstützende therapeutische Maßnahmen und deren Wirksamkeit hat Kapitel 10 zum Schwerpunkt. Kapitel 11 beschreibt kurz die stationäre und rehabilitative Patientenversorgung. Kapitel 12 beleuchtet innovative Versorgungsmaßnahmen, darunter auch Möglichkeiten der Adhärenzsteigerung. Wirtschaftliche Betrachtungen zur Abrechnung und Vergütung sind ebenfalls enthalten und beenden das Buch mit Kapitel 13 vor einem kleinen Ausblick (Kapitel 14) beispielsweise zu Subgruppencharakterisierung, Psychopharmakotherapie und Qualitätsindikatoren. Viele Kästchen fassen kompakt Aspekte der Bewertung (oft mit Leit-

**Praxishandbuch Schizophrenie**  
 Diagnostik – Therapie – Versorgungsstrukturen

Von Peter Falkai (Hrsg.).  
 Urban & Fischer/Elsevier, München  
 2016. 253 Seiten, 40 Farabbildungen.  
 Kartoniert 39,99 Euro.  
 ISBN 978-3-437-22305-1.

linienbezug), des Managements (BOX) und wichtiges Wissen (MERKE-Kästen) zusammen. Verständliche Abbildungen und zahlreiche Tabellen machen neben vielen Fallbeispielen das Buch zu dem was es ist – ein PRAXIS-Handbuch. Arzneimittelbedingte Risiken sind allgegenwärtig und gut zusammengefasst. Beim QTc-Zeitrisiko in Kapitel 6 wäre eine Tabelle mit Millisekunden-Werten für die genannten und weitere Wirkstoffe hilfreich – vielleicht dann in der 2. Auflage.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Pressekonferenz

## Schwere Hämophilie A

### Halbwertszeitverlängerte Faktorenkonzentrate erhöhen die Flexibilität in der Prophylaxe

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**Neue halbwertszeitverlängerte rekombinante Faktorenkonzentrate können die Prophylaxe und Blutungskontrolle bei Patienten mit Hämophilie in Zukunft deutlich verändern. Einerseits ermöglicht eine verlängerte Wirkdauer eine Abnahme der Injektionsfrequenz; andererseits lässt sich mit den neuen Konzentraten bei Pharmakokinetik-unterstützter Prophylaxe das Dosisregime noch besser auf die persönlichen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abstimmen. Einer der neuen halbwertszeitverlängerten Produkte ist der pegylierte rekombinante Faktor VIII Rurioctocog alfa pegol (BAX 855).**

**H**ämophilie A ist eine angeborene Koagulopathie, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Die Prävalenz wird auf rund 1 : 6000 bei männlichen Geburten geschätzt [6]. Bei einer Faktor-VIII-Restaktivität von 1 % bis 5 % handelt es sich um eine moderate Form, bei einer Restaktivität von weniger als 1 % um eine schwere Form [6]. Patienten mit schwerer Hämophilie A haben ein hohes Risiko für spontane Blutungen in Gelenke und Muskeln und damit auch für fortschreitende Arthropathie. Durch eine frühzeitige prophylaktische Dauertherapie mit Faktor-VIII-Konzentraten können Blutungen und die damit einhergehenden chronischen Gelenkschäden im Vergleich zu einer On-Demand-Therapie nachweislich reduziert und die Lebensqualität verbessert werden [5, 7].

Die Halbwertszeit der meisten Faktor-VIII-Produkte liegt in der Regel im Bereich von 10 bis 14 Stunden, sodass sie mindestens dreimal pro Woche oder

sogar jeden zweiten Tag verabreicht werden müssen [1]. Daher geht die Entwicklung moderner rekombinanter Faktorenkonzentrate zunehmend in Richtung einer längeren Wirkdauer durch Verlängerung der biologischen Halbwertszeit.

#### **BAX 855: Halbwertszeitverlängerung durch Pegylierung**

Halbwertszeitverlängerte rekombinante Faktor-VIII-Präparate bieten die Möglichkeit, die Zahl der wöchentlich für die Prophylaxe benötigten Injektionen zu verringern. Mit Rurioctocog alfa pegol (BAX 855) steht in Deutschland der erste pegylierte rekombinante Faktor VIII kurz vor der Zulassung für Patienten mit schwerer Hämophilie A. Das Prinzip der Pegylierung ist eine erfolgreiche Technologie zur Verlängerung der Wirkdauer von biopharmazeutischen Wirkstoffen. Durch die kovalente Bindung von Polyethylenglykol (PEG), einem physiologisch inerten, nicht immunogenen, ungela-

denen hydrophilen Polymer, entsteht eine hydrophile Hülle um das chemisch modifizierte Wirkstoffmolekül, die den Abbau im Körper verzögert und so die pharmakokinetischen Eigenschaften verbessert [9].

Der neue pegylierte rekombinante Faktor VIII (BAX 855) leitet sich von Octocog alfa (Advate®) ab, das sich in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bereits seit vielen Jahren bewährt hat. Für die Pegylierung des Ausgangsmoleküls wurde ein relativ kleines PEG-Molekül von nur 20 kDa verwendet [8]. Tierexperimentelle Untersuchungen mit radioaktiv markiertem BAX 855 zeigen, dass das 20-kDa-PEG-Molekül vollständig über die Niere ausgeschieden wird und nicht im Körper kumuliert [8].

Durch die kontrollierte Pegylierung ist es gelungen, die Faktor-VIII-Aktivität von BAX 855 im Vergleich zu Octocogum alfa um den Faktor 1,4 bis 1,5 auf rund 18 bis 19 Stunden zu verlängern und gleichzeitig die hämostatische Wirksamkeit zu erhalten [4]. Der pegylierte rekombinante Faktor VIII wurde in einer prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten Open-Label-Studie untersucht [4] sowie in einer Phase-III-Studie zur perioperativen Hämostasekontrolle bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen mussten [2]. Die Ergebnisse bestätigen ein mit Octocogum alfa vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil – sowohl in der prophylaktischen Behandlung, der On-Demand-Therapie als auch im intra- und perioperativen Blutungsmanagement [2, 4].

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

## Pharmakokinetische Messungen gewinnen an Bedeutung

Die neuen halbwertszeitverlängerten Faktorenkonzentrate bieten die Möglichkeit, die Prophylaxe besser zu steuern und die Dosierungsintervalle – abhängig von Lebensstil, körperlicher Aktivität und Blutungsphänotyp – an die Spitzen- und Talspiegel der Faktor-VIII-Aktivität des individuellen Patienten anzupassen. Allerdings wird ein personalisiertes Management der Hämophilie-Behandlung im klinischen Alltag durch die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings mit zahlreichen Blutabnahmen erschwert. Hilfe bietet das webbasierte Tool myPKFiT [3]. Das bisher nur für die Prophylaxe mit Octocog alfa verfügbare Programm ermöglicht die Berechnung der Halbwertszeit

und des richtigen Applikationszeitpunkts anhand von nur zwei Blutproben.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Christoph Bidlingmaier, München, Dr. Inga Hegemann, Zürich, Priv.-Doz. Dr. Florian Langer, Hamburg; Satellitensymposium „One size does not fit all – Individualisierte Behandlungsziele unter Faktor-VIII(EHL)-Prophylaxe“, veranstaltet von Shire im Rahmen der 61. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Basel, 16. Februar 2017.

### Literatur

1. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003;9(Suppl 1):101–8.
2. Brand B, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016;22:e251–8.
3. <https://www1.mypkfit.com/#/> (Zugriff am 23.02.17).

4. Konkle BA, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015;126:1078–85.
5. Noone D, et al. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18–35 year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia* 2013;19:44–50.
6. Orphanet. Hämophilie A; online abrufbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=98878](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=98878) (Zugriff am 18.02.2016).
7. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1–47.
8. Stidl R, et al. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. *Haemophilia* 2016;22:54–64.
9. Turecek PL, et al. PEGylation of biopharmaceuticals: A review of chemistry and nonclinical safety information of approved drugs. *J Pharm Sci* 2016;105:460–75.

## Hämatookologie

### Fortschritte durch neue und bekannte Wirkstoffe

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Zielgerichtete Therapien haben Einzug gehalten in die Behandlung der hämatookologischen Erkrankungen. Dazu gehört der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib bei der chronischen lymphatische Leukämie (CLL), der sich in einer neuen Studie (RESONATE-2) bei älteren Patienten als Erstlinienbehandlung dem bisherigen Standard Chlorambucil als überlegen erwies. Ein neues vielversprechendes Therapiekonzept für myeloische Erkrankungen ist der Telomerase-Inhibitor Imetelstat. Neue Daten zu diesen Wirkstoffen wurden im Rahmen eines Post-ASH-Workshops der Firma Janssen vorgestellt.**

Im Jahr 1938 wurden die natürlichen Chromosomenenden entdeckt und als Telomere bezeichnet. Später fand man, dass diese Endteile aus einem sich mehrfach wiederholenden Muster bestehen und wie Schutzkappen für die Chromosomen wirken, aber bei jeder Zellteilung schrumpfen. Darüber hinaus wurde das

Enzym Telomerase entdeckt, das dem Telomerenverlust entgegenwirkt, indem dieses Enzym die Telomere wieder verlängert. Doch in malignen hämatopoetischen Progenitorzellen ist die Telomerase-Aktivität hochreguliert, was zu einer unkontrollierten Proliferation dieser Zellen führt, während bei Gesunden die Telo-

merase nur transient hochreguliert ist (im Sinne einer kontrollierten Proliferation). Somit fungiert die Telomerase bei myeloproliferativen Erkrankungen als Proliferationsmarker. Dies ist der Ansatzpunkt für die Entwicklung einer neuen Substanzklasse, den Telomerase-Inhibitoren.

### Telomerase-Inhibitor bei myeloischen Erkrankungen

Der erste Vertreter dieser Substanzklasse ist Imetelstat, ein Lipid-konjugiertes Oligonukleotid. Die Substanz ist ein kompetitiver Hemmstoff der Telomerase, der in Knochenmark, Milz und Leber bei einer Dosierung von 7,5 bis 11,7 mg/kg Körpergewicht eine relativ lange Halbwertszeit von 41 Stunden zeigt.

### Essenzielle Thrombozythämie

Erste Erfahrungen in einer kleinen klinischen Studie bei 18 Patienten mit einer essenziellen Thrombozythämie, die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen hatten oder diese nicht vertragen hatten, zeigten einen signifikanten Effekt auf

die Krankheitslast, wobei Neutropenie und eine Erhöhung der Leberwerte die häufigsten Nebenwirkungen darstellten [1].

### Myelofibrose

Auch bei 33 Patienten mit einer Myelofibrose wurde Imetelstat im Rahmen einer offenen Phase-II-Studie eingesetzt und zwar als i. v. Infusion in einer Dosierung von 9,4 mg/kg Körpergewicht über neun Zyklen, wobei 52 % dieser Patienten zur Hochrisikogruppe und 48 % zur intermediären Risikogruppe gehörten. 79 % dieser Patienten waren vorbehandelt und 48 % hatten bereits einen JAK-Inhibitor erhalten.

Sieben Patienten (21 %) zeigten ein Ansprechen, davon vier Patienten sogar eine komplette Remission. Bei allen vier Patienten mit kompletter Remission fand sich eine Rückbildung der Fibrose im Knochenmark und bei drei Patienten auch eine molekulare Remission. Bis zum Eintritt der klinischen Wirkung vergingen im Durchschnitt 3,5 Monate und die Dauer der Remission betrug im Median 18 Monate. Die Wirksamkeit von Imetelstat korrelierte nicht mit der Länge der Telomere.

Die häufigste Nebenwirkung war die Knochenmarksuppression und der Hauptgrund für eine Dosisreduktion, die bei 22 Patienten (67 %) notwendig war. 21 % der Patienten entwickelte unter der Therapie mit Imetelstat eine Thrombozytopenie Grad 4, 18 % eine Neutropenie Grad 4 und 52 % eine Anämie Grad 3. Fieberepisoden traten bei 21 %, Epistaxis bei 18 %, Hämatome bei 6 %, Lungeninfektionen bei 6 % und Hautinfektionen bei 3 % der Patienten auf [3].

### Myelodysplastisches Syndrom

Der Einsatz von Imetelstat erscheint auf Basis von theoretischen Überlegungen auch beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) sinnvoll: Bei diesem Krankheitsbild ist die Telomerase-Aktivität signifikant erhöht und eine hohe Telomerase-Aktivität korreliert mit einer schlechten Prognose. Außerdem ist die durchschnittliche Telomerenlänge signifikant kürzer

als bei gesunden Kontrollen. In einer Pilotstudie wurden neun MDS-Patienten mit Imetelstat behandelt bei einer medianen Behandlungsdauer von 49 Wochen. Drei von acht Patienten wurden transfusionsunabhängig für eine Dauer von 9, 24 und 48 Wochen. Bei vier Patienten fand sich ein Hämoglobin-Anstieg  $> 1,5$  g/dl. Diese Daten sind vielversprechend vor allem im Hinblick auf Patienten mit einem EPO-Versagen oder einer geringen Wahrscheinlichkeit, auf eine EPO-Therapie anzusprechen, für die es bisher keine Therapiemöglichkeit gibt.

### Bei älteren Patienten ist Ibrutinib Chlorambucil überlegen

Die CLL ist eine Erkrankung, die vorwiegend ältere Menschen betrifft. Die Therapie bei diesen älteren Patienten ist aber mit einer Reihe von Problemen insbesondere Komorbiditäten und Limitationen assoziiert. Fludarabin-basierte Therapieregime sind daher in dieser Altersgruppe ungeeignet. Chlorambucil gilt deshalb bisher bei solchen Patienten als Erstlinien-Standardtherapie. Aufgrund der überzeugenden Phase-II-Studiendaten (PCYC-1102 und PCYC-1103) wurde der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib auch als Monotherapie, also ohne Chemotherapie, für die Erstlinientherapie der CLL zugelassen. Im Rahmen einer Phase-III-Studie (RESONATE-2™-Studie, PCYC-1115) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ibrutinib (Imbruvica®) bei Patienten  $\geq 65$  Jahre untersucht und zwar im Vergleich mit Chlorambucil. Patienten mit Del17p waren ausgeschlossen. Erste Analysen ergaben bei einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten eine Abnahme der Mortalität unter Ibrutinib (136 Patienten) im Vergleich zu Chlorambucil (133 Patienten) von relativ 84 %, wobei Ibrutinib bezüglich progressionsfreien Überlebens (PFS), Gesamtüberlebens (OS), objektiver Ansprechrate (ORR), der hämatologischen Parameter, aber auch des Sicherheitsprofils überlegen war. Jetzt wurden die Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von

29 Monaten präsentiert. Auch in dieser Studie erwiesen sich eine fehlende IGHV-Mutation und ein Del11q als ungünstige Prädiktoren.

Danach war das mediane PFS unter Ibrutinib noch nicht erreicht, bei Chlorambucil lag es bei 15 Monaten. Nach 24 Monaten betrug das PFS unter Ibrutinib 89 % im Vergleich zu 34 % unter Chlorambucil (Hazard-Ratio [HR] 0,121; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,074–0,198;  $p < 0,0001$ ). Das entspricht einer Abnahme des Risikos für Progression oder Tod unter Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil um 88 %, wobei der Benefit in allen Subgruppen nachgewiesen werden konnte. Bei ungünstigen Prädiktoren war die Überlegenheit von Ibrutinib noch ausgeprägter als im Gesamtkollektiv. So lag bei Patienten mit Del11q die Risikoreduktion sogar bei 99 % im Vergleich zu 82 % ohne Del11q. Bei fehlender IGHV-Mutation lag die Risikoreduktion bei 83 %, bei einer IGHV-Mutation bei 92 %. Das OS im Gesamtkollektiv betrug nach 24 Monaten 95 % unter Ibrutinib, aber nur 84 % unter Chlorambucil.

Die Gesamtansprechrate lag unter Ibrutinib bei 92 %, wobei in 18 % der Fälle eine komplette und in 71 % eine partielle Remission erreicht wurde. Bei Del11q sprachen 100 % auf Ibrutinib an (14 % komplette Remission, 86 % partielle Remission), ohne Del11q waren es 90 % (20 % komplette und 67 % partielle Remission). Die Erfolgsrate nahm im Verlauf der Therapie mit Ibrutinib zu.

Eine anhaltende Verbesserung des roten Blutbilds konnte mit Ibrutinib bei 90 %, mit Chlorambucil dagegen nur bei 45 % der Patienten erreicht werden. Die Thrombozytenwerte verbesserten sich unter Ibrutinib bei 80 %, unter Chlorambucil dagegen nur bei 46 %.

79 % der Patienten blieben während der gesamten Studienlaufzeit unter der Ibrutinib-Therapie; 83 % behielten die Therapie zumindest zwei Jahre bei.

Eine stärkere Blutung trat unter Ibrutinib bei 7 % und ein Vorhofflimmern bei 10 % der Patienten auf. Am häufigsten wurden Neutropenie, Pneumonie, Anämie, Hy-

pertonie, Hyponatriämie und Vorhofflimmern als Nebenwirkungen beobachtet [2].

### Fazit

Der Telomerase-Inhibitor Imetelstat erwies sich in ersten kleinen Studien als ein neues vielversprechendes Therapiekonzept bei der essenziellen Thrombozythämie, der Myelofibrose und dem myelodysplastischen Syndrom. Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib

war in der RESONATE-2-Studie bei älteren CLL-Patienten als First-Line-Therapie dem bisherigen Standard Chlorambucil überlegen.

### Quelle

Dr. Judith Neukirchen, Düsseldorf, Prof. Jan Dürig, Essen; Post-ASH-Presseshop „Aktuelles vom ASH zu neuen und bekannten Wirkstoffen von Janssen in der Hämatologie“, Frankfurt a. M., 7. Februar 2017, veranstaltet von Janssen-Cilag.

### Literatur

1. Baerlocher GM, et al. Telomerase inhibitor imetelstat in patients with essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2015;373:920–8.
2. Barr P, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2™ study: Ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *ASH 2016, Abstract #233.*
3. Tefferi A, et al. A pilot study of the telomerase inhibitor imetelstat for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2015;373:908–19.

## HR+/HER2- metastasiertes Mammakarzinom

### CDK4/6-Inhibitor Palbociclib durchbricht die endokrine Resistenz

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen (HR+/HER2-) Mammakarzinom steht nun mit Palbociclib als neues zielgerichtetes Therapieprinzip ein CDK4/6-Inhibitor zur Verfügung, der in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden im Rahmen eines von der Firma Pfizer veranstalteten Pressegesprächs präsentiert und diskutiert.**

Der Zellzyklus wird durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen gesteuert. Bei Krebserkrankungen wie dem Mammakarzinom findet sich typischerweise eine Dysregulation des Zellzyklus. Beteiligt sind wachstumsfördernde Signale, die beispielsweise über Hormonrezeptoren vermittelt werden, und eine Störung der wachstumshemmenden Faktoren wie zum Beispiel des Inhibitor-Proteins p16. Eine wichtige Rolle im Rahmen der Zellzykluskontrolle spielen die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 und zwar beim Übergang von der G1- in die S-Phase, der einen wichtigen Kontrollpunkt darstellt. Beim Mammakarzinom ist die natürli-

che Zykluskontrolle durch die Kinasen 4 und 6 am Cyclin D1 und das natürliche Inhibitor-Protein p16 fehlreguliert, was über eine Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins Tumorstadium und Metastasierung begünstigt.

### Palbociclib: Ein selektiver CDK4/6-Inhibitor

Palbociclib (Ibrance®) ist ein hochselektiver CDK4/6-Inhibitor. Er hemmt die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins durch den Cyclin D1/CDK4/6-Komplex und unterbricht somit den Zellzyklus von der G1- in die S-Phase. Ein klinisches Problem bei der Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms

ist die Ausbildung einer endokrinen Resistenz, das heißt die malignen Zellen sprechen nicht mehr auf den Entzug der Estrogene an. Diese Resistenz ist die Folge einer Überexpression von Cyclin D1 und einer daraus resultierenden vermehrten Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins. Mit Palbociclib kann diese endokrine Resistenz durchbrochen werden.

### PALOMA-Studienprogramm

Im Rahmen des PALOMA-Studienprogramms wurde die Wirkung von Palbociclib bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+), humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HER2-) metastasierten Mammakarzinom untersucht, wobei unterschiedliche endokrine Kombinationspartner, nämlich der Aromatasehemmer Letrozol und der Estrogenrezeptor-Antagonist Fulvestrant, eingesetzt wurden. In der offenen, randomisierten Phase-II-Studie PALOMA-1 wurden 165 postmenopausale Patientinnen mit HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie entweder mit 2,5 mg Letrozol allein oder mit der Kombination 2,5 mg Letrozol plus 125 mg Palbociclib täglich im Einnahmezyklus über drei Wochen mit anschließender einwöchiger Pause behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Durch die

Kombination konnte dieses von 10,2 Monate auf 20,2 Monate verlängert werden (Hazard-Ratio [HR] 0,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,319–0,748;  $p = 0,0004$ ). Die Überlegenheit der Kombination war unabhängig davon, ob eine Überexpression des Cyclin D1 oder ein Verlust von p16 nachgewiesen werden konnte [3].

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie PALOMA-2 wurden 666 postmenopausale Frauen ohne systemische Vortherapie 2:1 randomisiert entweder mit Letrozol plus Placebo oder mit 125 mg Palbociclib plus Letrozol behandelt. Mit Palbociclib konnte das mediane PFS von 14,5 Monate auf 24,8 Monate (HR 0,58; 95% KI 0,46–0,72;  $p < 0,0001$ ) verlängert werden. Die Gesamtansprechrate betrug 42,1% in der kombinierten behandelten Gruppe im Vergleich zu 35,7% unter der alleinigen Letrozol-Therapie [2]. Ähnlich sind die Ergebnisse der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie PALOMA-3, in die 521 Patientinnen aufgenommen wurden, die unter einer vorherigen endokrinen Therapie eine Progression zeigten, also sowohl postmenopausale als auch prä- und perimenopausale Frauen unter Ovarialsuppression. Als Kombinationspartner von Palbociclib wurde der Estrogenrezeptor-Antagonist

Fulvestrant (erst drei Injektionen alle 14 Tage, dann 500 mg alle 28 Tage i. m.) eingesetzt. Die Kombinationstherapie mit Palbociclib verlängerte das PFS auf 11,2 Monate im Vergleich zu 4,6 Monate unter der alleinigen Fulvestrant-Therapie (HR 0,46; 95% KI 0,36–0,59;  $p < 0,0001$ ) [1, 4].

### Gutes Sicherheitsprofil

Das Sicherheitsprofil von Palbociclib unterscheidet sich wesentlich von dem einer Chemotherapie. Insgesamt war die Substanz gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung in den Studien war die Neutropenie, die bei drei Viertel der mit der Substanz behandelten Patientinnen auftrat. Sie war nur selten mit einer schwerwiegenden Infektion assoziiert, erforderte allerdings in Einzelfällen individuelle Dosis- beziehungsweise Therapieanpassungen, die jedoch keinen Wirksamkeitsverlust zur Folge hatten. Weitere seltene Nebenwirkungen waren Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Stomatitis, Anämie und Alopezie.

### Fazit

Palbociclib ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren. Mit dieser Substanz kann

in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Aromatasehemmer oder Fulvestrant) nach den Ergebnissen der Zulassungsstudien bei Patientinnen mit einem HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinom das PFS im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie verdoppelt werden.

### Quelle

Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle/Saale, Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Fachpressegespräch „EU-Zulassung von Ibrance (Palbociclib): Paradigmenwechsel in der Therapie des HR-positiven/HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs“, Berlin, 10. Januar 2017, veranstaltet von Pfizer Oncology.

### Literatur

1. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–39.
2. Finn RS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer *N Engl J Med* 2016;375:1925–36.
3. Finn RS, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (Paloma-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
4. Turner NC, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209–19.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

## Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener  
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler  
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert  
Homburg



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs  
Homburg



Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler  
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidt  
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger  
Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, †  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

## Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Dr. Bettina  
Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße;  
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

## Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg  
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Homburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim  
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz  
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle  
Prof. Dr. med. Martin Witzernath, Berlin  
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

## 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, André Caro

## Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52  
**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:  
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek  
Reiderstraße 34, 42566 Solingen  
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83  
E-Mail:  
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 35 vom 1. 10. 2016

## 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 € 112,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft € 14,- (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 einge reichte 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.  
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

## 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.

## Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany  
ISSN 0723-6913

## Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

**Grafik:** Ruth Hammelehle, Bad Boll

**Druck und buchbinderische Verarbeitung:**

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