

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Therapie neuroendokriner Tumoren

Semagacestat nicht wirksam bei Alzheimer-Demenz

Gute Langzeitwirkung von Macitentan bei pulmonaler arterieller Hypertonie

Längeres Überleben mit Lanreotid bei gastroenteropankreatischen Tumoren

Notizen

1/2

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

32. Jahrgang · Heft 1/2

Januar/Februar 2014

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)  
 Dr. Stefan Fischer  
 Rika Rausch  
 Dr. Tanja Sauße  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
 Telefon (0711) 25 82-234  
 Telefax (0711) 25 82-283  
 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
 Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

## Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg  
 Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München  
 Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
 Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
 Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
 Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen  
 Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
 Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
 Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
 Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln  
 Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
 Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Soyen/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, Hamburg  
 Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen  
 Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen  
 Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz  
 Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
 Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
 Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich  
 Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

EMBASE  
 Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Nachruf

Prof. Dr. Dr. Kurt Kochsiek † 1

## Übersicht

Anja Rinke und Rudolf Arnold, Marburg  
**Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren** 2

**Zertifizierte Fortbildung** 15



## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 17

Therapie der Alzheimer-Erkrankung: Semagacestat nicht wirksam

**Therapiehinweise** 18

Strenge Blutzuckereinstellung: Einfluss auf die Mortalität beim akuten Koronarsyndrom  
 – Angina pectoris: Welchen Nutzen bringt Pentaerithryltetranitrat als Add-on-Therapie?  
 – Pulmonale arterielle Hypertonie: Gute Langzeitwirkung von Macitentan – Perikarditis:  
 Colchicin unterstützt die Therapie akuter Perikarditis – Bipolar-I-Störung:  
 Lithium ist nur bei ausreichend hohen Plasmaspiegeln prophylaktisch wirksam

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 24

Autoimmune Lebererkrankungen: Bewährte und neue Therapiestrategien – Multiples  
 Myelom: Pomalidomid als neue Option für refraktäre Patienten – Metastasierendes  
 Kolorektalkarzinom: Regorafenib als neue Option – Gastroenteropankreatische Tu-  
 moren: Längeres progressionsfreies Überleben mit Lanreotid – Eisenmangelanämie:  
 Stellenwert der intravenösen Eisen-Gabe – Turoctocog alfa: Neuer rekombinanter  
 Faktor VIII für Patienten mit Hämophilie A – PREFER in AF: Jüngere Patienten mit  
 paroxysmale Vorhofflimmern werden häufiger mit NOAK behandelt – Chronisch  
 obstruktive Bronchitis: Dauertherapie mit Roflumilast gut wirksam – Pneumologie:  
 Neue Behandlungsoption und Perspektiven bei COPD

**Notizen** 35

**Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ**

**Impressum** 38

## Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält den Micromedex-Katalog der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart.  
 Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

## Prof. Dr. Dr. Kurt Kochsiek †

Wir nehmen Abschied von Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, der am 3. Dezember 2013 im Alter von 83 Jahren verstorben ist. Seit genau 15 Jahren, ab der Ausgabe 2/1999, hat Professor Kochsiek die Inhalte der *Arzneimitteltherapie* (AMT) als Herausgeber maßgeblich mitgeprägt und -verantwortet. Noch bis kurz vor seinem Tod trug er durch kritische Begutachtung von Manuskripten, durch Anregungen und Kommentare zum Gesicht der Zeitschrift bei.

Kurt Kochsiek studierte von 1950 bis 1955 an den Universitäten Mainz, Göttingen, Zürich und Heidelberg Medizin. Auf die Promotion folgten ab 1956 in Göttingen die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie sowie – nach einem Forschungsaufenthalt in Bethesda und Baltimore – im Jahr 1963 die Habilitation mit der Arbeit „Die Kälteverdünnungsmethode, ihre theoretischen Grundlagen und ihre klinische Anwendung“. 1973 folgte Professor Kochsiek einem Ruf auf den Lehrstuhl für Innere Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, verbunden mit der Leitung der Abteilung III der Medizinischen Universitätsklinik. 1980 wechselte er auf den Lehrstuhl für Innere Medizin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und übernahm hier die Leitung der Medizinischen Universitätsklinik I. Seinen Forschungsschwerpunkt, zuvor Koronardurchblutung und Kardiomyopathien, verlagerte er in Würzburg auf die Herzinsuffizienz. Mit seinen Arbeiten hatte er wesentlichen Anteil an der Gründung des Sonderforschungsbereichs 355 „Pathophysiologie der Herzinsuffizienz“ im Jahr 1993, dem er bis Ende 1998 als Sprecher vorstand. Heute ist Würzburg (seit 2010) Standort des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz.

Professor Kochsiek war über sein Spezialfach Kardiologie hinaus ein engagierter Vertreter der Inneren Medizin. Seine Kenntnisse und Erfahrungen als Internist und Kardiologe hat er an zahlreiche junge Ärzte weitergegeben, nicht zuletzt durch Begründung des Lehrbuchs „Innere Medizin“ (gemeinsam mit Meinhard Classen und Volker Diehl). Seine Publikationsliste umfasst eine Reihe weiterer Bücher und über 450 wissenschaftliche Arbeiten.

Mit seiner Emeritierung am 1. April 1998 gewann Professor Kochsiek Zeit für neue Aufgaben. Unter anderem fungierte er von 1999 bis 2004 als Präsidiumsmitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Er verfolgte aber auch weiterhin sehr interessiert die Entwicklungen der Inneren Medizin. Vor diesem Hintergrund nahm er zu unserer Freude die Einladung an, in das Herausbergremium der *Arzneimitteltherapie* einzutreten. Seither prüfte und kommentierte er unzählige Manuskripte und legte dabei besonderen Wert auf Praxisrelevanz, verständliche Wissensvermittlung sowie sprachliche und orthographische Sorgfalt. Des Weiteren trug er durch Vorschläge von Themen und Autoren zu den Inhalten der Zeitschrift bei – zuletzt bei der Herausbergersitzung im Oktober 2013, an der teilzunehmen ihm trotz bereits deutlicher Gebrechlichkeit selbstverständliche Pflicht und Freude war.

Wir trauern um einen großherzigen, liebenswürdigen und liebenswerten Menschen, dessen Rat und konstruktive Kritik wir sehr vermissen werden. Ihm gelten unser aufrichtiger Dank und unser ehrendes Gedenken, seiner Familie unser Mitgefühl.

Für die AMT-Redaktion      Für die Herausgeber  
Heike Oberpichler-Schwenk      Ernst Mutschler

# Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren

Anja Rinke und Rudolf Arnold, Marburg

Neuroendokrine Tumoren sind selten. Ihre Inzidenz nimmt aber seit etwa drei Jahrzehnten zu. Die Tumoren können entweder mit einem charakteristischen klinischen Syndrom einhergehen oder klinisch „stumm“ sein. Dann fallen sie durch ein verdrängendes Tumorwachstum oder als Zufallsbefunde auf. Die bildgebende Diagnostik umfasst Ultraschall, CT, MRT, die Somatostatinrezeptorzintigraphie und PET-Untersuchungen unter Verwendung spezieller Tracer wie <sup>68</sup>Gallium. Die Säulen der Therapie sind die Kontrolle der Symptome durch den Hormonexzess und die Kontrolle des Tumorwachstums. Für die Symptomkontrolle sind heute Somatostatinanaloga unverzichtbar. Die Chirurgie, die Biotherapie, die molekular-zielgerichtete Therapie, ablativ Verfahren, die Chemotherapie sowie die Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT) sind sich in der Regel ergänzende Pfeiler der antiproliferativen Therapie. Von verschiedenen Fachgesellschaften publizierte Leitlinien haben hilfreiche Algorithmen publiziert, wie man sich bei der Fülle unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten im Einzelfall verhalten kann.

*Arzneimitteltherapie 2014;32:2–13.*

## Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind seltene Tumoren, deren Inzidenz und Prävalenz in den letzten Jahrzehnten allerdings kontinuierlich gestiegen ist [45]. Die Gründe hierfür sind unklar: NET werden heute bei Untersuchungen öfters in Betracht gezogen und von Pathologen häufiger diagnostiziert. Darüber hinaus dürfte ein allgemeiner Anstieg ihrer Inzidenz vorliegen. Die Gesamtinzidenz in der Bevölkerung liegt bei etwa 5,3 Erkrankungen pro 100 000 Personen und Jahr [59], schwankt aber, abhängig vom Sitz des Primärtumors, beträchtlich: 0,86/100 000/Jahr für NET des Rektums und 0,32/100 000/Jahr für NET des Pankreas.

## Definition

Die Nomenklatur der NET war in den letzten Jahrzehnten einem ständigen Wandel unterworfen. Siegfried Oberndorfer prägte 1907 den Begriff „Karzinoid“, um das karzinomähnliche Wachstum der von ihm im Dünndarm entdeckten Tumoren zu charakterisieren [34]. Als „Karzinoide“ sollten heute allerdings nur noch solche NET bezeichnet werden, die ihren Ursprung in der Lunge, Thymus und im Magen-Darm-Trakt (Magen-, Appendix-, Rektumkarzinoide) haben, nicht aber solche des Pankreas. Der Oberbegriff für diese Tumoren ist der Terminus „neuroendokrine Neoplasie“ (NEN). Hochdifferenzierte Tumoren bezeichnet man als „neuroendokrine Tumoren“ (NET). Das gilt auch dann, wenn sie metastasiert sind. Niedrig differenzierte Tumoren werden als „neuroendokrine Karzinome“ (NEC) bezeichnet.

Pathohistologisch haben NEN einen gemeinsamen Phänotyp: sie lassen sich immunhistologisch mit pan-neuroendokrinen Markern wie Chromogranin A und Synaptophysin anfärben, ohne dass damit ausgesagt wird, dass sie embryologisch aus der Neuralleiste abstammen. NEN entwickeln sich aus vom Mesoderm abstammenden Stammzellen.

NEN können an verschiedenen anatomischen Stellen des gastro-entero-pankreatischen Systems, der Lunge, des Thymus und selten auch an anderen Stellen (Mamma, Niere, Prostata, Leber) entstehen, haben je nach Entstehungsort eine unterschiedliche Biologie und immer ein malignes Potenzial. Das wurde in der Vergangenheit oft nicht berücksichtigt, wenn die Wirkung neuer Arzneimittel evaluiert werden sollte. Wegen ihrer niedrigen Inzidenz und Prävalenz wurden oft NEN unterschiedlicher Herkunft in eine Therapiestudie eingeschlossen. Das hatte zur Folge, dass die Aussagekraft solcher Studien für den Stellenwert einer bestimmten Therapie (z. B. Chemotherapie) begrenzt war.

## Einstufung und Klassifizierung

Die jüngste WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2010 berücksichtigt die unterschiedliche Biologie der NEN und unterteilt sie in NET G1, NET G2 und NET/NEC G3 [45–47]. Dieses

---

*Prof. Dr. med. Rudolf Arnold, Dr. med. Anja Rinke, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Anneliese-Pohl-Krebszentrum Marburg, Comprehensive Cancer Center, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, E-Mail: arnoldr@mail.uni-marburg.de*

Grading orientiert sich am Proliferationsverhalten der Tumoren:

- G1-Tumoren sind sehr niedrig proliferativ, immer gut differenziert und weisen einen Ki-67-Index (Zellteilungsmarker) von  $\leq 2\%$  auf.
- G2-Tumoren sind auch gut differenziert, weisen aber eine höhere Proliferation auf, sichtbar an einem Ki-67-Index von 2 bis 20%.
- G3-NET sind hoch proliferativ mit einem Ki-67-Index von  $> 20\%$ . Sie können trotzdem noch gut differenziert sein. In diesem Fall trifft die Bezeichnung NET zu. Sind sie aber schlecht differenziert und klein- oder großzellig, spricht man von NEC (neuroendokrines Karzinom). NEC G3 haben fast immer eine sehr schlechte Prognose.

Das Grading von NEN ist von erheblicher prognostischer Bedeutung. So leben Patienten mit G1-Tumoren länger als solche mit G2- und G3-Tumoren [35]. Patienten mit G3-Tumoren profitieren in der Regel von einer Chemotherapie, Patienten mit G1-Tumoren nicht. Das Grading ist somit auch bezüglich einer zu wählenden Therapiestrategie von großer Bedeutung.

Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) hat darüber hinaus für NEN, die aus dem gastrointestinalen Bereich oder aus dem Pankreas stammen, eine TNM-Klassifikation (Staging) vorgeschlagen [46, 47]. Sie basiert auf bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT, MRT,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC/-NOC/-TATE-PET, Endoskopie, endoskopischem US) oder dem operativen Befund, ergänzt durch die Bestimmung von Biomarkern wie Chromogranin A. Auch das Tumor-Staging beeinflusst das Überleben und die Wahl einer geplanten Therapie [35].

Die neuesten Leitlinien für die Therapie neuroendokriner Tumoren (ENETS, ESMO, NANETS) berücksichtigen die unterschiedliche Biologie der NEN. Entsprechend wurden für die Tumoren je nach Herkunftsort gesonderte Therapieleitlinien vorgeschlagen, die auf dem Grading und Staging des jeweiligen Tumors beruhen und an denen sich die nachfolgenden Aussagen zur Therapie neuroendokriner Tumoren orientieren.

## Allgemeine Charakteristika neuroendokriner Tumoren

Alle NEN haben ein malignes Potenzial, das in der Regel von der Primärtumorgröße abhängt. Tumoren  $< 2\text{ cm}$  sind in aller Regel gutartig. Eine Ausnahme stellen duodenale Gastrinome und NET des distalen Jejunum und Ileum dar,

Tab. 1. Klassifikation neuroendokriner Tumoren

Lokalisation	Häufigkeit	Funktionelle Aktivität	Leitsymptome
Intestinaltrakt	ca. 50% aller NEN		
• Magen		Nein*	
• Duodenum		Ja/Nein	Zollinger-Ellison-Syndrom: Refluxkrankheit, Peptische Ulzera, Diarrhö
• Jejunum		Ja/Nein	Karzinoid-Syndrom: Flush, Diarrhö, Schwitzen, Karzinoid-Herzkrankung
• Ileum		Ja/Nein	
• Kolon		Nein	
• Rektum		Nein	
Pankreas	ca. 30% aller GEP-NET		
• Insulinom		Ja	Whipple-Trias: Symptome der Neuro-Hypoglykämie, niedriger Blutzucker, Besserung nach Glucosezufuhr
• Glukagonom		Ja/Nein	Nekrolytisches migratorisches Erythem, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust
• PPom		Nein	
VIPom		Ja/Nein	Verner-Morrison-Syndrom: Exzessive Diarrhöen, Hypokaliämie, Hypochlorhydrie
Gastrinom		Ja	Zollinger-Ellison-Syndrom: Peptische Ulzera, Refluxkrankheit, Diarrhöen, Hypergastrinämie, Säurehypersekretion
Somatostatinom		Nein**	
CRHom/ ACTHom		Ja	Ektopes Cushing-Syndrom
GHRHom/ GRFom		Ja	Ektopes Akromegalie-Syndrom
Calcitoninom		Ja/Nein	
Neurotensinom		Nein	
Parathomone related peptide secreting tumor		Ja	Hypercalcämie-Symptome wie bei Hyperparathyreoidismus

\* Die NET des Magens, Kolon, Rektum sowie der Appendix gehen in der Regel nicht mit einem klinischen Syndrom einher. Auch 70% der NET des Jejunums und des Ileums sind funktionell inaktiv und unterscheiden sich histologisch und immunhistologisch nicht von den an gleicher Stelle gelegenen, mit einem Karzinoid Syndrom einhergehenden Varianten.

\*\* Ob es ein Somatostatinom-Syndrom gibt, wird von Experten heute bestritten.

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin); CRH: Corticotropin releasing hormone (Corticoliberin); GEP: gastroenteropankreatisch; GHRH: Growth hormone releasing hormone (Somatoliberin); GRF: Growth hormone releasing factor; PP: pankreatisches Polypeptid; VIP: vasoaktives intestinales Peptid

die bereits bei einer Größe von wenigen Millimetern mit Lymphknotenmetastasen einhergehen können.

NEN können funktionell aktiv, das heißt mit einer Hormonsymptomatik einhergehend, oder funktionell inaktiv sein. Die funktionell aktiven Tumoren und ihre Leitsymptome sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Die meisten funktionell aktiven NEN sind maligne, haben große Primärtumoren oder metastasieren früh. Eine Ausnahme bilden die Insulinome. Von diesen sind etwa 95% gutartig und klein. Nur bei 5% der mit Hypoglykämien einhergehenden Insulinome handelt es sich um maligne Tumoren. Sie sind viel größer als ihre gutartigen Varianten und können mit regionalen und Fernmetastasen (Leber) einhergehen.

NET, vor allem G1-Tumoren, wachsen in der Regel sehr langsam. Nach WHO (World health organization) oder RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kann

zwar eine signifikante Zunahme des Wachstums schon innerhalb von drei Monaten nachweisbar sein, in anderen Fällen geht das Wachstum viel langsamer vor sich [48]. Wie nicht anders zu erwarten, haben Patienten mit einem spontan langsam wachsenden Tumor eine bessere Prognose als solche mit einem schneller wachsenden Tumor. Das langsame Wachstum erklärt, warum viele NET nicht oder nur ungenügend auf eine Chemotherapie ansprechen.

90% der NET weisen Rezeptoren für Somatostatin auf, insbesondere für die Subtypen 2a und 5. Somatostatin-Rezeptoren lassen sich mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und neuerdings mittels <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachweisen. Das hat auch eine therapeutische Relevanz, auf der die Biotherapie mit Somatostatin-Analoga und die Radiorezeptortherapie mit Gallium- oder Lutetium-markierten Somatostatin-Analoga beruht.

### Klinische Erscheinungsbilder neuroendokriner Tumoren

Die Symptome funktionell aktiver NEN sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Sie sind Folge der unkontrollierten Freisetzung der im Primärtumor oder in dessen Metastasen gebildeten Hormone.

Man spricht dann von einem Insulinom oder einem Gastrinom (**Tab. 1**), wenn das entsprechende klinische Syndrom vorliegt. Beim Insulinom sind dies Symptome der spontanen Neurohypoglykämie, die sich auf Glucosezufuhr hin bessern. Beim Gastrinom umfassen die Symptome gastroduodenale Ulzera und wässrige Diarrhöen als Folge der Säurehypersekretion. Zusätzlich zum vorliegenden Symptomkomplex muss der vom Chirurgen gefundene und vom Pathologen aufgearbeitete Tumor Insulin beziehungsweise Gastrin enthalten.

Funktionell inaktive NEN lassen sich pathohistologisch nicht von funktionell aktiven NEN unterscheiden. Sie können ebenfalls Hormone enthalten, setzen diese aber nicht frei. Oder aber die freigesetzten Hormone oder Peptide verursachen kein klinisches Bild. Das gilt für pankreatisches Polypeptid, Chromogranin A und seine Spaltprodukte, für Neuron-spezifische Enolase und andere Peptide. Funktionell inaktive NEN können sogar Insulin oder Gastrin enthalten. Man sollte solche Tumoren dann aber nicht als Insulinome oder Gastrinome bezeichnen, sondern diese Begriffe ihren mit funktioneller Aktivität einhergehenden Varianten vorbehalten. Funktionell inaktive NEN sind häufig Zufallsbefunde und werden durch bildgebende oder endoskopische Maßnahmen, die aufgrund anderer Indikation durchgeführt werden, entdeckt. Sie können aber zu Symptomen führen, wenn sie wachsen und Strukturen im Gastrointestinaltrakt beeinträchtigen. Am häufigsten sind Abdominalschmerzen, gelegentlich auch einmal ein Verschlussikterus. Funktionell inaktive NEN des Jejunums oder des Ileums führen nicht selten zu intermittierenden Bauchschmerzen, meist im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Diese Symptome sind entweder Folge einer zunehmenden Lumenobstruktion des Dünndarms oder Folge einer „desmoplastischen Reaktion“ des Mesenteriums. Darunter versteht man eine Bindegewebsvermehrung im Bereich der Mesenterialwurzel, bedingt durch Sekretionsprodukte des Tumors oder dessen Lymphknotenmetastasen. In die Bindegewebsvermehrung werden Gefäße, die den Darm versorgen, einbezogen. Während des Nahrungstransports reicht die Blutversorgung des entsprechenden Darmabschnitts nicht mehr aus, und es resultieren daraus Schmerzen. Wird ein Patient zu einem solchen Zeitpunkt operiert, meist unter den Zeichen des akuten Abdomens, findet der Chirurg einen bläulich-livide verfärbten Darm. Leider ergeben die körperliche Untersuchung sowie bildgebende Maßnahmen einschließlich CT und MRT in der Frühphase der Erkrankung häufig keinen wegweisenden Befund. Solche Patienten werden dann oft jahrelang unter der Fehldiagnose „funktionelle Magendarmerkrankung“ oder „irritables Darmsyndrom“ geführt. In anderen Fällen führen Leberrundherde, die im Rahmen einer US- oder CT-Untersuchung aus anderer Indikation entdeckt werden, zur Diagnose.

### Glossar

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CT	Computertomographie
CRH	Corticotropin releasing hormone
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DOTA-NOC	DOTA-[Nal3]-Octreotid
DOTA-TATE	DOTA-[Tyr3, Thr8]-Octreotid
DOTA-TOC	DOTA-[Tyr3]-Octreotid
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
FU	Fluorouracil
GRF	Growth hormone releasing factor
GHRH	Growth hormone releasing hormone
IFN	Interferon
MRT	Magnetresonanztomographie
mTor	Mammalian target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NANETS	Northern American Neuroendocrine Tumor Society
PRRT	Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie
PDGF	Platelet-derived growth factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
sstr	Somatostatin-Rezeptor
TAE	Transarterielle Embolisation
TACE	Trans-arterielle perkutane Chemo-Embolisation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIP	Vasoaktives Intestinalpeptid

Bei funktionell aktiven Tumoren zwingt das klinische Bild zur weiteren Abklärung. Diese besteht aus der biochemi-

### Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Bei funktionell aktiven Tumoren zwingt das klinische Bild zur weiteren Abklärung. Diese besteht aus der biochemi-

schen Diagnostik, der Tumorlokalisation sowie der histologischen Sicherung der Diagnose.

Die wichtigsten *biochemischen* Maßnahmen umfassen bei Verdacht auf Insulinom den über 72 Stunden oder bis zum Nachweis einer Hypoglykämie gehenden Fastentest. Die Hypoglykämie führt zur Neuroglukopenie, deren Symptome sich nach Glucosezufuhr wieder zurückbilden (Whipple-Trias: Hypoglykämie → Symptome der Neuroglukopenie → Verschwinden nach Glucosegabe). Bei Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom) ist der Nachweis der Säurehypersekretion bei gleichzeitig bestehender Hypergastrinämie zwingend, da eine Hypergastrinämie viel häufiger bei einer Achlorhydrie zum Beispiel im Rahmen einer Typ-A-Gastritis vorkommt. Da quantitative Säurebestimmungen heute nicht mehr durchgeführt werden, muss alternativ der pH-Wert im Magensaft bestimmt werden. Er liegt bei einem Gastrinom immer bei  $<2$ , bei der Achlorhydrie bei  $>3$ . Durch intravenöse Applikation von Sekretin lässt sich ein unmittelbar auf die Sekretion folgende Anstieg des Serumgastrins provozieren [40]. Bei anderen Ursachen der Hypergastrinämie fällt dagegen das Gastrin nach Sekretiongabe in der Regel ab. Der Test ist aber nicht spezifisch und kann falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse liefern. Er ist bei Patienten mit typischem klinischem Bild, saurem Magen-pH und deutlich erhöhten Gastrinspiegeln, die auch nach Absetzen von Protonenpumpenblocker persistieren, häufig verzichtbar [40]. Allerdings kann das Absetzen der Protonenpumpenhemmer für den Patienten schwerwiegende Folgen haben bis hin zur Ulkusperforation, wenn nicht gleichzeitig hoch dosiert  $H_2$ -Blocker verabreicht werden. Will man den Sekretintest dennoch durchführen, beispielsweise bei nur mäßig erhöhten Gastrinspiegeln, sollten Protonenpumpenhemmer etwa vier Wochen lang abgesetzt sein und gegen kurz wirksame Histamin- $H_2$ -Blocker in hoher Dosierung ausgetauscht werden. Letztere sind am Abend vor den geplanten Untersuchungen (Messung des Magen-pH, Sekretintest mit Gastrinbestimmungen) abzusetzen.

Beim Karzinoid-Syndrom führt die Messung der 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure, dem Abbauprodukt des Markerhormons Serotonin, im 24-Stunden-Sammelurin zur Diagnose. Bei den übrigen funktionell aktiven Tumoren genügt der Nachweis der Erhöhung des jeweiligen für die Symptomatik verantwortlichen Hormons: VIP (vasoaktives Intestinalpeptid) beim Verner-Morrison-Syndrom, Glucagon beim Glukagonom-Syndrom. Ein bei fast allen NET erhöhter Tumormarker ist das Plasma-Chromogranin A. Es korreliert mit der Tumormasse und eignet sich so zur Verlaufskontrolle.

Die Lokalisationsdiagnostik beruht auf den allgemein bekannten Maßnahmen zur Tumorlokalisation und umfasst den Routine-Ultraschall, endoskopische Untersuchungen, Kontrastmittel-verstärktes CT, MRT- und PET-Untersuchungen. Letztere werden heute unter Verwendung des Tracer  $^{68}\text{Gallium}$  ( $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC/-NOC) durchgeführt. Das  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC-PET ersetzt zunehmend die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Beide bildgebenden Maßnahmen beruhen auf dem Besatz der Zelloberfläche von NEN mit Somatostatin-Rezeptoren. Besonders die Subtypen 2a und 5 sind auf den meisten Tumoren exprimiert. Die  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC-PET ist wesentlich sensitiver als die



Abb. 1. Therapieprinzipien bei neuroendokrinen Tumoren

Szintigraphie [58] und erlaubt durch die Kombination mit der CT die genaue Lokalisation einer Mehranreicherung. Bei NEN des Pankreas, des Magens und des Rektums kommt zusätzlich der endoskopische Ultraschall zur Anwendung, weil er die empfindlichste Methode zur Erfassung der Tumorfunktion in tiefere Wandschichten darstellt und beispielsweise Pankreastumoren ab einer Größe von 2 mm erfassen kann. Das ist vor allem bei sehr kleinen Insulinomen von Bedeutung.

Die Diagnose wird gesichert durch den Pathologen. Am Operationspräparat oder an Ultraschall- bzw. CT-gesteuert entnommenen Gewebeproben kann er die Artdiagnose (neuroendokrin/nicht neuroendokrin) festlegen. Hierzu dient die Färbung mit den neuroendokrinen Markern Synaptophysin und Chromogranin A. Er erkennt, ob es sich um einen gut differenzierten oder schlecht differenzierten Tumor handelt und bedient sich dabei zur Festlegung des Gradings der immunhistologischen Ki-67-Färbung. Damit ist eine Aussage zur Proliferationsaktivität des Tumors möglich. Schließlich wird der Pathologe immunhistologische Hormonfärbungen vornehmen, um bei Verdacht auf Insulinom, Gastrinom oder auf Serotoninproduktion durch die jeweiligen Färbungen die klinische Diagnose zu erhärten. Bei unbekanntem Primarius können Spezialfärbungen zudem Hinweise auf dessen Sitz geben.

## Therapie neuroendokriner Tumoren

NEN-Patienten werden von Vertretern verschiedener medizinischer Subdisziplinen betreut: Chirurgen, Nuklearmedizinern, Gastroenterologen, Endokrinologen, Onkologen. Da das Spektrum therapeutischer Maßnahmen weit gefächert ist (Abb. 1) und die Evidenz für bestimmte therapeutische Maßnahmen aufgrund vielfach fehlender prospektiver und kontrollierter Studien gering ist, sollten Patienten mit NEN bevorzugt in Zentren behandelt werden, die über eine hohe Kompetenz auf dem Gebiet der NEN verfügen. Die European Neuroendocrine Tumor Society hat vor vier Jahren ein Exzellenzprogramm mit dem Ziel der Zertifizierung solcher europäischer Zentren begonnen, die sich nach-

prüfbar durch eine hohe klinische und wissenschaftliche Kompetenz auf dem Gebiet der NEN auszeichnen. So müssen diese in der Regel an überregionalen Krankenhäusern angesiedelten Zentren beispielsweise darlegen, dass alle NEN-Patienten in interdisziplinär besetzten Tumorboards besprochen werden, dass diagnostische und therapeutische Algorithmen vorliegen und eingehalten werden, dass die pathohistologische Gewebsaufbereitung leitliniengerecht erfolgt, und dass jährlich eine definierte Mindestanzahl an neuen Patienten in einem solchen Exzellenz-Zentrum behandelt wird. Die Zentren werden auf der ENETS-Website geführt ([www.enets.org/excellence.html](http://www.enets.org/excellence.html)).

### Chirurgische Therapie

Die Operation ist das einzige Verfahren, das einen NEN-Patienten heilen kann. Daher sollte stets als erstes überprüft werden, ob eine Operation mit kurativer Intention infrage kommt. Aber auch in palliativer Intention spielt die Chirurgie im Sinne des Tumordebülking oder der Primärtumorresektion zur Vermeidung von Komplikationen (z. B. Ileusprophylaxe) eine wichtige Rolle.

Die Größe des Primärtumors stellt ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Art der operativen Therapie dar. Das gilt besonders für NET des Magens und des Rektums („Karzinomide“). Bis zu einer Größe von 1 cm genügt die endoskopische Entfernung. Bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm Größe sollte vor der endoskopischen Entfernung eine endoskopische Ultraschalluntersuchung mit der Frage der Tiefeninfiltration und möglicher Vergrößerungen regionärer Lymphknoten erfolgen. Tumoren, die die Muscularis infiltrieren, und solche mit verdächtigen Lymphknoten sollten operiert werden. Im Bereich des Pankreas gilt ein Primärtumor < 2 cm in der Regel als benigne. Nur 6% dieser Tumoren sind maligne [6]. Ob Tumoren < 2 cm operiert werden sollten oder ob auch eine engmaschige Beobachtung gerechtfertigt ist, wird oft diskutiert und muss im Einzelfall entschieden werden [4, 5]. Im Gegensatz dazu gilt die Resektion des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten bei Tumoren mit Sitz im Ileum (mit und ohne Karzinoid-Syndrom) grundsätzlich als indiziert, selbst dann, wenn bereits mehrere kurativ nicht mehr resezierbare Lebermetastasen vorliegen [1, 19, 32, 49]. Im unteren Dünndarm können bereits Tumoren von wenigen Millimeter Größe zu Metastasen geführt haben. Daher muss bei solchen, beispielsweise bei Tumoren, die im Rahmen einer Screening-Koloskopie gefundenen wurden, immer eine onkologische Resektion mit Sanierung des regionalen Lymphabflussgebiets erfolgen. Dies verbessert nicht nur das Gesamtüberleben, sondern beugt einer desmoplastischen Reaktion des Mesenteriums mit Umscheidung der den Darm versorgenden Gefäße und einer Darmobstruktion vor.

In der metastasierten Situation gelten als Indikationen für eine palliative Chirurgie eine medikamentös nicht ausreichende Kontrolle des endokrinen Syndroms (Insulinom, VIPom, Karzinoid-Syndrom) und Debülking-Strategien, wenn damit 90% des Tumolvolumens entfernt werden können.

Neuroendokrine Tumoren der Appendix bis zu einer Größe von 1 cm sind mit einer einfachen Appendektomie ausreichend behandelt. Bei Tumoren > 2 cm sollte grundsätzlich

eine rechtsseitige Hemikolektomie mit Lymphknotenresektion erfolgen. Im Bereich zwischen 1 und 2 cm ist meist eine einfache Appendektomie ausreichend; eine Ausnahme bilden solche, die in das Mesenteriolum der Appendix infiltrieren. Hier ist wegen der Gefahr einer bereits erfolgten Absiedelung in regionale Lymphknoten eine rechtsseitige Hemikolektomie angezeigt.

### Lokal ablative Maßnahmen

Sie umfassen verschiedene Maßnahmen wie die Radiofrequenzablation oder Laserablation weniger kleiner Lebermetastasen, die Embolisation von Lebermetastasen mit (TACE) und ohne (TAE) Beifügung eines Chemotherapeutikums und als jüngste Entwicklung die „selektive interne Radiotherapie“ (SIRT). Die Radiofrequenzablation wird oft im Zusammenhang mit einer Debülking-Operation eingesetzt, wenn nach einer rechts- oder linksseitigen Hemihepatektomie im verbleibenden Leberlappen noch wenige kleine Metastasen vorhanden sind. SIRT ist eine nuklearmedizinische Therapie, die auf dem Einbringen von „Mikrosphären“, also kleinen mit <sup>90</sup>Yttrium beladenen Kügelchen, in tumornahe Äste der Arteria hepatica beruht. Am meisten Erfahrungen bestehen mit der TACE bzw. TAE, die beide eine günstige Wirkung hinsichtlich Symptom- und Tumorkontrolle aufweisen. Bis jetzt liegen keine Untersuchungen vor, die SIRT und Embolisation miteinander verglichen haben. Beide scheinen aber etwa gleich wirksam zu sein.

### Medikamentöse Therapie

Diese umfasst die in **Abbildung 1** dargestellten Therapiealternativen, also Biotherapie, Molekular zielgerichtete Therapie und Chemotherapie.

#### Biotherapie: Somatostatin-Analoga

Unter Biotherapie versteht man eine Therapie mit Somatostatin-Analoga, insbesondere Octreotid, Lanreotid und Pasireotid, sowie mit Interferon alfa.

**Somatostatin** ist ein 1974 im Hypothalamus nachgewiesenes natives inhibitorisches Peptidhormon [8]. Das dort freigesetzte Hormon gelangt über ein Portalsystem zur Hypophyse und hemmt hier die Freisetzung von Hormonen. Somatostatin produzierende Zellen kommen aber auch an vielen anderen Stellen des Organismus, insbesondere im Gastrointestinaltrakt vor. Somatostatin hemmt auf autokrinen Wege sowohl die endokrine als auch die exokrine Sekretion benachbarter Zellen. Es beeinflusst die intestinale Motilität und die Motilität der Gallenblase. Das in den Zellen gebildete Prosomatostatin wird durch gewebsspezifische Degradation in das aus 14 Aminosäuren bestehende Somatostatin 14 und das aus 28 Aminosäuren bestehende Somatostatin 28 gespalten [25]. Experimentell konnte weiter gezeigt werden, dass Somatostatin auch das Tumorstadium durch Hemmung der Zellproliferation und der Angiogenese sowie durch Induktion von Apoptose beeinflussen kann [2, 25, 55].

Um seine Wirkung zu entfalten, muss Somatostatin zunächst an spezifische Somatostatin-Rezeptoren gebunden werden. Es gibt fünf Somatostatin-Rezeptoren (sstr1–5), die man auf normalem menschlichem Gewebe findet [7, 23, 55, 56]. In endokrinen Organen und endokrinen Tumoren

finden sich überwiegend die Subtypen sstr2 und sstr5 [2, 7, 23, 55]. Auf menschlichem Gewebe findet sich der Subtyp sstr2a [55]. Durch Bindung von Somatostatin an seinen Rezeptor wird eine receptorspezifische Signaltransduktion aktiviert.

**Synthetische Derivate.** Da die nativen Somatostatin-Analoga durch raschen enzymatischen Abbau nur eine Halbwertszeit von <3 Minuten haben, wurden für den therapeutischen Einsatz synthetische Derivate mit längerer Halbwertszeit entwickelt: Octreotid, Lanreotid sowie Pasireotid. Octreotid liegt in einer subkutan applizierbaren „intermediate-release“- (Dosierung: 3-mal 50 bis 3-mal 200 µg s. c. pro Tag; Sandostatin®) und in einer intramuskulär applizierbaren „long-acting“(LAR)-Form vor (Dosierung: 10 bis 30 mg i. m. alle 28 Tage; Sandostatin® LAR®) [50]. Die LAR-Form wurde durch Bindung des aus nur 8 Aminosäuren bestehenden Somatostatin-Analogons Octreotid an spezielle Polymere erreicht und weist eine Wirkdauer von vier Wochen auf. Auch Lanreotid liegt in einer „extended release formulati-on“ vor, die über 28 Tage wirksam und als Somatuline Autogel® im Handel ist (Dosierung: 60 bis 120 mg alle 28 Tage) [52]. Octreotid und Lanreotid binden bevorzugt an den Rezeptor sstr2 und mit geringerer Affinität an sstr5. Octreotid und Lanreotid sind nach bisherigen Erfahrungen gleich wirksam. Pasireotid (Som230) ist dagegen ein Multirezeptoranaloga und bindet mit hoher Affinität an sstr1, 2, 3 und 5. Im Vergleich mit Octreotid bindet es 2,5-mal schwächer an sstr2 [51]. Ob Pasireotid eine stärkere symptomatische und auch antiproliferative Wirkung hat, wird derzeit in mehreren Studien untersucht.

Octreotid ist zugelassen für die Behandlung der Symptome beim Karzinoid-Syndrom (Durchfälle, Flush), der Durchfälle bei VIPom, der Hauterscheinungen beim Glukagonom sowie bei der Akromegalie. Lanreotid ist in Europa, nicht den USA, zugelassen zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, also ähnlich wie Octreotid. Pasireotid ist bislang nur zur Therapie des zentralen Cushing-Syndroms zugelassen [50–52].

Für die symptomatische Behandlung neuroendokriner Tumoren stehen also hoch wirksame und zugleich nebenwirkungsarme, allerdings nur intramuskulär (Octreotid LAR®) bzw. tief subkutan (Somatuline Autogel®) applizierbare Substanzen zur Verfügung. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten sind sie die wirksamsten Arzneistoffe zur Behandlung des Flush und der Diarrhöen beim Karzinoid-Syndrom, der Durchfälle bei VIPom (Werner-Morrison-Syndrom) und des migratorischen nekrolytischen Erythems beim Glukagonom [27]. Für die Prophylaxe und Behandlung der Karzinoid-Krise, die besonders bei der Einleitung einer Narkose oder bei der Manipulation während der chirurgischen Tumorentfernung auftreten kann, sind Somatostatin-Analoga unverzichtbar. Zur Therapie der Ulkuskrankheit und der sekretorischen Diarrhö beim Zollinger-Ellison-Syndrom sind sie allerdings ungeeignet, da hier die oral verabreichbaren, hochpotenten Protonenpumpenhemmer zur Verfügung stehen. Zur Behandlung der Hypoglykämien beim Insulinom sind Somatostatin-Analoga bedingt geeignet und nur bei der Hälfte der Patienten wirksam. Weil sie nicht nur die Insulinsekretion aus den Tumorzellen, sondern auch die pankreatische Glucagonproduktion hem-

men, können Somatostatin-Analoga die Hypoglykämieeinigung sogar verstärken.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Somatostatin-Analoga zählen Knötchen und Schmerzen an den Injektionsstellen, Diarrhöen, Flatulenz, gelegentliche Übelkeit, Gallensteine sowie ein Anstieg des Blutzuckers [15].

**PROMID und CLARINET.** Lange umstritten war die Frage, ob Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Tumoren auch das Wachstum hemmen können. Darauf wies zwar eine Reihe von Beobachtungen hin, die sich aber immer nur auf kleine Fallserien mit unterschiedlichen Tumorentitäten bezogen, nicht Plazebo-kontrolliert waren und keine Information zum Grading und zur Tumorlast berücksichtigten. Derzeit liegen zwei Plazebo-kontrollierte Therapiestudien vor, die überzeugend zeigen, dass Somatostatin-Analoga antiproliferativ wirken. Das hat zuerst die PROMID-Studie gezeigt, eine Plazebo-kontrollierte, prospektive und randomisierte Phase-III-Studie, in die ausschließlich Patienten mit gut differenzierten Midgut-Tumoren, die im distalen Jejunum und Ileum ihren Ausgang nehmen, eingeschlossen wurden. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (time to tumor progression, TTP) war in der Octreotid-Gruppe 14,3 Monate und damit signifikant länger als in der Plazebo-Gruppe (6,0 Monate). Der Effekt war sowohl bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren (Karzinoid-Syndrom) als auch bei funktionell inaktiven Tumoren vorhanden und galt besonders für Patienten mit niedriger Tumorlast [48]. Eine weitere prospektive, Plazebo-kontrollierte Studie (Controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with GEP-NET, CLARINET) untersuchte den Effekt von 120 mg Lanreotide Autogel bei verschiedenen entero-pankreatischen Tumoren und bestätigte zum einen die PROMID-Ergebnisse bei Midgut-Tumoren. Darüber hinaus konnte durch CLARINET gezeigt werden, dass Lanreotid auch das Wachstum funktionell nichtaktiver neuroendokriner Tumoren des Pankreas hemmt. Während das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Lanreotid-Gruppe nach 2-jähriger Behandlung noch nicht erreicht war, betrug es in der Plazebo-Gruppe 18 Monate [10].

Damit liegen jetzt zwei prospektive, Plazebo-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und verschiedenen Somatostatin-Formulierungen vor, die unabhängig voneinander belegen, dass Somatostatin-Analoga antiproliferative Wirkung haben. Das ist wegen der wenigen UAW dieser Therapie für die betroffenen Patienten von nicht zu unterschätzendem Wert, zumal alle medikamentösen und interventionellen Alternativen mit *mehr* UAW behaftet sind.

Ob sich dieser günstige antiproliferative Effekt hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auch auf das Gesamtüberleben auswirkt, ist noch nicht bekannt. Allerdings existieren einige Hinweise, die in diesem Sinne interpretiert werden können. So ist das Überleben von Patienten bei Ansprechen auf eine Biotherapie günstiger als bei Nichtansprechen [3, 21]. Das mittlere Überleben von Patienten mit NEN war vor der Einführung von Somatostatin-Analoga kürzer als nach deren Einführung in den 1980er-Jahren [59]. Aus heutiger Sicht stellt die Gabe von Somatostatin-Analoga die Therapie der ersten Wahl für folgende Patienten dar:

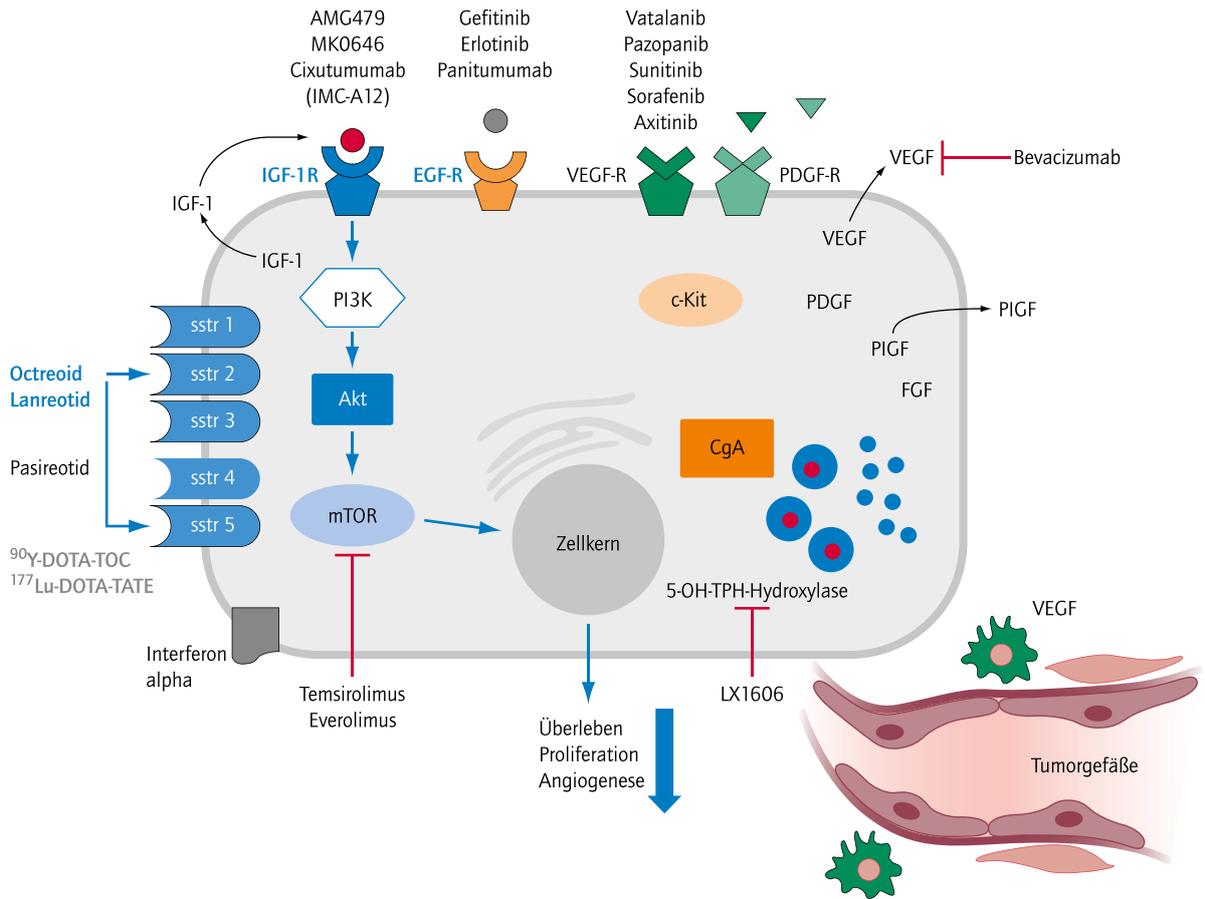


Abb. 2. Biotherapie und molekulare zielgerichtete Therapieansätze bei neuroendokrinen Tumoren (Mit Genehmigung von Pavel M [38])  
Die Therapien wirken über eine Interaktion mit den Rezeptoren oder den Signalwegen. Im klinischen Einsatz sind Therapien, die mit Wachstumsfaktorrezeptoren wie VEGF-R und mit mTor interagieren.

EGF-R: epidermal growth factor receptor; FGF: fibroblast growth factor; IGF-R: insulin-like growth factor receptor; mTor: mammalian target of rapamycin; PDGF-R: platelet-derived growth factor receptor; PIGF: placental growth factor; sstr: Somatostatin-Rezeptor; TPH: Tryptophan; VEGF-R: vascular endothelial growth factor receptor

- G1-/G2-Tumoren mit einem Ki-67 von <10%, also langsam wachsend, da nur gering proliferativ
- geringe Tumorlast
- funktionell aktive ebenso wie funktionell inaktive Tumoren

Die PROMID-Daten sind bereits in internationale Leitlinien eingeflossen. Für die Daten der CLARINET-Studie wird dies voraussichtlich in Kürze geschehen.

#### Biotherapie: Interferon alfa

Die Datenlage für Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) ist viel schlechter als für die Somatostatin-Analoga. Es konnte aber gezeigt werden, dass IFN- $\alpha$  sowohl die Hormonsekretion der neuroendokrinen Tumoren hemmt und so zur Symptomenkontrolle dient als auch antiproliferativ wirkt [17, 36, 39]. Die Wirkung wird über die Induktion von Apoptose, durch Immunmodulation und durch antiangiogenetische Effekte erklärt. IFN- $\alpha$  bindet an Typ-I-IFN-Rezeptoren und aktiviert JAK-STAT-Signalkaskaden. Die antiproliferative Wirkung beruht auf Beobachtungen aus prospektiven, jedoch nicht Plazebo-kontrollierten Studien [36]. IFN- $\alpha$  ist zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms zugelassen. Es hat ein Nebenwirkungsspektrum, das dem der Somatostatin-Analoga klar unterlegen ist. Während bei den Somatostatin-Analoga nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche sehr selten

sind, müssen beim IFN- $\alpha$  15 bis 20% der behandelten Patienten die Therapie wegen UAW beenden. Auch die Kombinationstherapie mit Somatostatin-Analoga plus IFN- $\alpha$  wird gelegentlich favorisiert. Sie ist nach Studienlage der Therapie mit den Einzelsubstanzen nicht überlegen [3, 17], kann aber in Einzelfällen zumindest versucht werden [18]. Zusammenfassend existiert vor allem wegen des Nebenwirkungsspektrums von IFN- $\alpha$  nur in Ausnahmefällen eine Indikation für dessen Einsatz in der Erstlinientherapie.

#### Molekulare zielgerichtete Therapien

Abbildung 2 zeigt vereinfacht eine neuroendokrine Tumorzelle, ihre zahlreichen Rezeptoren und einen kleinen Ausschnitt der Signalkaskaden, die durch die Interaktion von Liganden (in der Regel Wachstumsfaktoren) mit den Rezeptoren aktiviert werden. Im Resultat führt die Aktivierung der verschiedenen Rezeptoren über eine Beeinflussung der DNA-Synthese im Zellkern zu einer Stimulation oder zu einer Hemmung der Zellproliferation, der Angiogenese und des Überlebens einer Tumorzelle.

Als molekular zielgerichtet bezeichnet man solche Therapien, die mit den Rezeptoren selbst oder mit den Rezeptorvermittelten intrazellulären Signalkaskaden interagieren, sie stimulieren oder hemmen. Insofern ist auch die Therapie mit Somatostatin-Analoga und IFN- $\alpha$  eine molekular

zielgerichtete Therapie, weil durch die Bindung von Somatostatin-Analoga oder von Interferon an die auf der Zelloberfläche befindlichen Somatostatin- bzw. Interferon-Rezeptoren intrazelluläre Signalkaskaden in Richtung einer Hemmung der Proliferation beeinflusst werden.

#### Molekular zielgerichtete Therapie: Sunitinib

Sunitinib (Sutent®) ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinasehemmer, der unter anderem an den VEGF (Vascular endothelial growth factor)- und an den PDGF (Platelet derived growth factor)-Rezeptor bindet und so die durch diese Rezeptoren stimulierten Tyrosinkinasen hemmt. Auch andere Tyrosinkinasen wie KIT, FLT3 und RET werden gehemmt [13]. VEGF und PDGF sind proangiogenetische Substanzen, die für die Blutgefäßbildung in normalem und vor allem in Tumorgewebe wichtig sind. VEGF-Expression in gut differenzierten NEN ist assoziiert mit dem Auftreten von Metastasen und einem kürzeren progressionsfreien Überleben [61, 63].

Die Hemmung der Angiogenese durch Sunitinib ist vermutlich der wesentliche Wirkungsmechanismus dieses Multityrosinkinaseinhibitors in der Behandlung von Patienten mit NET. Die Wirksamkeit haben eine Reihe kleinerer Studien gezeigt. Diese Ergebnisse wurden durch eine große Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Patienten, bei denen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas vorlagen, bestätigt. In einer Dosierung von 37,5 mg verlängerte Sunitinib das progressionsfreie Überleben auf 11,4 Monate im Vergleich zu 5,5 Monaten in der Placebo-Gruppe [43]. Die meisten Patienten hatten wie in der PROMID- oder der CLARINET-Studie einen Wachstumsstillstand als bestes therapeutisches Ereignis.

Weniger als 10% der Patienten erlebten eine echte Tumorreduktion. Im Vergleich zu den Somatostatin-Analoga sind aber die UAW einer Therapie mit Sunitinib ungleich gravierender: 60% der Patienten litten unter Durchfällen (5% Grad 3 oder 4), 45% unter Übelkeit, gefolgt von Müdigkeit, Schwäche, Hypertonie und Neutropenie. Sunitinib ist zugelassen in den USA und in Europa für die Behandlung pankreatischer NET. Offen ist die Frage, ob Sunitinib auch das Gesamtüberleben der Patienten günstig beeinflusst [44].

Ein weiterer Hemmer der Blutgefäßbildung ist Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, der an VEGF bindet und so die Blutgefäßneubildung hemmt. Er wird unter anderem in der Behandlung der feuchten Makuladegeneration eingesetzt, aber auch in der Behandlung verschiedener Malignome wie dem Dickdarmkrebs, dem nichtkleinzelligen Lungenkrebs sowie beim Glioblastom. Derzeit untersucht eine Phase-III-Studie (SWOG S0518), inwieweit Bevacizumab zusammen mit einem Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Neoplasien antiproliferativ wirksam ist. Eine Studie mit kleinen Fallzahlen weist darauf hin [61].

Inwieweit die anderen in **Abbildung 2** gezeigten Multityrosinkinasehemmer wie Vatalanib, Sorafenib und Pazopanib ebenso wirksam sind wie Sunitinib, bei vergleichbarem UAW-Profil, ist noch offen. Dies wird gegenwärtig in Phase-II-Studien geprüft.

#### Molekular zielgerichtete Therapie: Everolimus

mTor (mammalian target of rapamycin) ist eine Serin/Threonin-Kinase. Es hat eine wichtige und zentrale Rolle im Stoffwechsel einer Zelle und integriert verschiedene Signalkaskaden, die durch Wachstumshormone aktiviert werden. Aktivierung von mTor bedeutet vermehrte Proliferation, vermehrte Angiogenese und längeres Überleben der Zelle. Bei einer Reihe genetisch bedingter neuroendokriner Tumorerkrankungen ist der mTor-Signalweg aktiviert. Dazu zählen multiple endokrine Neoplasie (MEN) I, die tuberöse Sklerose 2 (TSC 2), die Neurofibromatose 1 und die von Hippel-Lindau-Erkrankung. Auch dann, wenn Hemmer von mTor vermindert exprimiert werden (wie bei der TSC2), kann es über einen Anstieg der Proliferation zum Tumorwachstum kommen. Die in **Abbildung 2** dargestellte Akt/mTor-Kaskade ist besonders wichtig für die Entstehung pankreatischer NET, wie an einem transgenen Mausmodell gezeigt werden konnte [12].

Zu den Hemmern von mTor zählen die Rapamycin-Abkömmlinge Temsirolimus und Everolimus. Beide Substanzen haben sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen. Besonders Everolimus wurde in Phase-II- und -III-Studien untersucht. RADIANT I ist eine offene Phase-II-Studie, in die 160 Patienten mit pankreatischen NET eingeschlossen wurden. Everolimus 10 mg pro Tag oral allein oder in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR i. m. alle vier Wochen führte zu einer hohen Stabilisierungsrate. Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war im Everolimus-Arm allein 9,7 Monate und im kombinierten Arm 16,7 Monate [60]. Das Ergebnis führte zu einer Phase-III-Studie mit 410 Patienten (RADIANT III) mit pNET, die auf 10 mg Everolimus pro Tag oder auf Placebo in einem prospektiven und doppelblinden Prüfungsansatz randomisiert wurden. Das PFS war im Everolimus-Arm mit 11 Monate signifikant länger als im Placebo-Arm mit 4,6 Monaten. Auch hier war der Wachstumsstillstand der Tumoren das am häufigsten anzutreffende günstige Ereignis, wohingegen Tumorregression nach radiologischen Kriterien mit 5% selten erreicht wurde [62]. Die Daten der RADIANT-III-Studie führten zur Zulassung von Everolimus bei Patienten mit pankreatischen NET.

In die Radiant-II-Studie sollten dagegen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinoid-Syndrom eingeschlossen werden (n=429). Überraschenderweise lag dabei nur in der Hälfte der Fälle der Primärtumor im Dünndarm. Die anderen Patienten hatten den Primärtumor an anderer Stelle, viele in der Lunge. Verglichen wurde die Kombination von 30 mg Octreotid LAR i. m. alle vier Wochen plus täglich 10 mg Everolimus mit 30 mg Octreotid LAR alle vier Wochen plus Placebo. In dieser ebenfalls prospektiven Placebo-kontrollierten Studie waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Das PFS war in der Gruppe Everolimus plus Octreotid LAR 16,4 Monate versus 11,3 Monate im Octreotid-Arm ohne Everolimus. Das vordefinierte Signifikanzniveau in der zentralen Auswertung der Bildgebung wurde knapp verfehlt. Die Erklärung ist naheliegend. Bereits die PROMID-Studie hatte gezeigt, dass Octreotid LAR zu einer signifikanten Verbesserung des PFS bei NEN des Midgut führt. Ein zusätzlicher Effekt von Everolimus ist zwar vorhanden, die Unterschiede waren aber nicht signifikant [37]. Eine

Tab. 2. Chemotherapie-Schemata bei neuroendokrinen Pankreastumoren (I–III) sowie bei schlecht- bzw. undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (IV)

I	Streptozocin	500 mg/m <sup>2</sup> /Tag an Tag 1–5, i. v.	Dauer des Zyklus: 6 Wochen
	Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> /Tag an Tag 1–5 i. v.	
	oder		
	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 22 i. v.*	
	* Maximale kumulative Dosis: 500 mg/m <sup>2</sup> Wegen der emetogenen Wirkung von Streptozocin sollte ein 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist und bei schwer beeinflussbarer Erbrechen der NK <sub>1</sub> -Antagonist Aprepitant plus ein 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist plus Dexamethason verabfolgt werden.		
II	Capecitabin	750 mg/m <sup>2</sup> 2-mal tgl. an Tag 1–14 oral	Dauer des Zyklus: 28 Tage
	Temozolomid	150 mg/m <sup>2</sup> tgl. an Tag 10–14 oral	
	Vor der Einnahme von Temozolomid Gabe eines 5-HT <sub>3</sub> -Antagonisten. Falls keine nennenswerte Hämatoxizität vorliegt, kann die Temozolomid-Dosis auf 200 mg/m <sup>2</sup> gesteigert werden.		
III	Dacarbazin (DTIC)	650 mg/m <sup>2</sup> über 60–90 Minuten	Einmalig alle 4 Wochen i. v.
IV	Etoposid	130 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1–3	Wiederholung alle 28 Tage
	Cisplatin	45 mg/m <sup>2</sup> an Tag 2 und 3	
	Wegen der emetogenen Wirkung Tripeltherapie wie beim Streptozocin-Schema. Alternativ kann anstelle des Cisplatin auch Carboplatin (AUC 5) an Tag 1 plus Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1–3 verabfolgt werden.		

Zulassung von Everolimus beim Karzinoid-Syndrom liegt nicht vor.

Das UAW-Spektrum von Everolimus umfasst als häufigste unerwünschte Wirkung eine Stomatitis, gefolgt von Ausschlag, Diarrhö, Müdigkeit, Neigung zu Infektionen, Anämie und Pneumonitis. Bei 13% der mit Everolimus behandelten Patienten trat eine diabetische Stoffwechsellaage auf.

#### Molekular zielgerichtete Therapie: Telotristat Etiprat

Für die Behandlung der Diarrhö und des Flushs beim Karzinoid-Syndrom genügt in aller Regel die Gabe von langwirkenden Somatostatin-Analoga. Im Verlauf der Erkrankung kann es als Folge einer Tachyphylaxie oder bei Tumorprogression zu einer ungenügenden Kontrolle des Karzinoid-Syndroms durch alleinige Gabe von Somatostatin-Analoga kommen. Der neue, oral verabreichbare, systemisch wirkende Hemmer des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase, das die Konversion von Tryptophan zu Serotonin katalysiert, ist eine vielversprechende Ergänzung zu den Somatostatin-Analoga. Es wird derzeit multizentrisch untersucht, inwieweit sich Telotristat Etiprat günstig auf die Durchfälle und die Abdominalbeschwerden bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom auswirkt, die mit Somatostatin-Analoga allein nicht mehr ausreichend behandelt sind. Auch ein möglicher, günstiger Effekt auf das Fortschreiten einer Karzinoid-Herzkrankung wird diskutiert.

#### Chemotherapie

Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (G1 und G2) sprechen mit Ausnahme von Tumoren des Pankreas auf eine Chemotherapie ungenügend an. Das gilt besonders für Tumoren des Midgut (unteres Jejunum und Ileum). G3-Tumoren/neuroendokrine Karzinome sprechen dagegen auf Somatostatin-Analoga schlecht, auf eine Chemotherapie aber gut an. Eine der Ursachen für das schlechte Ansprechen von G1- und G2-Tumoren extrapancreatischer NET auf eine Chemotherapie könnte in der geringen Zellteilungsrate der Tumoren liegen.

#### Chemotherapie gut differenzierter (G1 und G2) pankreatischer Tumoren

Seit mehr als zwei Jahrzehnten ist eine Therapie mit Streptozocin plus Doxorubicin oder von Streptozocin plus Fluorouracil (FU) etabliert (Tab. 2) [29]. Die Ansprechraten schwanken in der Literatur sehr und liegen zwischen 6 und 69%. Die Therapie wird allgemein gut vertragen. Neben Übelkeit und Erbrechen ist besonders die Nephrotoxizität von Streptozocin zu beachten. Weitere Chemotherapie-Schemata enthalten Kombinationen von Streptozocin, Doxorubicin und FU [22], Dacarbazin [42], Temozolomid plus Capecitabin [54] sowie Temozolomid plus Bevacizumab [11]. Insbesondere die Kombinationstherapie Temozolomid plus Capecitabin erscheint aufgrund hoher Ansprechraten bei guter

Verträglichkeit vielversprechend, allerdings basieren die Daten auf einer nichtkontrollierten Studie mit einer geringen Fallzahl [54].

Die Ansprechraten bei Tumoren extrapancreatischen Ursprungs sind viel geringer. Daher können die in Tabelle 2 angegebenen Therapieschemata für Patienten mit Tumoren des Magen-Darm-Trakts generell nicht empfohlen werden. Auf dem ASCO 2012 wurde eine Therapiestudie mit 49 Patienten [26] vorgestellt, die an progressiven, metastatischen, gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts erkrankt waren. 40 Patienten hatten einen Primärtumor im Midgut (Dünndarm). Die Patienten erhielten eine Therapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab 7,5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 i. v. alle 3 Wochen plus Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> 2-mal täglich oral an Tag 1 bis 14 (Zyklusdauer 22 Tage).

Die Ergebnisse waren mit einer PFS-Rate von 55% nach 18 Monaten überraschend gut und sollten zunächst in einer kontrollierten Phase-III-Studie überprüft werden, bevor dieses Schema empfohlen werden kann.

#### Chemotherapie bei G3-Tumoren

Bei G3 und undifferenzierten, klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen ist seit vielen Jahren die Kombination aus Etoposid plus Cisplatin Standard (Tab. 2, IV) [28]. Anstelle von Cisplatin kann allerdings auch Carboplatin verwendet werden [53]. Die Ansprechraten sind hoch, allerdings ist die Dauer des Ansprechens kurz und die Prognose schlecht. Eine Zweitlinientherapie ist nicht etabliert.

Eine skandinavische Arbeitsgruppe berichtete kürzlich über 25 Patienten, die nach einer Tumorprogression unter einer Erstlinienchemotherapie entweder Temozolomid 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup> für 5 Tage und Wiederholung jede 4. Woche oder die Kombination aus Capecitabin 750 bis 1000 mg/m<sup>2</sup> 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 plus Temozolomid 150 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 10 bis 14 erhielten. 33% der Patienten sprachen auf die Therapie mit einer partiellen Remission und 38% mit einer Stabilisierung ihrer Erkrankung

an [57]. Diese überraschend günstigen, allerdings retrospektiv erhobenen Befunde bedürfen einer Bestätigung durch eine kontrollierte prospektive Studie.

### Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT)

Das Therapieverfahren basiert auf der Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren auf der Oberfläche der meisten neuroendokrinen Tumorzellen. Die heute für die PRRT am häufigsten verwendeten Somatostatin-Analoga sind DOTA-TATE und DOTA-TOC. Beide haben eine hohe Affinität zum häufigsten Subtypsstr2. Als Strahlenquelle dient entweder <sup>177</sup>Lutetium oder <sup>90</sup>Yttrium. <sup>90</sup>Yttrium ist ein reiner Beta-Strahler, <sup>177</sup>Lutetium emittiert auch Gamma-Strahlen. Das markierte Somatostatin-Analogon wird von der Zelle internalisiert und wirkt über die intrazelluläre Bestrahlung antiproliferativ. Kritische Organe, die bei einer PRRT geschädigt werden können, sind die Niere und das Knochenmark. Die Nierentoxizität wird durch die Koinfusion einer Arginin/Lysin-haltigen Aminosäurelösung, die die tubuläre Rückresorption von bereits ausgeschiedenen markierten DOTA-TATE/TOC hemmt, gemindert. Die Nephrotoxizität ist bei Verwendung von <sup>90</sup>Yttrium als Strahler ausgeprägter als bei einer <sup>177</sup>Lutetium-basierten PRRT. Die Hämatotoxizität ist in der Regel transient, bei etwa 1% der behandelten Patienten wurde allerdings ein myelodysplastisches Syndrom beobachtet. Meist werden 2 bis 4 Zyklen im Abstand von 6 bis 12 Wochen verabfolgt: 7400 MBq <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE oder 3700 MBq <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC. Die Ergebnisse in den meisten Zentren sind gut. Die publizierten Raten für ein objektives Ansprechen mit Tumorregression schwanken allerdings von Zentrum zu Zentrum und betragen zwischen 4 und 30%. Bei den meisten Patienten wird eine Stabilisierung des Tumorwachstums erreicht, die berichteten medianen PFS-Daten sind mit 16 bis 40 Monaten lang [9, 14, 20, 24]. Patienten, die auf die Therapie mindestens mit einer Stabilisierung der Erkrankung ansprechen, haben einen Überlebensvorteil [24]. Prognostisch günstige Faktoren für ein Therapieansprechen sind ein hoher Rezeptorbesatz, eine geringe hepatische Tumorlast, ein gutes Allgemeinbefinden, keine vorherige Chemotherapie und das Fehlen ossärer Metastasen [20, 24].

### Zusammenfassung der therapeutischen Optionen

Wie soll man sich bei der Fülle der angegebenen Therapiemöglichkeiten im Einzelfall verhalten? Hier sind Algorithmen hilfreich, die von verschiedenen Fachgesellschaften publiziert wurden. Wichtig ist, dass NET-Patienten in einem Zentrum vorgestellt werden sollten, das auf dem Gebiet besondere Erfahrung hat und das eine im Tumorboard diskutierte und konsentrierte leitlinienbasierte Therapie anbietet.

Derzeit existierende Leitlinien stammen von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [16], von der European Society of Medical Oncology (ESMO) [33], vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [30] und von der Northern American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [31]. Eine weitere Leitlinie wurde unter anderem in Großbritannien publiziert [41]. Auch von der Deutschen

Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird derzeit eine eigene Leitlinie vorbereitet.

Die Leitlinien unterscheiden sich nur gering und berücksichtigen die landestypischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. So ist das <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC-PET nicht überall verfügbar.

Hinsichtlich der Kontrolle des Tumorwachstums bei Patienten mit einer neu diagnostizierten NET-Erkrankung im metastasierten Stadium sollte dann, wenn die Operation keine Option darstellt, bei niedriger proliferativer Aktivität des Tumors (Ki-67 < 10%) mit einer UAW-armen Therapie, also mit einem Somatostatin-Analogon, begonnen werden, ganz gleich, ob der Tumor vom Pankreas oder Dünndarm seinen Ausgang nimmt. Besteht allerdings ein Remissionsdruck bei Beschwerden durch eine hohe Tumorlast, sollte bei pankreatischen NET der Chemotherapie Vorzug gegeben werden. Ist der Tumor progredient, gibt es mehrere Alternativen:

- Bei überwiegendem metastatischem Befall der Leber kann eine ablativ Therapie mit TAE, TACE oder SIRT erwogen werden. Die Wahl des Verfahrens ist abhängig von der speziellen Expertise des jeweiligen Zentrums.
- Bei Primärtumorsitz im Pankreas ist auch eine Chemotherapie, wie sie in **Tabelle 2** (I–III) angegeben wurde, oder eine Therapie mit Sunitinib oder Everolimus möglich.
- Bei Sitz des Primärtumors im Dünndarm ist eine Therapie mit Interferon alfa oder Everolimus (nicht zugelassen) eine Option, besonders wenn ablativ Verfahren nicht infrage kommen.

Die Frage, ob eine PRRT bereits in einem frühen oder erst in einem späteren Stadium eingesetzt werden sollte, ist nicht gelöst und wird von den Experten unterschiedlich beurteilt.

### Therapy of neuroendocrine tumors

Neuroendocrine tumors (NET) are rare. However, there is a continuous increase in incidence within the last three decades. NET may be functionally active and inactive. Functionally active NET are characterized by a typical clinical syndrome as consequence of the excessive hormone release by the tumor. Imaging of NET is based on ultrasound, CT, MRI, Octreoscan, and PET with specific tracers as <sup>68</sup>Gallium. Aims of treatment are the control of hormone-mediated symptoms and the control of tumor growth. Somatostatin analogues are essential for symptom control. Surgery, biotherapy, molecular targeted therapy, ablativ measure, chemotherapy and peptide receptor based radiotherapy (PRRT) are currently most powerful measures for effective control of tumor growth. Guidelines proposed by several national and international societies may serve as algorithms how to treat a newly diagnosed patient or patients not responding to one of the treatment alternatives.

### Interessenkonflikterklärung

RA gibt an, Honorare von Novartis und Ipsen erhalten zu haben.

AR gibt an, Honorare von Ipsen, Pfizer und Novartis erhalten zu haben.

Literatur

1. Akerstrom G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991;30:547-53.
2. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2989-99.
3. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:761-71.
4. Bapurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011;93:223-9.
5. Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, et al. Primary tumor resection in metastatic non-functioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 2009;41:49-55.
6. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2011;150:75-82.
7. Bousquet C, et al. Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:727-37.
8. Burgus R, Ling N, Butcher M, Guillemin R. Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc Natl Acad Sci* 1973;70:684-8.
9. Bushnell DL Jr., O'Dorisio TM, Menda Y, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-9.
10. Caplin M, Ruzsniwski P, Pavel M, et al. *EJC* 2013;47(Suppl 2):Abstract.
11. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30:2963-8.
12. Chiu CW, Nozawa H, Hanahan D. Survival benefit with pro-apoptotic molecular and pathologic responses from dual targeting of mammalian target of rapamycin and epidermal growth factor receptor in a preclinical model of pancreatic neuroendocrine carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2010;28:4425-33.
13. Chow LQ, Eckhardt S. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-96.
14. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:787-94.
15. Debono M, Hon LQ, Bax N, et al. Gluteal nodules in patients with metastatic midgut carcinoid disease treated with depot somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1860-4.
16. European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:67-177.
17. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the international lanreotide and interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-96.
18. Frank M, Klose KJ, Wied M, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1381-7.
19. Hellman P, Lundström T, Ohrvall T, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;36:991-7.
20. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-23.
21. Jann H, Denecke T, Koch M, et al. Impact of octreotide long-acting release on tumor growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumors of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013;98:137-43.
22. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-71.
23. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors with subtype specific antibodies. *Gut* 2002;50:52-60.
24. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30.
25. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
26. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with capecitabine in progressive, metastatic well-differentiated digestive endocrine tumors (BETTER study). *J Clin Oncol* 2012 (suppl; abstr 4071).
27. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
28. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
29. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2014. Neuroendocrine Tumors.
31. Northern American Neuroendocrine Tumor Society. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2010;39:705-948.
32. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):98-103.
33. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7): vii 124-30.
34. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-29.
35. Pape UF, Jann H, Müller-Norhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-65.
36. Pavel M, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:8-13.
37. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-12.
38. Pavel M. Translation of molecular pathways into clinical trials of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013;97:99-112.
39. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:145-62.
40. Poitras P, Gingras M-H, Rehfeld JF. Secretin stimulation test for gastrin release in Zollinger-Ellison syndrome. *Pancreas* 2013;46:903-4.
41. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors (NETs). *Gut* 2012;61:6-92.
42. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12:1139-43.
43. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
44. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et al. Updated overall survival and progression-free survival by blinded independent central review of sunitinib versus placebo for patients with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstr 4008.
45. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010:13-4.
46. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
47. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-62.
48. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose JJ, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
49. Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):86-91.
50. Sandostatin LARR Depot (octreotide acetate for injectable suspension). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation, 2010.
51. Signifor 0.3 mg solution for injection. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited, 2012.
52. Somatuline Autogel (summary of product characteristics). Uppsala, Sweden: Pharmacia, 2002.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

53. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152–60.
54. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75.
55. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as anti-tumor agents. *Ann Oncol* 2006;17:1733–42.
56. Unger N, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtype 1–5 proteins in numerous human normal tissues. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:482–9.
57. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of tomazolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617–22.
58. Wild D, Bomanij JB, Benkert P, Maecke H, et al. Comparison of 68Ga-DO-TANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:364–72.
59. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohey C, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
60. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69–76.
61. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316–23.
62. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
63. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109:1478–86.

## Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Alemtuzumab und Fumarsäure –  
Neue Optionen in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Management der Sepsis

Atherosklerose und Entzündung –  
C-reaktives Protein als Marker für kardiovaskuläres Risiko

Inflammatorische Kardiomyopathie – Ziel ist die personalisierte Therapie

## Praxis der Intensivmedizin konkret, kompakt, interdisziplinär

Von Wolfram Wilhelm (Hrsg.). 2. Auflage.  
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2013.  
XXXIV, 971 Seiten. Als Hardcover 89,99 Euro,  
als E-Book 69,99 Euro.

Die Intensivmedizin ist ein komplexes Fachgebiet; Notfallsituationen erfordern schnelle und präzise Entscheidungen. In diesem Bereich treffen mehrere Fachdisziplinen aufeinander, sodass eine interdisziplinäre Betrachtung von Krankheitsbildern, wie sie in dem Fachbuch übersichtlich und verständlich erfolgt, notwendig ist. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt- und Pflegeteam ist für einen reibungslosen Ablauf essenziell. Grundlage hierfür ist ein breites Wissen über die einzelnen Krankheitsbilder und Symptome und deren differenzierte Diagnostik- und Therapiemethoden. Das Fachbuch „Praxis der Intensivmedizin“ bietet einen umfassenden und gleichzeitig kompakten Einblick in die gesamte Intensivmedizin. Die Theorie wird durch praktische Hinweise und Tipps vertieft, Kernaussagen werden einprägsam hervorgehoben. Die Einteilung in zwölf große Kapitel lässt den Weg des intensivpflichtigen Patienten von der Aufnahme bis zur Entlassung unter Betrachtung unterschiedlicher Krankheitsbilder erkennen. Zunächst erfährt der Leser grundlegende Details zu Monitoring, Kreislauf und Beatmung und Reanimation. Es folgt ein klar gegliederter Abschnitt zu Verordnungen auf der Intensivstation (ITS), gefolgt von der Behandlung eines Intensivpatienten im dritten Abschnitt. Unterkapitel beleuchten wichtige und für alle Fachdisziplinen relevante Untersuchungsmethoden und deren Auswertung. Einerseits wird die Verlegung des Intensivpatienten auf eine Normalstation beleuchtet, andererseits setzen sich die Autoren auch mit dem Tod eines Patienten auf der Intensivstation und mit palliativen Maßnahmen auseinander. Ein eher trockenes Thema, die Abrechnung und DRG (Diagnosis related

groups)-Verschlüsselung, wird kompakt und verständlich bearbeitet. Nach dem für eine Intensivstation besonders wichtigen Thema „Infektionen“ und deren Behandlung sowie dem Komplex „Hygiene“ beginnt der fachspezifischere Teil des Buches. Zu Antibiotika wären konkrete Dosierungen wünschenswert gewesen. Auf das Kapitel Organversagen folgt die Beschreibung, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie spezifischer Störungen einzelner Organsysteme: Herz-Kreislauf-System, Atmung und Lunge, Gastrointestinaltrakt, zentrales Nervensystem und neuromuskuläre Erkrankungen. Es schließt sich ein großer Abschnitt mit Schwerpunkt (Unfall-)Chirurgie an. Ausgewählte intensivmedizinische Krankheitsbilder aus dem Bereich der Endokrinologie, Geburtshilfe und das Thema Vergiftungen werden zum Ende des Buches etwas verkürzt, aber übersichtlich abgehandelt. Hervorragend und besonders im Alltag auf der Intensivstation hilfreich sind die Kapitel „Medikamentendosierungen“ und „Laborwerte“ im letzten Abschnitt. Die Praxisrelevanz des Buches wird unter anderem durch ein vor jedem Kapitel einleitendes konkretes Fallbeispiel erzielt. Nach Abhandlung der Inhalte wird dieses Beispiel zum Ende des Kapitels fortgesetzt und abgeschlossen. Hierdurch lässt sich das zuvor Gelernte direkt anwenden und nachvollziehen. Kernaussagen sind farblich hervorgehoben und eingerückt, sodass sie beim schnellen Durchblättern und Rekapitulieren der Inhalte ins Auge fallen. Schemazeichnungen und Diagramme beziehen sich besonders auf pathophysiologische Hintergründe oder Techniken. Die Abbildungen sind anschaulich dargestellt und an vielen Stellen durch ausführliche Legenden und Markierungen ergänzt. In der Gesamtzahl enthält das Buch wenige Abbildungen, wodurch die kompakte Darstellung der Inhalte gewährleistet wird. An einigen Stellen vermisst der Leser jedoch eine Schemadarstellung der Inhalte.



Das Buch ist strukturiert, sinnvoll und sehr übersichtlich gegliedert. Ein detailliertes Inhalts- und Stichwortverzeichnis lassen den Leser Gesuchtes schnell finden. Am Ende des Kapitel werden Literaturangaben und, besonders hilfreich, Internetverweise aufgeführt, die eine Vertiefung des Themas erlauben. Es werden zahlreiche Abkürzungen benutzt, die zwar konsequent eingeführt werden und in einem separaten Abkürzungsverzeichnis aufgelistet sind, den Lesefluss aber an vielen Stellen erschweren. Das Buch ist jedem an der Intensivmedizin Interessierten aus unterschiedlichen Disziplinen – Internisten, Chirurgen, Neurologen und Anästhesisten – zu empfehlen. Besonders Ärzten in der Fachausbildung wird das Werk nicht nur als Einstieg, sondern auch als Nachschlagewerk und Lehrbuch dienen. Die Inhalte orientieren sich an den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften. Als alleiniges Werk ist es jedoch nicht ausreichend; beispielsweise ist das Kapitel zu Beatmung für den Alltag auf der ITS zu oberflächlich. Es ist als ergänzendes Lehrbuch ideal zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung und auf die Zusatzbezeichnung „Intensivmedizin“. Durch die sehr verständliche Darstellung, ohne sich in Details zu verlieren, ist das Buch auch ideal für die Fachweiterbildung „Intensivpflege“ und den Bachelor-Studiengang „Critical Care“.

Dr. Gisa Ellrichmann,  
Bochum

# Neuroendokrine Tumoren

## Fragen zum Thema

### 1. Die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren (NET)

- A liegt bei etwa 20,4 Erkrankungen/100 000 Personen/Jahr
- B ist abhängig von ihrer Primärlokalisierung
- C ist in den letzten Jahrzehnten gesunken
- D ist am höchsten für Primärtumore des Pankreas

### 2. Neuroendokrine Neoplasien (NEN) werden als neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet wenn sie

- A hoch differenziert sind
- B noch nicht metastasiert sind
- C im Magen-Darm-Trakt lokalisiert sind
- D sich pathohistologisch vom Epithel ableiten

### 3. Was ist falsch? Das Grading von NEN

- A hat prognostische Bedeutung
- B hat therapeutische Bedeutung
- C ist unabhängig von der Primärtumorlokalisierung
- D orientiert sich am Metastasierungsgrad

### 4. Malignität. Welche Aussage ist richtig?

- A Nur einzelne NEN haben malignes Potenzial
- B Gastrinome mit 1–2 cm sind fast immer gutartig
- C Funktionell aktive NEN sind fast immer gutartig
- D Insulinome sind meist gutartig und klein

### 5. Funktionelle Aktivität von NEN. Was stimmt?

- A Funktionell aktive und inaktive NEN lassen sich nicht pathohistologisch unterscheiden
- B Funktionell inaktive NEN sind fast immer leicht durch eine desmoplastische Reaktion des Mesenteriums zu erkennen
- C Neurotensinome sind in der Regel funktionell aktiv
- D Gastrinome sind nur selten funktionell aktiv

### 6. Diagnostik. Welche Aussage ist falsch?

- A Bei Insulinomen wird ein Fastentest durchgeführt
- B Ein Sekretin-Test beim Gastrinom erfordert das Absetzen von Protonenpumpenhemmern
- C Ein Karzinoid-Syndrom wird durch die direkte Bestimmung von Serotonin im Urin abgesichert
- D Die <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC-PET ist sensitiver als eine Szintigraphie

### 7. Chirurgie. Welche Aussage ist falsch?

- A Liegen Lebermetastasen vor, ist von einer Resektion eines Primärtumors im Ileum abzusehen
- B Bei kleinen Tumoren (wenige Millimeter) im unteren Dünndarm muss immer eine onkologische Resektion mit Lymphknotenentfernung erfolgen.
- C NEN der Appendix sind bis zu einer Größe von 1 cm mit einer Appendektomie ausreichend behandelt
- D Chirurgie ist das einzige kurative Verfahren

### 8. Somatostatin-Analoga

- A dürfen nicht im Rahmen einer Karzinoid-Krise (z. B. bei Narkoseeinleitung) eingesetzt werden.
- B gelten als Therapie mit vielen und schweren UAW
- C zeigten in Studien eine Reduktion des Tumorwachstums
- D zeigten in Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens

### 9. Was ist falsch? Interferon alfa

- A hemmt die Hormonsekretion von NEN
- B wirkt antiproliferativ
- C wird off Label beim Karzinoid-Syndrom eingesetzt
- D hat ein den Somatostatin-Analoga unterlegenes Nebenwirkungsspektrum

### 10. Chemotherapie. Welche Aussage ist falsch?

- A G1- und G2-Tumoren des Dünndarms sprechen schlecht auf eine Chemotherapie an
- B Bei G1- und G2-Tumoren des Pankreas sind die Schemata Streptozocin plus Doxorubicin oder Streptozocin plus Fluorouracil etabliert
- C Bei G3-Tumoren ist die Kombination Etoposid plus Cisplatin Standard
- D Bei kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen ist eine Therapie mit Fluorouracil plus Doxorubicin Standard

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

#### Lösungen aus Heft 11/2013

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

#### Lösungen aus Heft 12/2013

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Neuroendokrine Tumoren

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 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.  
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Februar 2014 bis  
15. März 2014)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2014** (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"/>

# Aus Forschung und Entwicklung

## Therapie der Alzheimer-Erkrankung

### Semagacestat nicht wirksam

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit 1537 Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung war Semagacestat, ein Gamma-Sekretase-Inhibitor, bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung nicht wirksam.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Die Alzheimer-Erkrankung ist mit Abstand die häufigste Demenz und nimmt mit dem Alter rapide zu.

In den Gehirnen von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung gibt es Ablagerungen von *Amyloid-beta* (A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42), die sogenannten Amyloid-Plaques. Diese Plaques entstehen durch einen fehlgesteuerten Abbau des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) durch Beta- und Gamma-Sekretasen. Daher wurde angenommen, dass Substanzen die entweder die Beta- oder die Gamma-Sekretase hemmen, das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung verhindern könnten (Abb. 1).

Die von der Firma Eli Lilly entwickelte Substanz Semagacestat ist ein Hemmer der *Gamma-Sekretase*. In Phase-II-Studien zeigte sich ein Rückgang der Plasmaspiegel von A $\beta$ -40 unter Therapie, während die Liquorspiegel von A $\beta$ -40 nicht beeinflusst wurden.

#### Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Phase-III-Studie, die doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde. In die Studie wurden 1537 Patienten mit möglicher Alzheimer-Erkrankung in drei Gruppen randomisiert:

- Semagacestat 100 mg/Tag
- Semagacestat 140 mg/Tag
- Placebo

Die Studie erstreckte sich über 76 Wochen. Endpunkte waren die ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale for cognition) und die ADCS-ADL-Skala (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living).

#### Studienergebnisse

Die Studie wurde vor dem geplanten Studienabschluss durch das Data Safety Monitoring Board abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt erhielten 189 Patienten Placebo, 153 die niedrige und 121 die hohe Dosis von Semagacestat. In allen drei Behandlungsgruppen kam es zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen. In der Verum-Gruppe verschlechterten sich die funktionellen Fähigkeiten in den aktiven Behandlungsgruppen mehr als unter Placebo. In der Verum-Gruppe kam es zu signifikant mehr unerwünschten Ereignissen wie Infektionen oder Gewichtsverlust und außerdem zu einem Rückgang der Lymphozyten und T-Zellen, der Immunglobuline, Albumin, Protein sowie zu einer Erhöhung von Eosinophilen und Cholesteroll.

#### Kommentar

Das Ergebnis der hier durchgeführten Studie ist frustrierend und er-

nüchternd. Die Behandlung mit dem Gamma-Sekretase-Hemmer hatte nicht nur *nicht* die erwünschte Wirkung, sondern führte sogar zu einer Vielzahl von (z.T. sogar signifikanten) Verschlechterungen primärer und sekundärer Endpunkte. Darüber hinaus gab es eine Vielzahl von Laborveränderungen, die darauf hinweisen, dass die Gamma-Sekretase offenbar wichtige andere Funktionen jenseits des Metabolismus des APP-Proteins hat. In der Studie zeigte sich zwar eine Abnahme der Plasmaspiegel von A $\beta$ -40 und A $\beta$ -42, allerdings keine Abnahme des A $\beta$ -Proteins im Liquor. Das negative Ergebnis hat nicht nur Auswirkungen für die von der Firma Eli Lilly entwickelte Substanz. Alle anderen Studien, die geplant oder derzeit mit diesem Therapiekonzept durchgeführt werden, müssen jetzt kritisch überprüft werden.

#### Quelle

Doody RS, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369:341–50.

#### Literatur

1. Zhang C. Natural compounds that modulate BACE1-processing of amyloid-beta precursor protein in Alzheimer's disease. *Discov Med* 2012;14:189–97.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

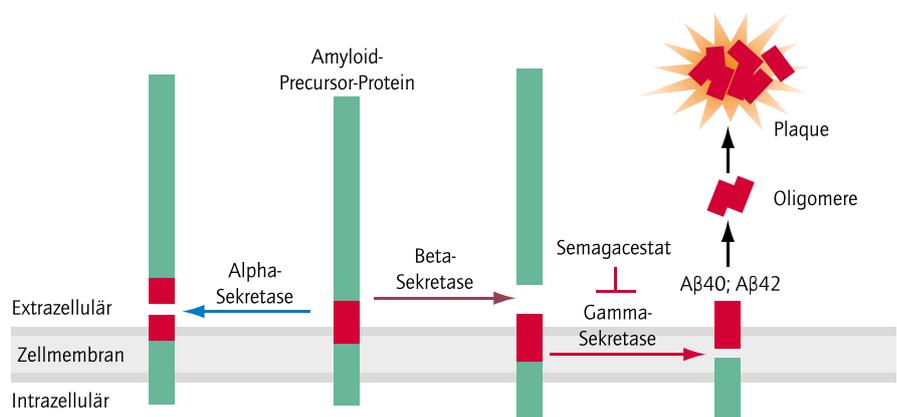


Abb. 1. Sequenzielle Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins durch Beta- und Gamma-Sekretasen führt zu Plaquetbildung [mod. nach 1]

# Therapiehinweise

## Strenge Blutzuckereinstellung

### Einfluss auf die Mortalität beim akuten Koronarsyndrom

Eine prospektive und randomisierte Studie mit 280 Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Hyperglykämie eine strenge Blutzuckereinstellung weder die enzymatische noch die szintigraphische Infarktgröße verringert, jedoch mit erhöhten Risiken für Mortalität und einen zweiten nichttödlichen Myokardinfarkt einhergeht.

Bei Patienten, die wegen eines akuten Koronarsyndroms (Acute coronary syndrome, ACS) in eine Klinik aufgenommen werden, sind erhöhte Blutzuckerwerte häufig. Bei mehr als 40% der Patienten mit einem Myokardinfarkt überschreitet der Glucosespiegel im Blut 140 mg/dl. Verschiedene Studien wiesen nach, dass ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutzuckerwert und der Schwere eines myokardialen Infarkts besteht.

#### Studienziel und -design

Ziel der am Medical Center Alkmaar in den Niederlanden durchgeführten BIOMArCS-2 (Biomarker study to identify the acute risk of a coronary syndrome-2)-Glucose-Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit einer strengen Blutzuckereinstellung bei Patienten mit ACS zu untersuchen.

#### Population

An der prospektiven und randomisierten Studie nahmen 280 Patienten teil: 218 Männer und 62 Frauen. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren. Bei den Patienten waren sowohl ein ACS als auch eine Hyperglykämie, das heißt ein Blutzuckerwert zwischen 140 und 280 mg/dl, bei Krankenhausaufnahme nachgewiesen worden.

Das ACS war definiert als ischämische Schmerzen in der Brust, wobei zudem eine ST-Strecken-Hebung und/oder ein Anstieg von Biomarkern, als Anzeichen für den Untergang myokardialen Gewebes, vorliegen musste.

Bei 229 Patienten war ein STEMI (ST-segment-elevation myocardial infarction), das heißt ein transmuraler Infarkt mit ST-Hebung und Anstieg von Troponin T, diagnostiziert worden. Eine PCI (Percutaneous coronary intervention) wurde bei 99,1% der Patienten mit STEMI und bei 68,6% (35/51) der Patienten mit Non-STEMI (Non-ST-segment-elevation myocardial infarction: keine ST-Hebung, aber Anstieg von Troponin T) durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, ein Creatininspiegel über 2,5 mg/dl, eine künstliche Beatmung und eine linksventrikuläre Auswurf-fraktion unter 30%.

#### Intervention

Die Hälfte der Versuchsteilnehmer wurde der Gruppe mit intensivem Management, die andere Hälfte einer konventionellen Blutzuckerkontrolle zugeordnet.

Bei strengem Management war das Ziel, mithilfe der intravenösen Gabe von Insulin aspartat den Blutzuckerspiegel zwischen 6:00 und vor 23:00 Uhr auf Werte zwischen 85 und 110 mg/dl und in der übrigen Tageszeit zwischen 85 und 139 mg/dl einzustellen.

Bei konventioneller Einstellung wurde erst dann mit einer Insulingabe begonnen, wenn der Blutglucosespiegel einen Wert von 288 mg/dl überschritt. Sobald ein einziger Messwert höher lag, wurde der Patient der Gruppe mit strenger Blutzuckerkontrolle zuge-teilt.

## Beurteilung des Infarkts

Die Schwere des Infarkts wurde zum einen durch die Spiegel an hochsensitivem Troponin T 72 Stunden nach Studienaufnahme (hsTropT72) bestimmt. Zum anderen wurde die AUC (Area under the curve) von CK-MB bestimmt, die proportional zu dessen bioverfügbarer Menge ist, und zwar bei Studienaufnahme sowie 6, 12, 24, 36 und 72 Stunden später.

Die dritte Methode basierte auf den Ergebnissen der Myokard-Perfusions-szintigraphie mithilfe des Radioindikator Tc-99m-Sestamibi. Hierbei wird Technetium-99m durchblutungsabhängig in der Herzmuskulatur gespeichert und seine Verteilung schichtweise abgebildet. In der Studie wurden so das Ausmaß des Herzmuskelschadens sowie die linksventrikuläre Auswurf-fraktion bestimmt.

#### Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Konzentration von hsTropT72 im Blut. Sekundäre Endpunkte umfassten AUC-CK-MB während der ersten 72 Stunden nach Studienaufnahme, die linksventrikuläre Auswurf-fraktion, die Infarktgröße nach sechs Wochen sowie den kombinierten Endpunkt, bestehend aus Tod oder zweitem nichttödlichem Myokardinfarkt.

#### Studienergebnisse

Der mittlere Plasmaglucosespiegel bei Studienaufnahme betrug im intensiven Behandlungsarm 162 mg/dl, in der anderen Gruppe 166 mg/dl. Die Patienten des intensiven Behandlungsarms erhielten Insulin i.v. über einen medianen Zeitraum von 47 Stunden. Ein medianer Blutzuckerwert von 112 mg/dl wurde innerhalb von 24 Stunden erreicht. Eine schwere Hypoglykämie (<50 mg/dl) kam selten vor; sie wurde bei 16 Messungen an 13 Patienten gefunden.

Der mittlere Glucosespiegel war bei den intensiv behandelten Patienten signifikant niedriger als bei den konventionell therapierten. Der hsTropT72-

Wert stand nicht in Beziehung zum Glucosespiegel, und zwar unabhängig vom Therapieverfahren.

Die Unterschiede in den hsTropT72-Werten zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant. Während die mittlere hsTropT72-Konzentration bei intensivem Glucosemanagement 1197 ng/l betrug, lag sie bei konventioneller Behandlung bei 1354 ng/l ( $p=0,41$ ). Auch die Anzahl der Patienten, deren hsTropT72-Konzentration unterhalb des Gesamtmedians von 1302 ng/l lag, war in beiden Gruppen ähnlich.

Die mediane AUC von CK-MB betrug bei intensivem Glucosemanagement 2372 U/l und bei konventioneller Behandlung 3172 U/l ( $p=0,18$ ). Die Veränderungen der Infarktgröße (2% vs. 4%,  $p=0,07$ ) und der linksventrikulären Auswurfraction (59% vs. 57%,  $p=0,33$ ) nach sechs Wochen waren in beiden Armen ebenfalls ähnlich.

Es zeigten sich jedoch Unterschiede in der Mortalität und der Inzidenz eines zweiten Myokardinfarkts. Während im intensiven Behandlungsarm vier Patienten verstarben, war es im konventionellen lediglich ein einziger. Auch bezüglich eines zweiten Myokardinfarkts erwies sich die strenge Blutzuckerkontrolle als ungünstig. Während das Ereignis im konventionellen Arm nicht auftrat, erlitten bei strenger Blutzuckerkontrolle fünf Patienten einen Myokardinfarkt. Insgesamt ergab sich für den zusammengesetzten Endpunkt

Tod oder zweiter nichttödlicher Myokardinfarkt ein Ergebnis von 8 vs. 1.

### Diskussion

In der BIOMArCS-2-Glucose-Studie führte eine strenge Blutzuckerkontrolle nicht zu einer Verringerung der enzymatisch oder szintigraphisch ermittelten Infarktgröße, wohingegen sich die Inzidenz von Tod oder einem zweiten Myokardinfarkt erhöhte. Eine schwere Hypoglykämie ereignete sich selten. Auch in der NICE-SUGAR(Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation)-Studie zeigte sich im intensiven Behandlungsarm eine höhere Mortalität als im konventionellen. Die Ursachen müssen noch erforscht werden.

Mehrere Studien wiesen nach, dass der hsTropT72-Spiegel eine Abschätzung der Infarktgröße zulässt. Doch eine umfassende Analyse bezüglich der Entwicklung des kardialen Troponins T während der ersten 72 Stunden steht noch aus. Die Beziehung zu der im Myokardszintigramm bestimmten Infarktgröße ist bisher auch unklar.

Von Nachteil ist, dass in der Studie nur ein Zentrum erfasst wurde und dass Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden. Zudem müssen die Ergebnisse in Zusammenhang mit der PCI-Behandlung gesehen werden. Der Eingriff führte zwar zu Verzögerungen beim Glucosemanagement, beschränkte jedoch

wahrscheinlich das Ausmaß der Infarktgröße.

### Fazit

**Eine strenge Blutzuckereinstellung verringerte weder die enzymatische noch die szintigraphische Infarktgröße bei hyperglykämischen Patienten mit ACS und ging mit einer höheren Inzidenz von Tod oder einem zweiten Myokardinfarkt einher. Daher kann ein intensives Glucosemanagement für die Praxis nicht empfohlen werden.**

Die Autoren regen an, zukünftige Studien an Patienten mit ACS, die einen ständig erhöhten Blutzuckerspiegel nach einer PCI haben, durchzuführen und alternative Strategien zur Optimierung des Blutglucosespiegels zu prüfen. In der Zwischenzeit sei eine strenge, aber nicht zu strenge Blutzuckerkontrolle, wie sie von den Leitlinien der European Society of Cardiology empfohlen wird, der beste praktische therapeutische Ansatz.

### Quelle

de Mulder M, et al. Intensive glucose regulation in hyperglycemic acute coronary syndrome: Results of the randomized BIOMarker study to identify the acute risk of a coronary syndrome-2 (BIOMArCS-2) glucose trial. JAMA Intern Med 2013;173:1896-904.

Dr. Claudia Borchard-Tuch,  
Zusmarshausen

## Angina pectoris

### Welchen Nutzen bringt Pentaerithryltetranitrat als Add-on-Therapie?

In einer randomisierten Doppelblindstudie zeigte der NO-basierende Vasodilatator Pentaerithryltetranitrat in Kombination mit einer antiischämischen Therapie nur bei symptomatischen Angina-pectoris-Patienten mit einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit signifikante Effekte, nicht aber bei unselektierten Probanden.

Die Therapieempfehlungen für Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris reichen von Substanzen, die bei einer akuten Angina pectoris Erleichterung verschaffen (z. B. kurzwirksame

Nitrate), über Wirkstoffe, welche die Prognose verbessern (z. B. CSE-Hemmer, ACE-Inhibitoren und Acetylsalicylsäure; Betablocker in der Sekundärprävention), bis hin zu Substanzen, die

zusätzlich bei solchen Patienten eingesetzt werden können, die trotz einer Therapie symptomatisch bleiben (z. B. Calciumkanalblocker, Betablocker und langwirksame organische Nitrate).

Zu den langwirksamen organischen Nitraten gehört Pentaerithryltetranitrat (PETN), ein Salpetersäureester des mehrwertigen Alkohols Pentaerythrit. Es gehört damit wie die zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzten Analoga Glyceroltrinitrat (GTN, Nitroglycerin), Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbid-5-nitrat (IS-5-N, Isosorbidmononitrat) zur Wirkstoffklasse der organischen Nitrate. Neuere präklinische und klinische Studien haben

jedoch ergeben, dass die Substanzklasse der organischen Nitrate keine homogene Gruppe ist, sondern sich bezüglich unerwünschter Wirkungen wie der Induktion einer Nitrattoleranz und endothelialen Dysfunktion sehr heterogen verhält.

PETN scheint diese Nebenwirkungen nicht aufzuweisen, was sich möglicherweise mit der Hochregulierung antioxidativer Enzyme wie der Hämoxxygenase-1 erklären lässt. Außerdem wird PETN mit einer erhöhten Anzahl und einer verbesserten Funktion von zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen in Verbindung gebracht.

### Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Multicenterstudie (Cleopatra-Studie) war es, bei Patienten mit einer chronischen, stabilen Angina pectoris die antiischämischen Effekte von PETN gegenüber Plazebo zu untersuchen. Die Studie wurde zwischen August 2009 und Oktober 2011 an 655 Patienten ab 18 Jahren durchgeführt, die in 127 klinischen Zentren weltweit rekrutiert wurden. Alle Studienteilnehmer erhielten eine antiischämische Therapie, die als herzfrequenzwirksame Bestandteile Betablocker und/oder Ivabradin enthielt. Das Probandenkollektiv wurde randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt:

■ PETN, zweimal täglich 80 mg (morgens und mittags); n=328

■ Plazebo, zweimal täglich; n=327

Zu Studienbeginn sowie nach 6- und 12-wöchiger Therapie wurde die körperliche Leistungsfähigkeit aller Studienteilnehmer mit einem Laufbandtest untersucht.

Primärer Studienendpunkt war die Veränderung in der maximalen Belastungsdauer (TED, total exercise duration), angegeben in Sekunden, nach 12-wöchiger Therapie. Die TED wurde dabei in der Zeitspanne zwischen der Morgen- und Mittagsdosis gemessen, in der Regel fünf Stunden nach der morgendlichen Gabe.

### Studienergebnis

In der gesamten Studienpopulation konnte die maximale Belastungsdauer (TED) durch die 12-wöchige Behandlung mit PETN nicht signifikant verändert werden ( $p=0,423$ ). In einer präspe-

zifizierten Subanalyse von Patienten mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit (TED zu Studienbeginn  $\leq 9$  Minuten,  $n=257$ ) deutete sich eine bessere Wirksamkeit von PETN gegenüber Plazebo an. In diesem Patientenkollektiv verbesserte sich die TED unter PETN um 120,5 Sekunden, gegenüber 88,6 Sekunden mit Plazebo; es ergab sich somit eine Differenz zwischen diesen beiden Studienarmen von 31,9 Sekunden ( $p=0,054$ ). Die Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden (TAP, time to onset of angina) war unter PETN im Vergleich mit Plazebo nicht signifikant verlängert (134,8 vs. 104,4 s;  $p=0,11$ ).

In einer weiteren Subanalyse wurden Patienten untersucht, die trotz einer antianginösen Hintergrundtherapie schon bei geringer Übungsbelastung klinische Symptome einer Angina pectoris zeigten. Davon waren insgesamt 120 Patienten betroffen, 55 im PETN- und 65 im Plazebo-Arm. In diesem Patientenkollektiv war die Leistungsfähigkeit nach Behandlung mit PETN deutlich erhöht; nach 12 Wochen ergab sich in der Verum-Gruppe eine Verlängerung der maximalen Belastungsdauer um 118,2 Sekunden, unter Plazebo um 69,9 Sekunden ( $p=0,017$ ). Auch die Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden wurde im Verlauf der 12-wöchigen Therapie mit PETN signifikant verlängert ( $p=0,05$ ).

## Pulmonale arterielle Hypertonie

### Gute Langzeitwirkung von Macitentan

Eine Langzeittherapie mit dem neuen dualen Endothelin-Rezeptorantagonisten Macitentan konnte die Morbidität und Letalität von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie signifikant senken, so das Ergebnis der ereignisgesteuerten SERAPHIN-Studie.

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist charakterisiert durch eine anhaltende Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands, der letztendlich zu Rechts-herzversagen und Tod führen kann. Trotz der verfügbaren Therapeutika schreitet die Erkrankung fort. Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie in Europa zugelassen wur-

Insgesamt wurde PETN in einer Dosierung von zweimal täglich 80 mg gut vertragen; das Gesamtsicherheitsprofil war dem von Plazebo vergleichbar.

### Fazit

Nitrate werden heute noch häufig als Add-on-Therapie bei solchen Angina-pectoris-Patienten eingesetzt, die trotz einer Behandlung mit Betablockern oder Calciumkanalblockern symptomatisch bleiben. Die vorliegende Studie untersuchte den antianginösen Effekt des NO-basierenden Vasodilators Pentaerithryltetranitrat. Eine Behandlung zeigte keinen signifikanten Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit unselektierter Angina-pectoris-Patienten, aber einen deutlichen Nutzen bei symptomatischen Patienten. Diese Subgruppe kann von einer Add-on-Therapie mit PETN ohne größere Nebenwirkungen profitieren.

### Quelle

Münzel T, et al. Efficacy of the long-acting nitro vasodilator pentaerithryltetranitrate in patients with chronic stable angina pectoris receiving anti-anginal background therapy with beta-blockers: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh384.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen

körperliche Belastbarkeit, gemessen mithilfe des Sechs-Minuten-Gehtests, verbessert werden. Neuere Leitlinien empfehlen allerdings, die Morbidität und Letalität als primäre Endpunkte in Phase-III-Studien mit neuen Behandlungsoptionen für die pulmonale arterielle Hypertonie heranzuziehen.

Bei *Macitentan* (Opsumit®) handelt es sich um einen neuen gefäßerweiternden Wirkstoff aus der Gruppe der Endothelin-Rezeptorantagonisten zur oralen Gabe. Seine Wirkung beruht auf dem selektiven und dualen Antagonismus an ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren. Ende Oktober 2013 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) eine positive Stellungnahme zum Einsatz von Macitentan für die Behandlung der PAH ab.

### Studienziel und -design

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten, ereignis-gesteuerten, multizentrischen Studie, der sogenannten SERAPHIN-Studie, wurde untersucht, ob eine Langzeitbehandlung mit Macitentan Morbidität und Letalität von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verringern kann. Dafür wurden zwischen Mai 2008 und Dezember 2009 insgesamt 742 betroffene Patienten ab einem Alter von 12 Jahren in 151 klinischen Zentren in 39 Ländern rekrutiert. Sie wurden randomisiert folgenden drei Studienarmen zugeteilt:

- Macitentan in einer Tagesdosis von 3 mg (n=250)
- Macitentan in einer Tagesdosis von 10 mg (n=242)
- Plazebo (n=250)

Die Anwendung oraler oder inhalierbarer Therapeutika für eine pulmonale arterielle Hypertonie bei Studieneintritt war erlaubt, mit Ausnahme von Endothelin-Rezeptorantagonisten. Primärer Studienendpunkt war die Zeit vom Studienbeginn bis zum ersten Auftreten eines zusammengesetzten Endpunkts aus Verschlechterung der PAH (Abnahme der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15% von Baseline, verschlechterte Symptomatik, Notwendigkeit von zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen), Einleitung einer Therapie mit intravenösen oder subkutanen Prostanoiden, Lungentransplantation, Atriostomie

(Erweitern des Foramen ovale durch Einreißen der Vorhofscheidewand mittels Ballonkatheter, um eine bessere Durchmischung des Blutes zu erzielen) oder Tod.

### Studienergebnisse

Im Mittel wurden die Studienteilnehmer 85,3 Wochen mit Plazebo, 99,5 Wochen mit 3 mg Macitentan und 103,9 Wochen mit 10 mg Macitentan behandelt.

Der primäre Endpunkt trat unter Plazebo bei 46,4% der Patienten auf, mit 3 mg Macitentan bei 38,0% und mit 10 mg Macitentan bei 31,4%. Das Hazard-Ratio (HR) für die 3-mg-Macitentan-Dosis im Vergleich zu Plazebo belief sich auf 0,70 (97,5%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,96; p=0,01) und das HR für die 10-mg-Macitentan-Dosis auf 0,55 (97,5%-KI 0,39–0,76; p<0,001). Häufigster Grund für ein primäres Endpunktereignis war eine Verschlechterung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Die günstige Wirkung von Macitentan auf diesen Endpunkt wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten zu Studienbeginn eine Therapie für PAH erhielten oder nicht. Auch die Zahl der PAH-bedingten Krankenhauseinweisungen (sekundärer Endpunkt) ließ sich durch den Endothelin-Rezeptorantagonisten signifikant senken.

Die körperliche Belastbarkeit wurde ebenfalls durch Macitentan verbessert. So hatte im Monat 6 die Sechs-Minuten-Gehstrecke in der Plazebo-Gruppe im Mittel um 9,4 m abgenommen, im 3-mg-Macitentan-Arm dagegen um 7,4 m zugenommen (Behandlungseffekt 3-mg-Dosis vs. Plazebo 16,8 m; 97,5%-KI –2,7 bis 36,4; p=0,01); unter 10 mg Macitentan sogar um 12,5 m (Behandlungseffekt 10-mg-Dosis vs. Plazebo 22,0 m; 97,5%-KI 3,2 bis 40,8; p=0,008).

Im Hinblick auf die *kardiale Hämodynamik* ergaben sich im Vergleich zu Plazebo für beide Macitentan-Gruppen eine signifikante Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstands und ein deutlicher Anstieg im kardialen Index.

Unerwünschte Wirkungen traten häufiger unter Macitentan als unter Plazebo auf, darunter insbesondere Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Anämie.

### Fazit

**Der duale Endothelin-Rezeptorantagonist Macitentan konnte in der vorliegenden ereignisgesteuerten Studie in einer großen Studienpopulation mit einer langen Beobachtungsdauer Morbidität und Letalität von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) deutlich senken. Der Nutzen von Macitentan konnte sowohl für Patienten, die zuvor nicht behandelt worden waren, als auch für solche, die zu Studienbeginn bereits eine PAH-Therapie erhielten, nachgewiesen werden.**

### Quelle

Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,  
Holzgerlingen

### Perikarditis

## Colchicin unterstützt die Therapie akuter Perikarditis

**In einer italienischen Studie senkte zusätzlich zur antientzündlichen Standardtherapie verabreichtes Colchicin signifikant die Rate fortbestehender und rezidivierender Symptome von Patienten mit akuter Perikarditis.**

Colchicin, ein Alkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) und der verwandten Ruhmeskrone (*Gloriosa superba*), ist jahrhundertlang als Gicht-Therapeutikum bekannt.

Seit einiger Zeit wird es auch zur Behandlung der Serositis bei Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber und rezidivierender Perikarditis empfohlen. 2011 konnte in der einzentrischen

und offenen COPE (Colchicine for acute pericarditis)-Studie die Rezidivrate bei Patienten mit akuter Perikarditis halbiert werden, indem zusätzlich zu den konventionellen Entzündungshemmern Colchicin verordnet wurde. Das Alkaloid konzentriert sich nach oraler Aufnahme stark in Leukozyten, besonders in Granulozyten. Der pharmakologische Effekt scheint mit seiner Fähigkeit zusammenzuhängen, die Mikrotubuli aufzuspalten, indem es unter Komplexbildung an Beta-Tubulin bindet [1]. Das hat die Störung einiger zellulärer Funktionen (z.B. Chemotaxis, Degranulation und Phagozytose) zur Folge. Die Beweglichkeit der Leukozyten wird gesenkt und die Entzündungsreaktion reduziert. Allerdings ist der genaue Wirkungsmechanismus noch unbekannt.

### Studiendesign

Die ICAP (Investigation on colchicine for acute pericarditis)-Untersuchung wurde als multizentrische und doppelblinde Studie angelegt und sollte die Ergebnisse von COPE belegen [2]. Dazu wurden an fünf norditalienischen Kliniken 240 Patienten ausgewählt, die einen ersten Anfall akuter Perikarditis unterschiedlicher Ursache hatten. Sie wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: Drei Monate lang erhielten sie zusätzlich zur antiinflammatorischen Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen entweder

- Colchicin in einer Dosierung von 0,5 mg zweimal täglich (bei > 70 kg Körpergewicht [KG]),
- 0,5 mg einmal täglich (≤ 70 kg KG) oder
- Placebo

Die Patienten wurden mindestens 18 Monate lang nachbeobachtet. Die regelmäßigen Visiten schlossen Blutuntersuchungen, Elektrokardiogramm und Echokardiogramm ein. *Primärer Endpunkt* war die weiterbestehende oder wiederkehrende Perikarditis. *Sekundäre Endpunkte* waren Symptompersistenz nach 72 Stunden, Remission innerhalb einer Woche, die Zahl der Rückfälle, die Zeit bis zum ersten Rezidiv, die stationäre Zeit, ein Perikarderguss und eine konstriktive Perikarditis.

### Studienergebnisse

Der primäre Endpunkt kam bei 20 Patienten (16,7%) in der Colchicin-Gruppe

und bei 45 Patienten (37,5%) in der Placebo-Gruppe vor (relative Risikoreduktion in der Colchicin-Gruppe 0,56; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,72; number needed to treat 4;  $p < 0,001$ ). Colchicin reduzierte die Rate persistierender Symptome nach 72 Stunden (19,2% vs. 40,0%;  $p = 0,001$ ), die Zahl der Rückfälle pro Patient (0,21 vs. 0,52;  $p = 0,001$ ) und die Hospitalisierungsrate (5% vs. 14,2%;  $p = 0,02$ ). Die Remissionsrate nach einer Woche wurde ebenfalls durch Colchicin verbessert (85% vs. 58,3%;  $p < 0,001$ ). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Studienabbrüche waren in den beiden Gruppen ähnlich, schwe-

re unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

### Fazit

Um die beste Behandlungsdauer und die Anwendung auf andere Studienpopulationen ausfindig zu machen, sollte noch weiter geforscht werden.

### Quellen

1. Imazio M, et al. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J* 2009;30:532–9.
2. Imazio M, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522–8.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

## Bipolar-I-Störung

### Lithium ist nur bei ausreichend hohen Plasmaspiegeln prophylaktisch wirksam

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit einer Bipolar-I-Störung, die sich unter einer offenen Behandlung mit Quetiapin stabilisiert hatten, doppelblind einer prophylaktischen Behandlung mit Quetiapin, Lithium oder Placebo zugeteilt. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Zeit bis zum Wiederauftreten einer bipolaren Episode (depressiv, manisch oder gemischt). Sowohl Quetiapin als auch Lithium waren signifikant wirksamer als Placebo. In einer Post-hoc-Analyse wurde daraufhin die Wirksamkeit von Lithium-Plasmaspiegeln von < 0,6 mmol/l und von ≥ 0,6 bis 1,2 mmol/l mit der von Placebo verglichen. Die Analyse zeigte, dass nur Lithiumspiegel zwischen ≥ 0,6 bis 1,2 mmol/l der Placebo-Behandlung überlegen waren, während sich die Wirksamkeit niedrigerer Spiegel nicht von Placebo unterschied.

Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach

Die Autoren der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen [1] tendieren zu der Empfehlung, dass der Lithium-Spiegel möglichst über 0,6 mmol/l, aber nicht über 1,2 mmol/l liegen sollte. Hersteller empfehlen für die Prophylaxe einen Spiegel zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l [2].

In der vorliegenden Studie wurden 1226 Patienten mit Bipolar-I-Störung nach Stabilisierung verschiedenen Erhaltungstherapien randomisiert zugeordnet.

Von den 364 Lithium-Patienten erreichten 163 nicht den angestrebten Plasmaspiegel. Daher ergab sich die Gele-

genheit, zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Lithium-Plasmaspiegeln (< 0,6 mmol/l und ≥ 0,6 bis 1,2 mmol/l) mit der Placebo-Gruppe zu vergleichen. Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse [3] werden im Folgenden berichtet.

### Studiendesign

In die multizentrische Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit der Diagnose einer Bipolar-I-Störung nach DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) mit wenigstens einer Episode in den vergangenen zwei Jahren und einer akuten manischen, depressiven oder

gemischten Episode eingeschlossen. Diese Patienten wurden bis zu 24 Wochen offen mit 300 bis 800 mg/Tag Quetiapin behandelt. Patienten, die bis zur Woche 20 stabil geworden waren (YMRS[Young mania rating scale]-Score von  $\leq 12$  und MADRS[Montgomery Åsberg depression rating scale]-Score von  $\leq 12$ ) und für weitere vier Wochen stabil blieben, traten in die randomisierte Doppelblindphase der Studie (bis zu 104 Wochen) über:

- Quetiapin (Weiterbehandlung mit der Dosis aus der Stabilisierungsphase)
- Lithium (Plasmaspiegel: 0,6 bis 1,2 mmol/l)
- Plazebo

Die *Lithium-Plasmaspiegel* wurden mithilfe eines automatisierten, verblindeten Kontrollsystems eingestellt. Patienten, die trotz Kontrolle und verblindeter Dosiskorrektur nicht die angestrebten Lithium-Plasmaspiegel erreichten, wurden spätestens nach 44 Wochen aus der Studie genommen. Primärer Messparameter war die *Zeit bis zum Auftreten einer bipolaren Episode* (manisch, depressiv oder gemischt).

### Ergebnisse

**Patienten.** Insgesamt wurden 2438 Patienten in die offene Phase eingeschlossen. Von ihnen wurden 1226 randomisiert und 1172 in die Intention-to-treat-Population aufgenommen:

- Quetiapin: n=404
- Lithium: n=364
- Plazebo: n=404

Der vorliegende Bericht analysiert die Ergebnisse der Patienten mit einem medianen Lithium-Plasmaspiegel  $< 0,6$  mmol/l (n=137) bzw. mit einem Spiegel im Bereich von 0,6 bis 1,2 mmol/l (n=201) im Vergleich zu denen von Patienten, die Plazebo erhielten (n=404).

Der Lithium-Plasmaspiegel der  $< 0,6$  mmol/l-Gruppe betrug im Me-

dian 0,33 mmol/l (Standardabweichung [SD]=0,15), wobei 56 Patienten Medianwerte im Bereich von 0,4 bis  $< 0,6$  mmol/l und 81 Patienten Werte  $< 0,4$  mmol/l hatten. Der Medianwert der 0,6-bis-1,2-mmol/l-Gruppe lag bei 0,77 mmol/l (SD = 0,13).

**Wirksamkeit.** Im Vergleich zu Plazebo und der  $< 0,6$ -mmol/l-Gruppe war in der 0,6-bis-1,2-mmol/l-Gruppe die Zeit bis zum Auftreten einer Episode signifikant länger ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,001$ ), während sie sich zwischen der  $< 0,6$ -mmol/l-Gruppe und der Plazebo-Gruppe nicht unterschied ( $p = 0,1674$ ; Abb. 1).

**Verträglichkeit.** Lithium-Spiegel von 0,6 bis 1,2 mmol/l waren in dieser Untersuchung nicht weniger verträglich als Spiegel  $< 0,6$  mmol/l.

Die Autoren sind der Meinung, dass die vorliegende Analyse – obwohl es sich um eine Post-hoc-Analyse handelt – den Schluss zulässt, dass Lithium hoch genug dosiert werden muss, damit wenigstens ein Spiegel von 0,6 mmol/l erreicht wird, um klinische Wirksamkeit in der Verhinderung/Verzögerung bipolarer Episoden zu erreichen.

### Kommentar

Die vorliegende Studie bestätigt die Bedeutung von Lithium als Standardbehandlung zur Prophylaxe bipolarer Episoden. Während seine Wirksamkeit in der Behandlung/Prophylaxe manischer Episoden nicht bezweifelt wurde, galt jedoch seine antidepressive Wirksamkeit eher als gering. In dieser Studie zeigte sich Lithium aber auch gut wirksam in der Verzögerung depressiver Episoden. Dies war umso überzeugender, als die guten Ergebnisse von Lithium nicht durch ein sogenanntes „enriched design“ begünstigt waren. Die prophylaktische Behandlung wurde also nicht an selektierten Lithium-Respondern durch-

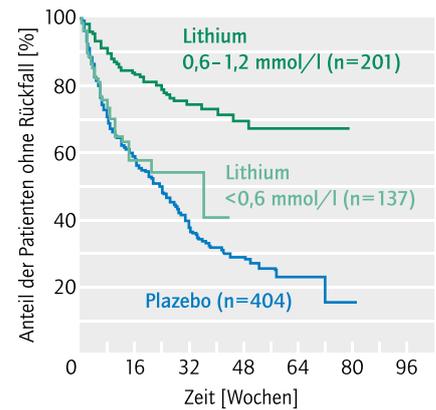


Abb. 1. Zeit bis zum Rückfall in eine bipolare Episode (manisch, depressiv oder gemischt; Kaplan-Meier-Analyse) [3]

geführt, vielmehr wurden in dieser Studie die Quetiapin-Responder doppelblind behandelt. Eine offene Frage bleibt, warum es bei einem Drittel der Lithium-Patienten trotz Kontrolle der Plasmaspiegel und (verblindeter) Dosierungsanweisung nicht gelang, den angestrebten Spiegelbereich einzustellen. Die Autoren vermuten, dass einer der Gründe die Weigerung von Patienten gewesen sein könnte, die Anweisung zur Aufdosierung beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen zu befolgen.

### Quellen

1. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Langversion 1.5, Mai 2012, letzte Anpassung Oktober 2012. Herausgeber DGBS e.V. und DGPPN e.V.
2. Fachinformation Quilonum® retard, Oktober 2010.
3. Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disorder* 2013;15:100–9.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolfratshausen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Autoimmune Lebererkrankungen

### Bewährte und neue Therapiestrategien

Bei den Autoimmunerkrankungen der Leber handelt es sich um chronisch progrediente Erkrankungen, die zu ernsthaften Komplikationen, nämlich Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für die frühzeitige Einleitung effizienter therapeutischer Maßnahmen, mit denen heute zwar noch keine Heilung erreicht, aber der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Der aktuelle Stand der Forschung im Hinblick auf die Pathogenese, aktuelle Gesichtspunkte zur Diagnostik und neue Möglichkeiten der Arzneimittel-Therapie wurden im Rahmen eines von der Firma Falk veranstalteten Symposiums diskutiert.

Zu den Autoimmunerkrankungen der Leber gehören die autoimmune Hepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC). Dabei handelt es sich um Erkrankungen, die progredient verlaufen und in eine Leberzirrhose und/oder in ein Leberzellkarzinom übergehen können.

Eine häufige Begleiterkrankung bei der PSC ist die Colitis ulcerosa, die nach langjährigem Verlauf zu einem Kolonkarzinom führen kann. Obgleich diese autoimmunen Lebererkrankungen bisher nicht medikamentös heilbar sind, so gibt es doch wirksame Therapieansätze, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und somit auch die Zeitdauer bis zur notwendigen Lebertransplantation verlängern können.

#### Primär biliäre Zirrhose (PBC)

##### Hintergrund

Die PBC ist durch eine chronische, nichteitrige und destruierende Entzündung der kleineren intrahepatischen Gallengänge charakterisiert. In über 90% der Fälle sind Frauen vor allem im mittleren Lebensalter betroffen. Ursache der Erkrankung ist eine Autoimmunreaktion, wobei eine humorale und zelluläre Reaktivität gegen Antigene des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes der inneren Mitochondrienmembran nachgewiesen werden konnte. Auslöser könnte eine Apoptose biliärer

Epithelzellen sein, was zu einer Exposition dieser Antigene führt. Darüber hinaus wird auch eine Störung des Hydrogencarbonat-Schutzschirms auf den Gallengangsepithelien diskutiert, sodass Gallensäuren eine toxische Wirkung entfalten können.

##### Diagnostik

Antimitochondriale Antikörper, die in etwa 95% der betroffenen Patienten nachweisbar sind, gelten als diagnostisch. Eine biopsische Sicherung der Diagnose ist bei cholestatisch erhöhten Leberwerten und Vorliegen von antimitochondrialen Antikörpern heute nicht mehr erforderlich.

##### Therapie

Die Standardtherapie der PBC ist die *Ursodeoxycholsäure* (z. B. Ursofalk®). Ein gutes und rasches Ansprechen auf dieses Therapieprinzip nach einem Jahr signalisiert eine gute Prognose und ein längeres Überleben [1]. Dagegen ist eine immunsuppressive Therapie bei der überwiegenden Mehrzahl der betroffenen Patienten nicht erfolgreich. Neue Therapieansätze, die im Rahmen klinischer Studien erforscht werden, sind die Kombination von Ursodeoxycholsäure mit dem topischen Glucocorticoid Budesonid (z. B. Budenofalk®, Entocort®) und die chemisch modifizierte Gallensäure Nor-Ursodeoxycholsäure. Letztere führt zu einer vermehrten Sekretion des protektiv wirksamen Hydrogencarbonats in die Galle und

modifiziert hepatobiliäre Transportproteine.

Des Weiteren wird in laufenden Studien Obeticholsäure geprüft.

#### Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

##### Hintergrund

Die PSC ist eine chronisch fibrosierende Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Dies führt innerhalb von 10 bis 20 Jahren zu einer Leberzirrhose. Bei 60 bis 80% der betroffenen Patienten ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, vorrangig mit einer Colitis ulcerosa, assoziiert. Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für ein Kolonkarzinom, aber auch das Risiko für hepatobiliäre Malignome ist erhöht. Pathogenetisch dürften bei einer genetischen Suszeptibilität äußere Trigger zu einer Störung des adaptiven und angeborenen Immunsystems führen. Als pathogenetisch relevante Trigger werden, ähnlich wie bei der PBC, Störungen der mukosalen Barriere beispielsweise durch eine verminderte, protektiv wirksame Hydrogencarbonat-Sekretion diskutiert.

##### Diagnostik

Strikturen und Dilatationen der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege, die mittels MRCP (Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie) oder ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) nachgewiesen werden, sind bei der PSC diagnostisch.

##### Therapie

Der Stellenwert von *Ursodeoxycholsäure* bei der PSC ist umstritten. In den US-amerikanischen Leitlinien wird diese Therapie bei Erwachsenen heute nicht mehr empfohlen [2]. Nach den europäischen Leitlinien ist eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 15 bis 30 mg/kg/Tag in individuellen Fällen möglich. Auch bei diesem Krankheitsbild signalisiert ein gutes biochemisches Ansprechen eine günstige Prognose. Zurzeit wird die modifizierte Gallensäure Nor-Urso-

deoxycholsäure im Rahmen klinischer Studien untersucht [3].

Zusätzlich zur Arzneimittel-Therapie empfiehlt sich eine endoskopische Dilatation der Gallengangstenosen, da dadurch die Cholestase gebessert werden kann. Bei rezidivierenden Cholangitisschüben, steigendem Bilirubin und fortschreitender portaler Hypertension bleibt als Ultima Ratio nur die Lebertransplantation.

### Autoimmune Hepatitis (AIH)

#### Hintergrund

Wenn andere Lebererkrankungen ausgeschlossen sind, sollte bei Patienten mit unklaren Leberenzym erhöhungen immer an eine AIH gedacht werden. In rund 70 bis 80% der Fälle sind Frauen betroffen. Laborchemisch findet sich eine Erhöhung der Immunglobuline im Serum.

#### Diagnostik

Nukleäre Autoantikörper und Autoantikörper gegen glatte Muskulatur sind diagnoseweisend, wobei sich serologisch ein heterogenes Bild bietet. Die serologische Subklassifikation hat allerdings keinen Einfluss auf die Therapie.

#### Therapie

Therapieziel bei dieser Erkrankung ist die Induktion und Erhaltung einer Remission.

Sowohl mit einer

■ *Prednisolon-Monotherapie* (z.B. Decortin® H; beginnend mit 60 mg für eine Woche, dann schrittweise Dosisreduktion um 10 mg bis auf 30 mg, anschließend weitere schrittweise Dosisreduktion um 5 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 bis 10 mg)

■ als auch mit der Kombinations-therapie *Prednisolon plus Azathioprin*

(z.B. Imurek® oder Azafalk®; 50 bis 100 mg/Tag)

kann in über 80% der Fälle innerhalb von drei Jahren eine Remission induziert werden.

Doch etwa 70% dieser Patienten entwickeln innerhalb von drei Jahren nach Absetzen der Immunsuppression ein Rezidiv, sodass eine lebenslange Therapie erforderlich wird. Wird innerhalb von vier Jahren keine Remission erreicht, so besteht die Indikation für eine Lebertransplantation.

Wenn mit der immunsuppressiven Standardtherapie keine Remission erreicht werden kann, bieten sich als Alternative *Ciclosporin* (z.B. Sandimmun®), *Tacrolimus* (z.B. Prograf®) oder *Mycophenolsäure/Mycophenolatmofetil* (z.B. Myfortic®) an.

Für die Remissionserhaltung wird eine *Azathioprin-Monotherapie* in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag p. o. empfohlen. Um die systemischen unerwünschten Wirkungen einer Prednisolon-Therapie zu umgehen, empfiehlt sich die Gabe des topischen Glucocorticoids *Budesonid*. Diese Substanz wird zu über 90% hepatisch im Sinne eines First-Pass-Metabolismus eliminiert. Doch bei Leberzirrhose mit portosystemischen Shunts bietet Budesonid keinen Vorteil. Es sind in Einzelfällen Pfortaderthrombosen beschrieben, sodass diese Substanz bei bereits eingetretener Leberzirrhose nicht eingesetzt werden sollte.

Im Rahmen einer großen prospektiven randomisierten Studie wurde bei 700 Patienten mit AIH Budesonid in einer Kombination mit Azathioprin mit der Kombination Prednison + Azathioprin verglichen. In der Budesonid-Gruppe wurde eine komplette Remission nach 12 Monaten bei 60,2% der Patienten, unter Prednison dagegen nur bei 49,4% der Patienten erreicht.

Eine biochemische Remission erreichten 68% in der Budesonid-Gruppe und 50,6% in der Prednison-Gruppe. Bei Patienten, die nach der 6-monatigen Prednison-Behandlung auf Budesonid umgestellt wurden, fand sich eine signifikante Abnahme der unerwünschten Glucocorticoid-Wirkungen von 40,2% auf 18,4% [4].

### IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

Die Pathogenese und die Häufigkeit dieses Krankheitsbilds sind noch unbekannt. Vieles spricht dafür, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die verschiedene Organe betrifft. Sehr häufig findet sich eine Assoziation mit einer autoimmunen Pankreatitis. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur PSC ist nicht immer einfach, jedoch wichtig, da die IAC sehr gut auf Glucocorticoide anspricht. Eine Erhöhung des Serum-IgG4 ist zwar typisch für die IAC, findet sich allerdings auch bei bis zu 10% der Patienten mit einer PSC.

#### Quelle

Vorträge im Rahmen eines von der Firma Falk veranstalteten Pressegesprächs und Symposiums „Liver Diseases in 2013: Advances in Pathogenesis and Treatment“, London, 4. bis 5. Oktober 2013.

#### Literatur

1. Corpechot C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid in long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–7.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
3. Lindor KD, et al. New treatment strategies for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2011;29:113–6.
4. Manns MP, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–206.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die auf DrugBase zusammengefassten Datenbanken

## Multiples Myelom

# Pomalidomid als neue Option für refraktäre Patienten

Seit August 2013 ist Pomalidomid (Imnovid®) in Europa zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. Wie auf einer Pressekonferenz der Firma Celgene im Rahmen der DGHO-Tagung 2013 in Wien verdeutlicht wurde, besteht damit für Patienten, bei denen alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, eine neue Therapieoption.

Die dringende Notwendigkeit neuer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten beim multiplen Myelom, der in Deutschland häufigsten neoplastischen Erkrankung des Knochenmarks, resultiert daraus, dass Patienten in der Refraktärsituation nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen eine schlechte Prognose haben. Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhielten und unter der letzten Behandlung eine Progression gezeigt haben. Ihre Wirkung entfaltet die immunmodulierende Substanz unter anderem über Wachstumshemmung der Tumorzellen, Induktion der Apoptose sowie Stimulation der körpereigenen Immunabwehr, vor allem infolge der Aktivierung von T-Zellen und natürlichen Killerzellen.

### Endpunkt bereits bei Zwischenanalyse erreicht

Basis der europäischen Zulassung von Pomalidomid bildete die offene, randomisierte Multicenter-Studie MM-003. Hier wurde die Kombination aus Pomalidomid und niedrig dosiertem

Dexamethason mit einer Monotherapie aus hoch dosiertem Dexamethason verglichen. Die 455 eingeschlossenen Patienten hatten mindestens zwei Vortherapien, darunter mit Lenalidomid und Bortezomib, erhalten, die versagt hatten und bei denen es während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung zu einer Krankheitsprogression gekommen war. Sie erhielten im Verhältnis 2:1 entweder 4 mg Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus plus 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 (n=302) oder eine hoch dosierte Dexamethason-Monotherapie (40 mg an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-Tage-Zyklus, n=153). Bei Patienten über 75 Jahren wurde die Dexamethason-Dosis in beiden Armen halbiert. Die Behandlung erfolgte bis zum Progress oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieses Ziel wurde bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse erreicht: unter der Pomalidomid-Kombination zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS gegenüber dem Kontrollarm (3,8 vs. 1,9 Monate,  $p < 0,0001$ ). Auf Empfehlung des Data Monitoring Committees wurden daraufhin alle Patienten der Kontrollgruppe, unabhängig vom Ansprechen auf die Vergleichstherapie, mit Pomalidomid plus Dexamethason behandelt.

### Signifikanter Vorteil unter Pomalidomid-Kombination

Auch bei der finalen Studienauswertung nach einem medianen Follow-up von zehn Monaten zeigte sich beim primären Endpunkt ein signifikanter Vorteil für die Pomalidomid-Kombination (PFS 4,0 vs. 1,9 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,48;  $p < 0,0001$ ). Das Ge-

samtansprechen der Patienten betrug 31% im Vergleich zu 10% im Kontrollarm ( $p < 0,0001$ ). Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für die Kombinationstherapie (12,7 vs. 8,1 Monate; HR 0,74;  $p = 0,0285$ ). Der Vorteil war für die Patienten im Pomalidomid-Arm unabhängig von der Refraktärzeit und der Vortherapie. Zudem zeigten auch Hochrisiko-Patienten und solche mit eingeschränkter Nierenfunktion vergleichbare Ansprech- und Überlebensraten.

Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 waren Neutropenie (48% vs. 16%), Anämie (33% vs. 37%) und Thrombozytopenie (22% vs. 26%). Zu den nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignissen dieser Schweregrade zählten beispielsweise Pneumonie (13% vs. 8%), Knochenschmerzen (7% vs. 5%) und Fatigue (5% vs. 6%).

### Fazit

**Pomalidomid ist indiziert bei Patienten mit multiplem Myelom, die trotz Therapien mit Lenalidomid und Bortezomib eine Progression zeigen. Im Rahmen der Studie MM-003 konnte unter Gabe des immunmodulierenden Wirkstoffs sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben der Probanden signifikant verlängert werden.**

### Quellen

Prof. Dr. med. Simone Böhrer, München; Priv.-Doz. Dr. med. Aristoteles Giagounidis, Düsseldorf; Priv.-Doz. Dr. med. Katja Weisel, Tübingen; Pressekonferenz „Update: Myelom und MDS – Neue Therapiekonzepte im Überblick“, veranstaltet von Celgene im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Wien, 19. Oktober 2013.

Fachinformation Imnovid®, Stand August 2013. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Imnovid® (Pomalidomid): Information über wichtige Aspekte der klinischen Anwendung, unter [www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-imnovid.html](http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-imnovid.html) (Zugriff am 21.10.2013).

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

#### Verordnung von Pomalidomid

Aufgrund seines erheblichen teratogenen Gefahrenpotenzials darf Imnovid® – ebenso wie Thalidomid- und Lenalidomid-Präparate – nur auf einem speziellen Rezeptformular („T-Rezept“) verordnet werden, für das strenge Anforderungen gelten (siehe auch Rote-Hand-Brief zu Imnovid® unter [www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-imnovid.html](http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-imnovid.html)).

## Metastasierendes Kolorektalkarzinom

### Regorafenib als neue Option

Der oral einzunehmende Multi-Kinase-Inhibitor Regorafenib erhielt im August 2013 in der Europäischen Union die Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind. Aktuelle Daten, unter anderem aus der Zulassungsstudie, wurden auf einer Pressekonferenz der Bayer Vital GmbH im September in Berlin vorgestellt.

Die Besonderheit von Regorafenib (Stivarga®) besteht im parallelen Angriff auf den Tumor über drei verschiedene Wirkungsmechanismen: die Substanz hemmt nicht nur Kinasen, die eine essenzielle Rolle in den Signalwegen der Angiogenese spielen (VEGFR-1,-2,-3, TIE-2), sondern auch solche, die für die Onkogenese (KIT, RET, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>) und die Mikroumgebung des Tumors (EGFR-1, PDGFR-β) von wesentlicher Bedeutung sind.

#### Studiendesign

Die Zulassung von Regorafenib basiert auf Ergebnissen der randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie CORRECT (Colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy). Darin waren Patienten eingeschlossen, bei denen eine Standardbehandlung (mit Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab sowie Cetuximab/Panitumumab bei Patienten mit KRAS-Wildtyp) versagt hatte oder nicht getragen wurde.

- In 28-Tages-Zyklen erhielten 505 Patienten *Regorafenib* in einer Dosierung von 160 mg (Tag 1 bis 21) sowie eine bestmögliche unterstützende Behandlung (Best supportive care, BSC, z. B. mit Antibiotika, Analgetika, Radiotherapie, Wachstumsfaktoren oder Transfusionen).
  - 255 Studienteilnehmer erhielten *Plazebo* plus BSC.
- Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Gesamtsprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Sicherheit.

#### Studienergebnisse

Es zeigte sich eine signifikante *Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens* im Regorafenib-Arm gegenüber dem Plazebo-Arm um 1,4 Monate (6,4 vs. 5,0 Monate,  $p=0,0052$ ; HR 0,77, **Abb. 1**). Dies entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 23%. Der Überlebensvorteil unter Regorafenib war unabhängig davon, ob ein

KRAS-Wildtyp oder eine Mutation dieses Gens vorlag. Regorafenib erwies sich darüber hinaus im medianen progressionsfreien Überleben (progression free survival, PFS) gegenüber Plazebo signifikant überlegen, wobei es das Risiko für Progression oder Tod um 51% reduzierte (HR 0,49;  $p<0,0001$ ).

#### Sicherheit

Unerwünschte Wirkungen von Regorafenib traten zumeist während der ersten beiden Behandlungszyklen auf. Häufigste arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 waren Hand-Fuß-Hautreaktion (17%), Fatigue (9%), Hypertonie (7%), Diarrhö (7%) und Hautausschlag (6%). Die therapiebedingte Abbruchrate lag bei 8,2%, unter Plazebo bei 1,2%.

#### Dosierung

Die empfohlene tägliche Dosis Regorafenib beträgt 160 mg, das heißt vier Tabletten Stivarga®. Sie sollten jeweils zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit Wasser nach einer fettarmen (<30% Fett) Mahlzeit eingenommen werden. Wurde versehentlich eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient sie am selben Tag einnehmen, sobald er dies bemerkt. Eine zusätzliche Dosis Regorafenib darf nicht eingenommen werden, weder nach Auslassen einer Dosis noch nach Erbrechen. Ein Einnahmezyklus besteht aus vier Wochen: nach dreiwöchiger Einnahme von Regorafenib folgt eine Woche Pause. Die Behandlung wird nach Ermessen des Arztes so lange fortgesetzt, wie ein Nutzen besteht, oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

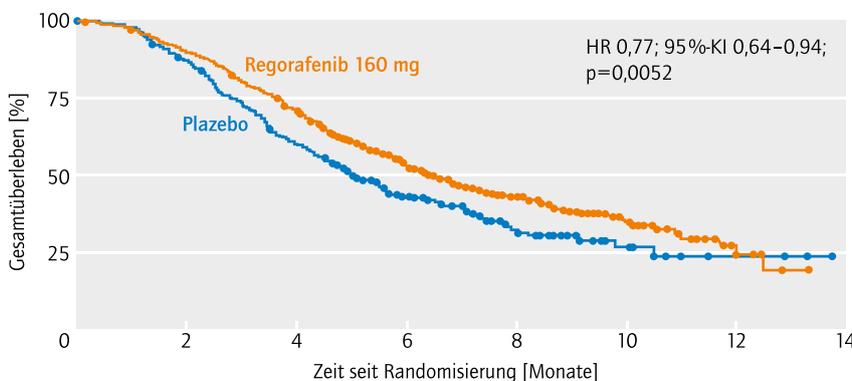
#### Neue Indikation in Sicht

Bereits vor der europäischen Zulassung war Regorafenib in die Konsensus-Behandlungsrichtlinien der ESMO (European Society für Medical Oncology) für das nichtresektable metastasierende Kolorektalkarzinom aufgenommen worden.

In einigen Ländern besitzt Regorafenib auch eine Zulassung zur Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren.

#### Fazit

**Regorafenib zeigt Vorteile für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei**



Patienten unter Risiko						
Regorafenib	452	352	187	93	33	7
Plazebo	221	150	75	32	9	3

Abb. 1. Gesamtüberleben in der CORRECT-Studie [mod. nach Grothey et al.]  
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**metastasierenden Kolorektalkarzinomen nach dem Versagen der Standardtherapie und bietet somit eine neue Therapieoption bei therapierefraktären Verlaufsformen.**

#### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Ullrich Graeven, Mönchengladbach, Prof. Dr. med. Arndt Vogel, Hannover,

Dr. Erich Enghofer, Leverkusen, Pressekonferenz „Innovativer Multi-Kinase-Inhibitor Stivarga® (Regorafenib) erweitert Perspektiven für Patienten mit mCRC“, Berlin, 23. September 2013, veranstaltet von Bayer Vital GmbH.

#### Literatur

Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303–12.

Fachinformation Stivarga® 40-mg-Filmtabletten, Bayer Pharma AG, Deutschland, Stand August 2013.

Schmoll HJ, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–516.

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

## Gastroenteropankreatische Tumoren

### Längeres progressionsfreies Überleben mit Lanreotid

Bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) führte eine Therapie mit dem Somatostatin-Analogen Lanreotid im Vergleich zu Placebo zu einem langen antiproliferativen Ansprechen und im Vergleich zu Placebo zu einer längeren progressionsfreien Zeit. Das konnte in einer Phase-III-Studie, die während des europäischen Krebskongresses (ECCO, ESMO, ESTRO) im September 2013 in Amsterdam vorgestellt wurde, gezeigt werden.

In experimentellen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass Somatostatin-Analoga (SSA) bei einigen Tumortypen das Tumorstadium durch direkte und indirekte Mechanismen hemmen [1]. Der antiproliferative Effekt von SSA bei Patienten mit GEP-NET ist aber bisher wenig untersucht worden. Nur eine prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie wurde bislang durchgeführt: Die PROMID-Studie zeigte, dass Octreotid LAR (long-acting release) das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert [2]. In der jetzt vorgestellten Phase-III-Studie wurde der antiproliferative Effekt des SSA Lanreotid (Somatuline Autogel®) bei Patienten mit GEP-NET unter Einschluss von

pankreatischen und gastrointestinalen Tumoren untersucht.

#### Die CLARINET-Studie

In die doppelblind Placebo-kontrollierte randomisierte Studie [3] wurden 204 Patienten mit gut oder mäßig differenzierten (Ki-67 < 10%) GEP-NET eingeschlossen (Kasten), die keine Hormon-bedingten Symptome hatten und in den letzten sechs Monaten noch nicht mit SSA, Interferon, Chemoembolisation oder Chemotherapie behandelt worden waren.

Sie wurden mit 120 mg Lanreotid (n=101) oder Placebo (n=103) alle 28 Tage für entweder 96 Wochen oder bis zum Progress oder Tod therapiert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Computertomographie(CT)-Scans wurden zu Beginn und dann alle zwölf Wochen durchgeführt.

Die primäre Tumorklassifikation war bei 45% der Patienten das Pankreas, bei 36% der Mitteldarm, bei 7% der Enddarm und bei 13% unbekannt. Die meisten Patienten (96%) waren zu Beginn der Studie in einem stabilen Krankheitszustand und noch nicht therapiert worden (81%). Bei 33% be-

trug die hepatische Tumorlast aber schon mehr als 25%.

#### Weniger Progressionen unter Lanreotid

Nach zwei Jahren Behandlung waren 62% der Patienten im Lanreotid-Arm nicht progressiert und lebten noch, in der Placebo-Gruppe waren es nur 22%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Placebo-Arm nur 18 Monate und war im Lanreotid-Arm noch nicht erreicht (Hazard-Ratio [HR]=0,47; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,73; p=0,0002) (Abb. 1). Beim Vergleich von Subgruppen fiel auf, dass der positive Effekt beim Befall des Mitteldarms im Vergleich zu den Patienten mit pankreatischem NET ausgeprägter war. Beim Vergleich von G1- und G2-Tumoren gab es keine Unterschiede: In beiden Subgruppen hatten die Patienten im Lanreotid-Arm ein signifikant längeres PFS. Besonders gut schnitten die Patienten ab, die zu Anfang eine geringe hepatische Tumorlast ( $\leq 25\%$ )

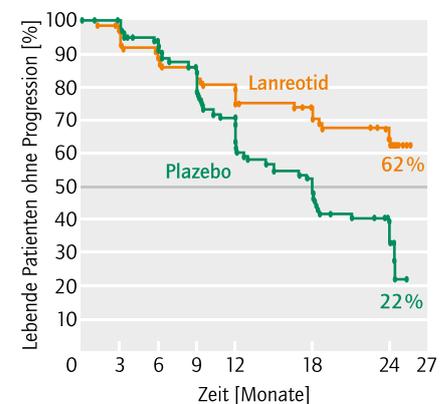


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben (Intention-to-treat-Population, n=204); Lanreotid: 120 mg: 32 Ereignisse/101 Patienten, Median nicht erreicht; Placebo: 60 Ereignisse/103 Patienten, Median 18,0 Monate (95%-Konfidenzintervall 12,1–24,0) [4]

#### Ki-67

Protein, das in sich teilenden menschlichen Zellen vorkommt und immunhistochemisch markierbar ist.

Der Anteil an Ki-67-positiven Zellen kann somit als Index für die Proliferation eines Gewebes dienen.

gehabt hatten. Hier waren nach zwei Jahren in der Verum-Gruppe 80% der Patienten noch nicht progredient. In der Lanreotid-Gruppe kam es häufiger zu Diarrhö (26 vs. 9%), Bauchschmerzen (14 vs. 2%) und Cholelithiasis (10 vs. 3%).

### Offene Fragen

Einige Fragen bleiben jedoch trotz der signifikanten positiven Resultate der CLARINET-Studie noch offen. So bleibt abzuwarten, wie die Proliferation der NET nach den 96 Wochen Behandlung fortschreitet. Außerdem wird es interessant sein, die Patienten zu analysieren, die nach einem Progress unter Placebo in den Lanreotid-Arm wech-

seln durften, und zu prüfen, ob eine Octreotid-Salvage-Therapie bei Lanreotid-Vorbehandelten noch wirksam ist. Auch wurde noch nicht untersucht, ob es einen Unterschied in der Lebensqualität der Patienten gab. Denn erst wenn diese Daten vorliegen, kann entschieden werden, ob die Verzögerung der radiologischen Krankheitsprogression als klinisches Gesamtziel eingesetzt werden kann.

### Literatur

1. Susini C, Buscall I. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17:1733–42.
2. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control

of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656–63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24.

3. Caplin M, et al. Late breaking abstract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (CLARINET). ECC 2013, abstr. 3.
4. Caplin M, et al. Late breaking abstract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (CLARINET). Presented during the presidential session I by Ruszniewsky, ECC 2013, 28.09.2013.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

## Eisenmangelanämie

### Stellenwert der intravenösen Eisen-Gabe

Eine Eisenmangelanämie tritt häufig bei Krebspatienten auf. Diese ist zum einen krankheitsassoziiert, wobei je nach Krebsentität von einer Prävalenz von 26 bis 53% ausgegangen wird, oder sie wird durch die Chemotherapie induziert. Hier gehen die Prävalenzzahlen bis zu 75% [1]. Im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Vifor auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Wien wurden geeignete therapeutische Maßnahmen diskutiert – nicht zuletzt um Bluttransfusionen soweit wie möglich zu reduzieren. Davon ist die Behandlungsrealität allerdings noch weit entfernt.

Laut dem Tumor-Anämie-Register (TAR), in welchem bislang rund 1000 Fälle einer behandlungspflichtigen Tumor-assoziierten Anämie dokumentiert sind [2], erhalten 58% der Patienten mit Anämie im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung als initiale therapeutische Maßnahme eine Bluttransfusion, 19% bekommen Erythrozytopoese-stimulierende Agenzien (ESA), 15% wird Eisen i.v. verabreicht und 6% bekommen eine Kombination aus den letzten beiden. Die Patienten mit initialer Bluttransfusion hatten einen mittleren Hb-Wert von 8,6 g/dl; dagegen wurde bei den anderen drei Patientengruppen ein Wert von rund 9,5 g/dl gemessen. Daraus ist zu schließen, dass sehr lange gewartet wird, bis eine Intervention für nötig gehalten wird, insbesondere bei den Bluttransfusionen.

### Bluttransfusionen sind oft vermeidbar

Eine i.v. Gabe eines Eisen-Präparats bei Anämie, eventuell kombiniert mit ESA, weist eine mindestens gleich große Effizienz wie eine Bluttransfusion auf. Somit wären die mit einer Erythrozytenkonzentrat-Gabe oft einhergehenden unerwünschten Wirkungen und Komplikationen vermeidbar. Bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhielten, konnte durch die i.v. Applikation eines Eisen-Präparats (ohne ESA) die Rate von Transfusionen signifikant gesenkt werden: von 64% bei den Patienten ohne Behandlung der Anämie auf 40% unter Therapie mit Eisen i.v. (p=0,04; Gesamtpopulation n=120) [3]; in einer anderen Untersuchung von 63,6% auf 22,7% (p<0,01; Gesamtpopulation n=44) [4].

In einer nichtinterventionellen Studie (NIS) mit 619 Patienten, die verschiedenste Tumorentitäten sowie entsprechende Behandlungsschemata aufwiesen und Eisencarboxymaltose (Ferinject®) erhalten hatten, konnte ein effizienter Anstieg des Hb-Werts gemessen werden; besonders schnell sprachen dabei die Patienten mit niedrigen Ferritin-Werten an. Auch hier konnte die Bluttransfusionsrate durch die Gabe von i.v. Eisen (ohne ESA) von 12% vor der Gabe auf 7% fünf Wochen nach der Eisen-Supplementierung reduziert werden. Unerwünschte Wirkungen traten bei dieser NIS bei 3,6% auf. Anaphylaktoide Reaktionen wurden nicht beobachtet [5].

Das Ausbleiben von anaphylaktoiden Reaktionen in dieser Studie ist vor dem Hintergrund eines Rote-Hand-Briefs, der im Oktober 2013 erschien, besonders zu betonen. Darin wird auf die möglichen anaphylaktoiden Wirkungen der i.v. Eisen-Gabe hingewiesen. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die i.v. Eisen-Präparate eine bereits längere Geschichte durchlaufen haben, wobei sehr unterschiedliche Formulierungen Verwendung fanden. Besonders nebenwirkungsträchtig ist das noch heute in den USA auf dem Markt befindliche Eisendextran, das der 1. Generation der i.v. Eisen-Präparate angehört.

Bei den Dextranen ermittelte die FDA (Food and Drug Administration) in den Jahren 2001 bis 2003 rund zehn Fälle

von lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen bei einer Million Gaben.

Die bei uns vertriebenen Präparate wie etwa die Eisencarboxymaltose gehören der 3. Generation an, mit einer deutlich verminderten Rate an unerwünschten Wirkungen.

In dem Rote-Hand-Brief wird die Empfehlung gegeben, den Patienten nach der Injektion von i. v. Eisen-Präparaten eine halbe Stunde nachzubeobachten.

### Bei Diagnostik mehrere Werte im Auge haben

Zur Diagnostik einer Eisenmangelanämie sollte immer das Serum-Ferritin betrachtet werden, dessen Menge im direkten Verhältnis zum vorhandenen Speichereisen steht. Ferritin-Werte von weniger als 30 ng/ml gelten als Hinweis auf einen Eisenmangel, der bei Werten <15 ng/ml definitiv vorliegt.

Beim Vorliegen entzündlicher Prozesse ist das Serum-Ferritin allerdings oft falsch-hoch. Daher sollte immer auch parallel der Spiegel des C-reaktiven Proteins in die Überlegungen einbezogen werden. Ein aufschlussreicher Laborwert ist auch die Transferrin-Sättigung (TSAT), die von einer Entzündung weitgehend unbeeinflusst bleibt. Das im Blut zirkulierende Protein hat die Aufgabe, das Eisen zu seinen Bestimmungsorten im Körper zu transportieren. Liegt seine Sättigung bei unter 20%, deutet dies auf ein Eisen-Defizit hin.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Bommer, Ulm, Prof. Dr. med. Jan Hastka, Mannheim, Dr. med. Hans Tilman Steinmetz, Köln, Pressegespräch „Fokus Eisenmangel: Aktuelles zur Anämie-Therapie“, veranstaltet von Vifor Pharma im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften

für Hämatologie und Onkologie (DGHO, ÖGHO, SGMO und SGH), Wien, 20. Oktober 2013.

### Literatur

1. Ludwig H, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306.
2. Steinmetz T. Oral Presentation V712, Jahrestagung der DGHO, ÖGHO, SGMO und SGH, Wien, 21. Oktober 2013.
3. Kim YT, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;105:199–204.
4. Dangsuwan P, et al. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010;116:522–5.
5. Steinmetz T, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013;24:475–82.

Reimund Freye,  
Baden-Baden

## Turoctocog alfa

### Neuer rekombinanter Faktor VIII für Patienten mit Hämophilie A

Mit Turoctocog alfa (NovoEight®) wurde im November 2013 von der EU-Kommission ein neuer rekombinanter Faktor VIII zur Behandlung und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A zugelassen, der sich durch seine molekulare Struktur und den Herstellungsprozess von anderen rFVIII-Molekülen unterscheidet. Dies spiegelt sich in einer hohen Sicherheit des neuen FVIII-Präparats wider: in zwei zulassungsrelevanten klinischen Studien entwickelten sich unter der Gabe keine Hemmkörper.

Patienten mit Hämophilie A leiden an einer X-chromosomal-rezessiv vererbten schweren Störung der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) beruht. Der klinische Verlauf hängt vom Ausmaß der Blutungen ab. Sehr häufig sind die Gelenke der Extremitäten betroffen, wo sich Hämarthrosen entwickeln, die mit Schmerzen und Einschränkungen von Beweglichkeit und Funktion einher gehen und letztlich die Lebensqualität erheblich einschränken können.

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit

Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind im Allgemeinen gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktor VIII gerichtete Immunglobuline. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

### Höhere Sicherheit mit neuem FVIII-Präparat

Der neue FVIII Turoctocog alfa kann intravenös zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten

aller Altersgruppen mit Hämophilie A, also einem angeborenen Mangel an Faktor VIII, angewendet werden. Er wird gentechnisch in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters produziert und im Zellkulturprozess, in der Aufreinigung und in der Endformulierung ohne die Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs hergestellt. Es handelt sich um einen an der B-Domäne verkürzten Blutgerinnungsfaktor VIII ohne weitere Modifikationen in der Aminosäuresequenz.

### Das Guardian-Programm

Die Zulassung von Turoctocog alfa basiert auf Daten des umfangreichen klinischen Studienprogramms Guardian™, in dem in mehreren Studien Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A untersucht wurden.

Zwei klinische Phase-III-Studien sind bisher abgeschlossen, und zwar die Guardian-1-Studie mit 150 Jugendlichen und Erwachsenen [1] und die Guardian-3-Studie mit 63 Kindern unter 12 Jahren [2], die alle mit FVIII-

Präparaten vorbehandelt waren. Beide Studien waren nicht kontrolliert und offen. Primärer Endpunkt war die Sicherheit in Bezug auf die Häufigkeit einer Hemmkörperentwicklung gegen FVIII. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prophylaxe und Therapie von Blutungen und bei chirurgischen Eingriffen sowie pharmakokinetische Parameter.

In beiden Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, es kam zu *keiner Hemmkörperbildung*. Die meisten gemeldeten Blutungen konnten mit Turoctocog alfa erfolgreich behandelt werden. Nach Patientenurteil wurde ein exzellentes oder gutes hämostatisches

Ansprechen in 81% (Guardian 1) bzw. 92% (Guardian 3) der Fälle erreicht. Bei 89% bzw. 95% der Patienten wurden hierfür nur eine oder zwei Infusionen benötigt. Die mediane annualisierte Blutungsrate lag bei 3,7 bzw. 3,0 Blutungen pro Patient. Bei 30 bzw. 35% der Patienten trat während der Studie keine behandlungsbedürftige Blutung auf. Bei insgesamt 14 Patienten wurden 14 Operationen durchgeführt, in allen Fällen war die Hämostase erfolgreich.

Mit Turoctocog alfa steht also eine neue wirksame und sichere Alternative für die Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A zur Verfügung.

#### Quelle

Dr. Robert Klamroth, Berlin, Dr. Andreas Tiede, Hannover, Launch-Pressekonferenz „NovoEight® – der neue rekombinante Faktor VIII der 3. Generation für Patienten mit Hämophilie A“, Kopenhagen, 29. November 2013, veranstaltet von Novo Nordisk Pharma GmbH.

#### Literatur

1. Lentz SR, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian<sup>TM</sup>1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013;19:691–7.
2. Kulkarni R, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian<sup>TM</sup>1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013;19:698–705.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## PREFER in AF

# Jüngere Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern werden häufiger mit NOAK behandelt

Die Einführung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) hat die Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich vereinfacht. Nach neuen Registerdaten werden diese innovativen Substanzen häufiger bei jüngeren Patienten und solchen mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzt.

Im Rahmen der Registerstudie PREFER in AF (The prevention of thromboembolic events – European registry in atrial fibrillation) werden die Daten von unselektionierten Patienten mit Vorhofflimmern aus verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland erfasst. Von Januar 2012 bis Januar 2013 wurden die Daten von insgesamt 7243 Patienten ausgewertet.

Davon erhielten 442 Patienten (6,1%) ein NOAK und 4799 (66,3%) einen Vitamin-K-Antagonisten. Die übrigen Patienten wurden entweder mit Thrombozytenfunktionshemmern, einer Kombination von Antithrombotika oder ohne Antikoagulation behandelt.

#### Studiendaten

Patienten, die mit einem NOAK therapiert wurden, waren im Vergleich zu denen, die einen Vitamin-K-Antagonisten erhielten, signifikant *jünger* ( $70,3 \pm 10,48$  Jahre vs.  $72,1 \pm 10,12$  Jahre,  $p < 0,01$ ). Auch wurden *Männer* etwas häufiger als Frauen mit einem NOAK behandelt (61,8% vs. 58,4%).

Keine signifikanten Unterschiede bestanden im Hinblick auf das thromboembolische und das Blutungsrisiko. Bei Patienten mit einem NOAK betrug der  $CHA_2DS_2-VAS_c$ -Score  $3,4 \pm 1,7$ , bei denen mit einem Vitamin-K-Antagonisten  $3,5 \pm 1,7$ . Der HAS-BLED-Score lag in der NOAK-Gruppe bei  $2,0 \pm 1,1$ ,

in der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe bei  $1,9 \pm 1,1$  (Kasten).

Interessanterweise hatten Patienten, die mit einem NOAK behandelt wurden, häufiger *paroxysmales Vorhofflimmern* als solche, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert wurden (43,0% vs. 23,5%,  $p < 0,01$ ). Dagegen erhielten Patienten mit einem persistierenden oder mit permanentem Vorhofflimmern in 30,3% der Fälle ein NOAK und in 45,2% der Fälle einen Vitamin-K-Antagonisten.

#### Fazit

**Patienten, die wegen Vorhofflimmerns mit einem NOAK behandelt werden, sind im Vergleich zu denen, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, jünger und leiden häufiger an einem paroxysmalen Vorhofflimmern. Dagegen scheinen das thromboembolische und das Blutungsrisiko keine Bedeutung bei der Auswahl des Antikoagulans zu haben.**

#### Quelle

Luis Miguel Rimcon, Madrid, Poster-Präsentation (P 5138) „Clinical profile and cardiovascular risk factors of patients treated with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation-patterns of use in the European PREFER in AF registry“. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), Amsterdam, 3. September 2013.

#### Literatur

Eur Heart J 2013;34(Suppl 1):954.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

#### Risikoabschätzung

##### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>-Score (0–9)

Dient wie der CHADS<sub>2</sub>-Score der Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern.

Zusätzliche Punkte werden für eventuell bestehende Gefäßerkrankungen und weibliches Geschlecht vergeben. Zudem wird eine genauere Differenzierung beim Einfluss des Lebensalters möglich.

##### HAS-BLED-Score (0–9)

Abschätzung des Risikos einer Hirnblutung unter Antikoagulation.

## Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

### Dauertherapie mit Roflumilast gut wirksam

Eine chronisch obstruktive Bronchitis (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) tritt vor allem als Folge des Rauchens auf. Die erste Therapiemaßnahme ist daher ein sofortiger Rauchstopp. Daneben stehen zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung, mit denen das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden kann. Vor allem stärker betroffene Patienten mit mehr als zwei moderaten bis schweren Exazerbationen im vergangenen Jahr profitieren von einer Therapie mit dem Phosphodiesterase-4-Hemmer Roflumilast. Diese Behandlungsoption wurde auf einem Satellitensymposium, veranstaltet von Takeda Pharma, im Rahmen des Kongresses der European Respiratory Society (ERS) diskutiert.

Im Verlauf einer COPD kommt es zu Entzündungsreaktionen, bei denen die Struktur der Bronchien zunehmend zerstört wird. Dabei kann sich die Lungenfunktion immer wieder plötzlich und für kurze Zeit drastisch verschlechtern, wobei die Beschwerden abrupt schlimmer werden (Exazerbationen). Treten diese akuten Krisen häufig auf, erhöht sich das Risiko für eine Krankheitsprogression und die Mortalität.

#### Arzneimittel nach GOLD-Stufenplan

Arzneimittel werden je nach Art und Ausmaß der Erkrankung nach einem Stufenplan eingesetzt, den sogenannten GOLD-Leitlinien (Global initiative for chronic obstructive lung disease). Die Zerstörungen im Bronchialsystem können jedoch auch durch Arzneimittel nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Kurzwirksame inhalative Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Agonisten) wirken bronchodilatatorisch und werden zur Akut- und Notfalltherapie verwendet, beispielsweise Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin. In fortgeschrittenen Stadien werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika dauerhaft verwendet, beispielsweise Formoterol, Salmeterol und Indacaterol. Beta-2-Sympathomimetika bewirken keine Entzündungshemmung und werden deshalb auch mit inhalierbaren Glucocorticoiden wie Budesonid und Fluticason kombiniert.

Eine weitere Therapieoption sind inhalierbare Anticholinergika (Muscarinrezeptor-Antagonisten) wie Ipratropium-, Tiotropium- und Acli-

diniumbromid. Bei gemeinsamer Anwendung von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika verstärken sich deren Wirkungen gegenseitig.

#### Phosphodiesteraseinhibitor Roflumilast

Seit Juli 2010 steht mit dem Phosphodiesterase-4-Hemmer Roflumilast (Daxas®) ein weiterer entzündungshemmender Wirkstoff zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit zur Verfügung. Roflumilast wird wie Glucocorticoide begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie eingesetzt; dabei kann der Wirkstoff die Erkrankung stabilisieren und Exazerbationen verhindern.

Derzeit wird Roflumilast bei einer COPD in den Stadien III/IV bzw. bei Patienten der GOLD-Kategorie C und D zur antiinflammatorischen Dauertherapie in Kombination mit Bronchodilatoren eingesetzt, gleichwertig zu einer Kombination von langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Muscarinrezeptor-Antagonisten. Roflumilast wird zudem mit dem Evidenzgrad B empfohlen zur Behandlung von nicht adäquat kontrollierten Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen.

Unter einer Therapie mit Roflumilast in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten konnte die Zahl an mittelschweren bis schweren Exazerbationen in klinischen Studien um 21% (Number needed to treat [NNT] = 3,2) signifikant reduziert wer-

den. Außerdem wurde in klinischen Studien gezeigt, dass die Zahl der Hospitalisierungen unter der Therapie mit Roflumilast sank. Der Wirkstoff vermindert zudem das Risiko für Patienten, nach einem Jahr zur Gruppe mit häufigen Exazerbationen zu gehören.

#### Besonders wirksam bei häufigen Exazerbationen

Besonders gut wirksam war der Phosphodiesteraseinhibitor bei stärker betroffenen Patienten mit mehr als zwei moderaten bis schweren Exazerbationen im vergangenen Jahr. Das ergab eine Subgruppenauswertung der nichtinterventionellen Beobachtungsstudie DACOTA (Daxas® in der COPD-Therapie). In dieser Auswertung der gepoolten Daten von zwei über ein Jahr laufenden Studien wurde die Lebensqualität mit zwei Fragebögen zu Gesundheitszustand (CCQ) und Lebensqualität (CAT) bei Einschluss sowie nach drei und sechs Monaten ermittelt. Dabei zeigte sich, dass sich diese Werte unter der Therapie mit Roflumilast (500 µg einmal täglich p.o.) bei allen Patienten signifikant verbessert hatten.

Bei den Patienten mit häufigen Exazerbationen hatten unter der Behandlung mit Roflumilast 32% weiterhin häufig Exazerbationen, bei den Patienten der Placebo-Gruppe waren es 40% (Rate-Ratio [RR]=0,799; p=0,01489). Bei den weniger stark betroffenen Patienten schritt die Erkrankung unter der Roflumilast-Therapie in diesem Zeitraum bei 17,5% deutlich voran (häufige Exazerbationen), verglichen mit 22,9% unter Placebo (RR=0,768; p=0,0018).

#### Mögliche Wirkung auch auf Begleiterkrankungen

Wegen seiner antiinflammatorischen Wirkung kann Roflumilast auch weitere Entzündungsreaktionen im Körper hemmen. Dadurch könnten bei Patienten mit COPD häufige gleichzeitig auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen und auch ein Diabetes mellitus Typ 2 positiv beeinflusst werden. Beispielsweise leidet Schätzungen zufolge ein Drittel der COPD-Patienten an einer Form der Herzinsuffizienz. Derzeit werden erste Studien zu Komorbiditäten bei COPD-Patienten durchgeführt.

**Quellen**

Prof. Eric D. Bateman, Prof. Wisia Wedzicha, Prof. S. I. Rennard, Prof. Fernando J. Martinez, Satelliten-Symposium „Balancing the benefits of bronchodilators and anti-inflammatory treatment in COPD“, veranstaltet von Takeda Pharma im Rahmen des Kongresses der European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 8. September 2013.

Calverley PM, et al. Efficacy of roflumilast with concomitant cardiovascular medication in patients with COPD. Poster Presentation 3034, Kongress der European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 8. September 2013.  
Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Resp Med 2010;4:543–55.

Wedzicha JA, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. Chest 2013;143:1302–11.

Dr. Bettina Hellwig,  
Konstanz

**Pneumologie**

**Neue Behandlungsoption und Perspektiven bei COPD**

Auch unter Therapie leiden viele Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) weiter unter Atemnot bei körperlicher Belastung und Husten. In allen COPD-Stadien werden deshalb langwirksame Bronchodilatoren empfohlen. Seit November 2013 steht für die duale Therapie die kürzlich in Europa zugelassene erste Fixkombination zweier langwirksamer Bronchodilatoren zur Verfügung (Ultibro® Breezhaler®, QVA149). Einen Überblick über die Studienergebnisse und mögliche Behandlungsoptionen gaben Experten bei der Einführungs-Pressekonferenz in Mainz.

Die dauerhafte Behandlung einer COPD mit langwirksamen Bronchodilatoren wird laut dem GOLD(Global initiative for chronic obstructive lung disease)-Positionspapier ausdrücklich empfohlen, außer bei sehr milder Symptomausprägung auch in Kombination [1]. Für diese duale Bronchodilatation steht seit November 2013 eine neue Fixkombination (Ultibro® Breezhaler®, QVA149, 1-mal täglich) als Einzeldosis-Trockeninhalator zur Verfügung. Bestandteile sind das langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum Indacaterol (110 µg, einzeln: Onbrez®) und das langwirksame Anticholinergikum Glycopyrronium (50 µg; einzeln: Seebri®) [2]. Die beiden Wirkstoffe ergänzen ihre bronchienerweiternde Wirkung über komplementäre Signalwege (Abb. 1).

**Indacaterol**

Als Beta-Mimetikum aktiviert Indacaterol die beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren der glatten Bronchienmuskulatur und sorgt über die vermehrte Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat für eine direkte Relaxation der Atemwege. Als Besonderheit des Moleküls wird Indacaterol wegen seiner Amino-

Indan-Kette und der starken Lipophilie innerhalb der Membran abgelagert – die Wirkdauer verlängert sich.

**Glycopyrronium**

Glycopyrronium konkurriert als langwirksames Anticholinergikum mit dem bronchokonstriktiven Acetylcholin um die Muscarin-Rezeptoren und führt so indirekt zu einer Bronchienerweiterung. Durch seine hohe Affinität für M<sub>1</sub>- und M<sub>3</sub>-Muscarin-Rezeptoren wird die bronchienerweiternde Wirkung ebenfalls verlängert. Die orale

Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium ist gegenüber anderen Wirkstoffen der Substanzklasse (Tiotropium, Ipratropium) durch strukturelle Unterschiede verringert. Damit sinkt das Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen durch verschluckte Dosisanteile.

**SHINE-Studie**

**Studiendesign**

Die im Phase-III-Studienprogramm IGNITE enthaltene randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo- und aktiv kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von QVA149 hinsichtlich der Lungenfunktion gegenüber seinen beiden Komponenten Indacaterol (150 µg, 1-mal täglich) und Glycopyrronium (50 µg, 1-mal täglich) sowie open Label Tiotropium (18 µg, 1-mal täglich) und Placebo über 26 Wochen (n=2144) [3].

Primärer Studienendpunkt war die Verbesserung der Lungenfunktion durch QVA149 gegenüber den Einzelsubstanzen, gemessen anhand des Trough-FEV<sub>1</sub>-Werts (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; Messwert unmittelbar vor der nächsten Gabe) in Woche 26.

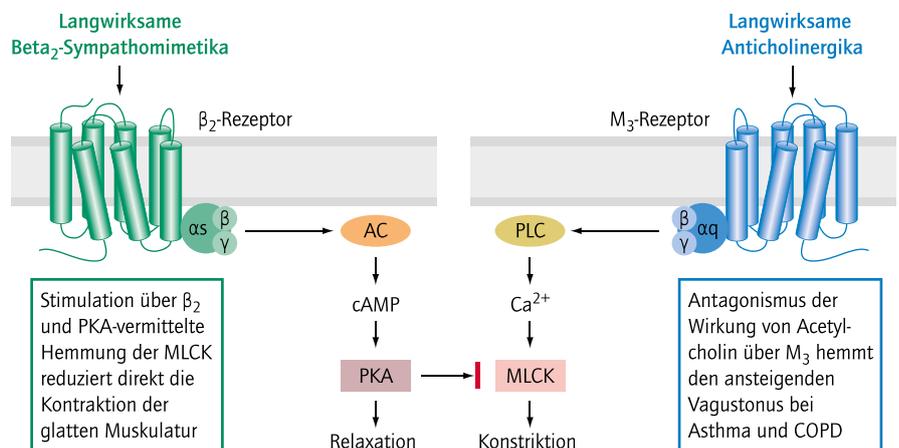


Abb. 1. Komplementäre Wirkungsmechanismen langwirksamer Bronchodilatoren [mod. nach 5]; AC: Adenylatcyclase; PKA: Proteinkinase A; PLC: Phospholipase C; MLCK: Myosin-Leichtkettenkinase

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Studienergebnisse

QVA149 zeigte sich hinsichtlich des Through-FEV<sub>1</sub>-Werts während des gesamten Beobachtungszeitraums statistisch signifikant und klinisch bedeutsam den beiden Monotherapien mit den Einzelwirkstoffen überlegen ( $p < 0,001$ ). Gleichzeitig war eine Verringerung von Atemnot, gemessen mit dem Transition Dyspnea Index (TDI), und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo ( $p < 0,001$  und  $p = 0,002$ ) in Woche 26 festzustellen [3].

## ILLUMINATE-Studie

### Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen und im Double-Dummy-Design gestalteten Studie wurde QVA149 mit einer Kombination aus dem Beta<sub>2</sub>-Agonisten Salmeterol und dem Glucocorticoid Fluticason (50/500 µg, 2-mal täglich) verglichen.

Primärer Studienendpunkt war die nach 26 Wochen gemessene Veränderung des forcierten expiratorischen Sekundenvolumens FEV<sub>1</sub> – gemessen als Fläche unter der Kurve im Zeitraum 0 bis 12 Stunden (AUC<sub>0-12h</sub>) nach jeweiliger Therapie. Rekrutiert wurden mittelschwer bis schwer erkrankte COPD-Patienten, die vor Studienbeginn mindestens ein Jahr ohne Exazerbationen gewesen sein mussten ( $n = 523$ ) [4].

### Studienergebnisse

Die Lungenfunktion verbesserte sich unter QVA149 signifikant stärker als mit der Vergleichstherapie.

Auch in dieser Studie waren geringere Dyspnoe-Belastungen unter QVA149 messbar (TDI nach 26 Wochen 0,76 Punkte höher als unter Vergleichsmedikation) – der Bedarf an Notfallmedikation verringerte sich. In beiden Studienarmen kam es als häufigste unerwünschte Wirkung zu einer Verschlechterung der COPD (QVA149 17,1% vs. Vergleichstherapie 23,5%)

und einer Nasopharyngitis (14,3% vs. 11,7%) [4].

## Diskussion

Die Ergebnisse von ILLUMINATE dürften die Diskussion um den Sinn einer COPD-Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden neu entfachen, denn noch immer werden diese Wirkstoffe sehr häufig bei COPD verordnet, obwohl sie bei dieser Erkrankung weder die Lungenfunktion noch die Letalität positiv beeinflussen können. Werden sie dauerhaft gegeben, können unerwünschte Wirkungen auftreten, besonders bei multimorbiden Patienten. Ein erhöhtes Pneumonierisiko ist ebenfalls dosisabhängig möglich. Das aktuelle GOLD-Positionspapier empfiehlt ihren Einsatz daher nur bei Risikopatienten, bei denen trotz optimaler Bronchodilatation häufig Exazerbationen auftreten [1].

Neben der medikamentösen Therapie gelten regelmäßige körperliche Betätigung und Sport bei COPD als wichtigste Bausteine für ein möglichst langsames Voranschreiten der Erkrankung und die Vermeidung von Exazerbationen. Jeder Betroffene sollte daher ausdrücklich von seinem behandelnden Arzt darüber informiert werden und möglichst auch an einer strukturierten Schulung zu COPD teilnehmen. Sportprogramme und entsprechende Angebote sind dabei ein wichtiges Thema und sollten aufgrund des weit verbreiteten Schonverhaltens der Patienten immer wieder eingefordert werden.

## Fazit

**Aufgrund der vorgestellten Ergebnisse kann die neue Fixkombination als vielversprechender Kandidat für eine erfolgreiche Therapie bei COPD gelten.**

**Durch die komplementäre Wirkung der beiden Inhaltsstoffe kann ein bronchienerweiternder Effekt erzielt werden, der über die Wirksamkeit der Monosubstan-**

**zen hinausgeht. Die Lebensqualität der Betroffenen dürfte so in vielen Fällen wieder steigen.**

**Gleichzeitig kann damit den Empfehlungen der aktuellen GOLD-Leitlinien gefolgt werden, die bei COPD-Patienten der Stadien B, C und D langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika favorisieren [1].**

**Da viele Betroffene älter sind und eine Vielzahl von Arzneimitteln nehmen müssen, ist anzunehmen, dass die einmalige tägliche Gabe die Compliance erleichtern wird. Erfahrungen aus anderen Therapiegebieten haben gezeigt, dass sich Fixkombinationen schnell durchsetzen.**

## Quelle

Prof. Dr. Roland Buhl, Mainz, Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Dr. Axel Kroker, Koblenz, Einführungs-Presskonferenz „Ein neues Kapitel in der COPD-Therapie: Duale Bronchodilatation mit Ultibro® Breezhaler® – der neue Behandlungsstandard“, Mainz, 8. Oktober 2013, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

## Literatur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2013. Online verfügbar unter: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (Zugriff am 23.10.2013).
2. Fachinformation Ultibro® Breezhaler®, Stand September 2013.
3. Baternann E, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy; the SHINE study. Eur Respir J 2013, online verfügbar unter: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2013/05/30/09031936.00200212.full.pdf> (Zugriff am 22.10.2013).
4. Vogelmeier CF, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomized, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013;1: 51–60.
5. Roux, et al. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. Gen Pharmac 1998;31:349–56.

Dr. Claudia Heß,  
Mainz

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Canagliflozin** (Invokana, Janssen-Cilag) als orales Antidiabetikum (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Lidocain/Prilocain-Spray** (Plethora, Plethora Solutions) bei vorzeitiger Ejakulation
- **Radium-223-chlorid** (Xofigo, Bayer) bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Trastuzumab-Emtansin** (Kadcyla, Roche) bei HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Turoctocog alfa** (NovoEight, Novonordisk) zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Vilanterol/Fluticason** (Relvar Ellipta, Glaxo Group) bei Asthma bronchiale und COPD (siehe Notizen Nr. 11/2013)

Zulassungsempfehlung für **p-Aminosalicylsäure** (Paraaminosalicylsäure, Lucane): Der Folsynthesehemmer soll als Teil einer adäquaten Kombinationstherapie bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose angewendet werden. Das magensaftresistente Granulat soll zugelassen werden für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 28 Tagen, wenn eine andere Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen nicht durchführbar ist.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für **Brimonidintartrat** (Mirvaso, Galderma): Das Gel soll zur symptomatischen topischen Therapie eines Gesichtserytems bei Erwachsenen mit Rosacea zugelassen werden. Die Gesichtsrötung bei Rosacea geht mit einer permanenten Erweiterung kleiner Gefäße einher, die durch die vasokonstriktorische Wirkung von Brimonidin verringert wird. Der Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonist wird bereits in Form von Augentropfen zur Glaukomtherapie angewendet.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Zulassungsempfehlung für **Cholinsäure** (Cholinsäure FGK, FGK): Oral applizierte Cholinsäure kann die aufgrund eines Enzymmangels fehlenden Gallensäuren substituieren. Sie soll für die Behandlung von Kindern ab einem Monat für eine anhaltende lebenslange Behandlung zugelassen werden, wenn folgende Enzymdefekte vorliegen: Sterol-27-hydroxylase-Mangel (zeigt sich als zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX), 2-(oder α-)Methylacyl-CoA-racemase-Mangel (AMACR) oder Cholesterol-7α-hydroxylase-Mangel (CYP7A1).

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für **Dolutegravir** (Tivicay, ViiV Healthcare): Der Integrasehemmer soll als Teil einer Kombinationstherapie bei HIV-Infizierten ab einem Alter von 12 Jahren angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für **Florbetaben (<sup>18</sup>F)** (Neuraceq, Piramal Imaging): Das Radiopharmazeutikum soll für den PET-Nachweis von Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiven Störungen zugelassen werden, bei denen eine Alzheimer-Erkrankung oder eine andere kognitive Störung vermutet wird. Ein negativer PET-Scan mit Florbetaben (<sup>18</sup>F) bedeutet, dass keine oder nur sehr wenige Plaques vorliegen und damit eine Alzheimer-Erkrankung sehr unwahrscheinlich ist.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Zulassungsempfehlung für **Sofosbuvir** (Sovaldi, Gilead Sciences): Das Virustatikum soll als Teil einer Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C angewendet werden. Sofosbuvir ist ein oral anwendbarer nucleotidischer Inhibitor des viralen NS5B-Proteins, das bei der Replikation des Hepatitis-C-Virus eine wichtige Rolle spielt. Mit Sofosbuvir steht die erste Interferon-freie Therapiemöglichkeit der Hepatitis C zur Verfügung. Bereits in der Sitzung vom Dezember 2013 wurde die Anwendung im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms ermöglicht.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

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).

**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).

Zulassungsempfehlung für **Travoprost** (Izba, Alcon): Die Augentropfen sollen zur Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Erwachsenen mit Offenwinkelglaukom oder okulaarem Hochdruck zugelassen werden. Das Prostaglandin-F2α-Analogen bindet selektiv an Prostanoid-Rezeptoren und verstärkt den Kammerwasserabfluss. Bislang war Travoprost in Kombination mit Timolol (Duotrav) im Handel verfügbar.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Zulassungserweiterung für **Dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der oral anwendbare Thrombinhemmer wird zur Prävention eines Schlaganfalls oder einer Embolie bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und bestimmten Risikofaktoren eingesetzt. Diese zusätzlichen

Risikofaktoren wurden nun etwas weiter gefasst. Nun heißt es „bei Patienten, die einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen, wie zum Beispiel vorangegangenen Schlaganfall oder TIA, Herzinsuffizienz ab NYHA-Klasse 2, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus oder Hypertonie“.

Weiterhin wird es außerdem zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Zulassungserweiterung für Linagliptin/Metformin** (Jentadueto, Boehringer Ingelheim): Die Fixkombination darf zukünftig in Kombination mit Insulin und Diät bzw. körperlicher Ertüchtigung angewendet werden, wenn Linagliptin und Metformin allein nicht ausreichen, um den Blutzucker zu kontrollieren.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

**Compassionate-Use-Programm für Dacatasvir** (Bristol-Myers Squibb) empfohlen: Die Anwendung des Virustatikums soll in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und hohem Dekompensationsrisiko im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms ermöglicht werden.

Im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms können Patienten mit einer lebensbedrohlichen, chronischen und mit schweren Einschränkungen einhergehenden Erkrankung ein Arzneimittel erhalten, das noch in der Entwicklung und somit nicht zugelassen ist.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Empfehlung zur bedingten Zulassung für Bedaquilin** (Sirturo, Janssen-Cilag): Das Antituberkulosemittel soll als Teil eines Kombinationsregimes bei mehrfach resistenter Lungentuberkulose eingesetzt werden, wenn andere Medikamente nicht vertragen oder auf diese nicht angesprochen wird. Das Diarylchinolin-Derivat hemmt die ATP-Synthase der Mykobakterien und wirkt bakterizid gegen sich teilende und ruhende Erreger. In bisherigen Studien zeigte sich keine Kreuzresistenz gegen verfügbare Antituberkulosemittel. Bedaquilin hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

**Empfehlung zur bedingten Zulassung für Cabozantinib** (Cometriq, TMC Pharma Services): Der Proteinkinasehemmer soll bei medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden, wenn eine operative Tumorentfernung nicht möglich ist oder bereits Metastasen vorliegen. Cabozantinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen, unter anderem RET (Rearranged during transfection). Bei unbekanntem oder negativem RET-Mutationsstatus könnte die Wirksamkeit geringer sein. Dies soll bei der individuellen Therapieentscheidung beachtet werden. Cabozantinib hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

**Bedingte Zulassungsempfehlung für Delamanid** (Delyba, Otsuka): Das Tuberkulosemittel hemmt die mykobakterielle ATP-Synthase und unterbindet so die Energieversorgung der Mykobakterien. Es soll bei erwachsenen Patienten mit multiresistenter Tuberkulose als Teil einer Kombinationstherapie angewendet werden, allerdings nur, wenn eine andere Therapie nicht vertragen wird oder kein ausreichendes Ansprechen erzielt wird.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Zulassungserweiterung für nab-Paclitaxel** (Abraxane, Celgene) empfohlen: Das an Nanopartikel von Albumin gebundene Zytostatikum soll zukünftig in Kombination mit Gemcitabin für die Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eingesetzt werden. Bisher war die Zulassung auf die Second-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Zulassungsänderung für Cetuximab** bei kolorektalem Karzinom (Erbix, Merck) empfohlen: Der EGFR-Hemmer soll nur bei Patienten angewendet werden, deren metastasiertes Kolorektalkarzinom vom RAS-Wildtyp ist. Bei Patienten mit mutiertem RAS oder unbekanntem RAS-Status soll die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin kontraindiziert sein.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Neue Kontraindikation für Ivabradin** (Corlentor, Procoralan, Servier): Der I<sub>f</sub>-Kanalhemmer zur Behandlung

einer koronaren Herzkrankheit durfte schon bisher nicht in Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden, nun wurde die Kontraindikation auf Frauen im gebärfähigen Alter ohne adäquaten Konzeptionsschutz erweitert.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

**Bewertung für Estradiol zur topischen Anwendung** (Linoladiol N, Linoladiol HN, Wolff): Die Estradiol-haltigen Cremes zur Anwendung bei atrophischen Beschwerden an Vagina und Vulva, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind, bleiben im Handel. Linoladiol HN, das zusätzlich Prednisolon enthält, wird angewendet, wenn zusätzlich eine entzündliche Hautkrankheit im Genitalbereich vorliegt. Die Anwendung soll allerdings auf vier Wochen beschränkt werden und ein niedriger dosiertes Präparat soll zuvor nicht ausreichend wirksam gewesen sein. In den Produktinformationen sollen die Erkenntnisse, die man inzwischen zu den potenziellen Risiken einer langfristigen Hormonersatztherapie hat, aufgenommen werden. Bei der Entscheidung berücksichtigte das CHMP, dass die Präparate bereits lange Zeit angewendet werden, ohne dass Gesundheitsschäden aufgetreten sind, andererseits die Dosierung in den Cremes aber so hoch ist, dass eine systemische Aufnahme möglich ist.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

**Bewertung zu Octocog alfa** (Kogenate Bayer, Bayer Vital; Helixate Nexgen, CSL Behring): Der Nutzen überwiegt weiterhin die Risiken einer Therapie mit dem gentechnisch hergestellten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten der zweiten Generation. Sie werden zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie eingesetzt. Es bestanden Bedenken, dass die Präparate der zweiten Generation mit einem höheren Risiko für die Entstehung von Antikörpern behaftet sind als beispielsweise Präparate der dritten Generation.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

## Wichtige Mitteilungen der FDA

*Lockerung der Restriktionen zur Verordnung von **Rosiglitazon** (Avandia, Avandamet, Avandaryl, GSK):* Nachdem die Daten der RECORD-Studie (Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes and regulation of glycemia in diabetes) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben haben, muss Rosiglitazon in den USA nun nicht mehr im Rahmen einer REMS (Approved risk evaluation and mitigation strategies) verordnet werden. In der EU ruht die Zulassung seit September 2010.

Mitteilung der FDA vom 25.11.2013

*Reguläre Zulassung für **Crizotinib** (Xalkori, Pfizer):* Nachdem der orale Tyrosinkinasehemmer im August 2011 von der FDA beschleunigt und im Oktober 2012 von der EU-Kommission bedingt zugelassen worden ist, hat er nun von der FDA eine reguläre Zulassung für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erhalten. Voraussetzung für die Anwendung ist die Expression des ALK-Gens.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2013

*Zulassung für **Ibrutinib** (Imbruvica, Sunovion, Raritan):* Der oral applizierbare Tyrosinkinasehemmer, genauer ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), soll bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom angewendet werden, die zuvor mindestens eine andere Therapie erhalten haben. In den USA zugelassene Therapien dieser Non-Hodgkin-Lymphomkrankung sind Lenalidomid seit 2006 und Bortezomib seit 2013.

Mitteilung der FDA vom 13.11.2013

*Zulassung für **rekombinante Faktor-XIII-A-Untereinheit** (Tretten, Novo Nordisk):* Das Präparat wird zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern mit erblich bedingtem Mangel an Faktor XIII-A-Untereinheit als Orphan-Drug zugelassen. Die Produktion erfolgt in Hefezellen, die Applikation erfolgt intravenös.

Mitteilung der FDA vom 23.12.2013

*Zulassung für **Simeprevir** (Olysio, Janssen):* Der Proteaseinhibitor soll als Teil einer Kombinationstherapie bei

Patienten mit chronischer Hepatitis C eingesetzt werden. Bei kompensierter Lebererkrankung kann es in der Erstlinientherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Behandlungen eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 22.11.2013

*Zulassung für **Sofosbuvir** (Sovaldi, Gilead Sciences):* Das Virustatikum soll als Teil einer Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C angewendet werden. Die EMA hat die Zulassung im November 2013 empfohlen.

Mitteilung der FDA vom 6.12.2013

*Zulassung für **Umeclidinium plus Vilanterol** (Anoro Ellipta, GSK):* Das inhalierbare Präparat enthält das Anticholinergikum Umeclidinium und den lang wirkenden Beta-Adrenozepetagonisten (LABA) Vilanterol. Es ist zur einmal täglichen Anwendung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) vorgesehen.

Mitteilung der FDA vom 18.12.2013

*Zulassungserweiterung für **Sorafenib** (Nexavar, Bayer):* Der Tyrosinkinasehemmer kann nun auch bei metastasiertem differenziertem Karzinom der Schilddrüse eingesetzt werden. Bisher wurde Sorafenib bei Leberzell- und Nierenzellkarzinom eingesetzt.

Mitteilung der FDA vom 22.11.2013

*Sicherheitshinweis für **Clobazam** (Onfi, Lundbeck):* Unter Anwendung des Benzodiazepins kommt es zu seltenen, aber sehr schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnsons-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), die zu bleibenden Schäden führen oder tödlich enden können. Die Produktinformationen werden entsprechend geändert.

Mitteilung der FDA vom 3.12.2013

*Sicherheitshinweis für **Methylphenidat** (Ritalin, Novartis und andere):* Das zur Behandlung der ADHS eingesetzte Arzneimittel kann in seltenen Fällen einen Priapismus (schmerzhafte Dauererektion) auslösen. Die Produktinformationen werden entsprechend ergänzt.

Mitteilung der FDA vom 17.12.2013

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

*Rote-Hand-Brief zu **Capecitabin** (Xeloda, Roche)* wegen schwerer Hautreaktionen: Capecitabin ist eine oral verabreichbare Vorstufe der zytotoxischen Substanz Fluorouracil (5-FU) und ist indiziert in bestimmten klinischen Situationen bei kolorektalen Karzinomen, Magenkarzinomen und Mammakarzinomen.

Unter der Behandlung mit Capecitabin sind Fälle von schweren Hautreaktionen aufgetreten, darunter Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf. Die Häufigkeit solcher Reaktionen wird als sehr selten eingestuft (weniger als 1 von 10 000). Fachpersonal und Patienten müssen über das mögliche Auftreten solcher Hautreaktionen informiert werden. Die Behandlung muss in entsprechenden Fällen sofort abgebrochen und Capecitabin dauerhaft abgesetzt werden. Die Fachinformation wird aktualisiert. AkdÄ Drug-Safety-Mail 68–2013 vom 17.12.2013

*Rote-Hand-Brief zu **Dihydroergotamin-haltigen Arzneimitteln*** wegen Anwendungseinschränkungen: Auf europäischer Ebene wurde eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Dihydroergotamin-haltigen Arzneimitteln durchgeführt. Hintergrund waren schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass in einigen Indikationen der Nutzen der Therapie überwiegt. Daher dürfen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dihydroergotamin in folgenden Indikationen zukünftig nicht mehr verschrieben werden: Prophylaxe von Migränepfuschmerz, orthostatische Hypotonie, symptomatische Behandlung bei venös-lymphatischer Insuffizienz.

Patienten, die gegenwärtig Dihydroergotamin-haltige Präparate in den oben genannten Indikationen einnehmen, sollten beim nächsten regulären Arztbesuch auf eine alternative Therapieoption umgestellt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 2–2014 vom 7.1.2014

*Rote-Hand-Brief zu **Ofatumumab** (Arzerra, GSK)* wegen Empfehlung zu Hepatitis-B-Screening: Ofatumumab ist

zugelassen für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Es sind Fälle von HBV-Infektionen und HBV-Reaktivierungen bei Patienten, die mit CD20-Antikörpern wie Ofatumumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige dieser Fälle führten zu einer fulminanten Hepatitis und Leberversagen, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

Bei allen Patienten wird vor Behandlungsbeginn mit Ofatumumab ein HBV-Screening empfohlen. Patienten mit aktiver/bestehender Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Ofatumumab behandelt werden. Bei Patienten mit einer positiven HBV-Serologie soll ein Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung zur Überwachung und Einleitung einer antiviralen Therapie zu Rate gezogen werden.

Bei Patienten mit einer HBV-Reaktivierung während der Behandlung (nach vermeintlich überwundener Hepatitis-B-Infektion) müssen Ofatumumab und jede gleichzeitig verabreichte Chemotherapie unverzüglich abgesetzt und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die zusätzlichen Sicherheitsinformationen werden in der Fachinformation aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 66–2013 vom 16.12.2013

**Meldung aus der UAW-Datenbank wegen zerebralen venösen Thrombosen im Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva:** Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien, dabei variiert das Risiko mit dem jeweiligen Gestagenanteil. Neben tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien können sehr sel-

ten auch Thrombosen von zerebralen Venen und Sinus (CVT) auftreten, vor allem wenn gleichzeitig weitere Risikofaktoren wie eine bislang nicht diagnostizierte hereditäre Thrombophilie vorliegen.

Der AkdÄ wurden in den vergangenen Jahren mehrere Fälle von CVT im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet. Bei Patientinnen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen und die sich mit Kopfschmerzen und neurologischen Symptomen vorstellen, sollte eine CVT in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 67–2013 vom 16.12.2013

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

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

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 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: -252  
**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263  
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

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

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 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 € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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

### Urheber- und Verlagsrecht

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

der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

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

### Hinweise

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.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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