

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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



Psychopharmakotherapie in der Onkologie

Liposomales Cytarabin auf Basis der DepoFoam-Technologie

Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika

Verkürzte Glucocorticoid-Therapie bei COPD-Exazerbation

Bosutinib bei chronisch-myeloischer Leukämie

Notizen

7/8

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 7/8
Juli/August 2013

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter 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

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Clemens Unger, Freiburg

Neue europäische Leitlinie zur klinischen Evaluation von Krebsmedikamenten 183

Übersichten

Günter Niklewski und Teresa Biermann, Nürnberg

Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie in der Onkologie 184

Zertifizierte Fortbildung 193



Hans-Peter Lipp, Tübingen

Liposomales Cytarabin auf Basis der DepoFoam-Technologie 195
Klinische Erfahrungswerte und Perspektiven

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 201

Schmerztherapie: Vaskuläre und gastrointestinale Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika – SPS3-Studie: Blutdrucksenkung bei lakunärem Schlaganfall – INTERACT2-Studie: Blutdrucksenkung bei akuten intrazerebralen Blutungen – Diastolische Herzinsuffizienz: Spironolacton als neue Therapieoption? – Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern: Dabigatran in der klinischen Praxis – COPD-Exazerbationen: Glucocorticoid über fünf Tage reicht aus

Kongresse, Symposien, Konferenzen 208

Chronische myeloische Leukämie: Bosutinib für vorbehandelte Patienten zugelassen – Denosumab: Weniger Knochenkomplikationen, bessere Lebensqualität – Hepatozelluläres Karzinom: Die Therapieplanung erfolgt stadiengerecht – Wachstumsfaktoren in der Onkologie: Leitlinien werden nicht eingehalten – Chronische Hepatitis C: Tripeltherapie mit Faldaprevir bringt hohe Heilungsrate bei therapienativen Patienten – Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der BPH: Alphablocker plus 5-Alpha-Reductasehemmer verbessert Symptomatik rasch und anhaltend – Antihypertensive Therapie: Olmesartan verspricht Gefäß- und Organprotektion

Notizen 216

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 218

Neue europäische Leitlinie zur klinischen Evaluation von Krebsmedikamenten

Die Leitlinie zur klinischen Prüfung von Krebsmedikamenten: „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ der Europäischen Zulassungsbehörde in London (EMA) wurde erstmals 1996 vorgestellt und in den nächsten Jahre mehrfach revidiert und den neuen Gegebenheiten der „intelligenten Medikamentenentwicklung“ angepasst. So ist dies auch aktuell in den letzten Monaten geschehen, und die neue Leitlinie tritt Anfang Juli in Kraft [1].

Neben den Zielen der konventionellen Medikamentenentwicklung, wie der Definition der richtigen Dosis und der richtigen zeitlichen Verabfolgung der Prüfsubstanz, ist aktuell die richtige Bestimmung der „Targetpopulation“ mit einer optimalen Bestimmung der „Benefit/Risk“-Kalkulation von entscheidender Bedeutung für die Zulassung neuer Krebsmedikamente. Während die Evaluation klassischer zytotoxischer Verbindungen seit Jahren nach Standardverfahren durchgeführt wird, ist die klinische Prüfung von „nichttoxischen Verbindungen“ entscheidend schwieriger. Dieser Begriff umfasst nämlich eine Gruppe ganz verschiedener Substanzen wie antihormonelle und Antisense-Verbindungen, Signaltransduktions- und Antiangiogenese-Verbindungen, Zellzyklus-Inhibitoren, Immunmodulatoren und monoklonale Antikörper. Ein gemeinsame Element im Design der klinischen Studien dieser Verbindungen ist, dass die Toxizität nicht unbedingt einen angemessenen Endpunkt bei der Dosisfindung und dem gesuchten optimalen Applikationsmodus darstellt und die „overall remission rate“ (ORR) nicht unbedingt einer angemessenen Einschätzung der antitumoralen Aktivität entspricht. Aus diesem Grund sind die frühen Stadien der klinischen Medikamentenentwicklung komplexer und müssen sich mehr an der angenommenen Pharmakokinetik der individuellen Verbindung in präklinischen Studien ausrichten. Entsprechend ist die strikte Trennung in Phase-I- und Phase-II-Studien, wie sie bei zytotoxischen Substanzen gängig ist, hier möglicherweise weniger entscheidend – dagegen ist die Bedeutung von Biomarkern als Indikatoren für die Antitumorwirkung für die Ermittlung der geeigneten Dosis und des Therapieschemas von deutlich größerer Relevanz.

Überzeugend demonstrierte günstige Effekte auf das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) sind sowohl von klinischer als auch von methodischer Seite nach wie vor von vorrangiger Bedeutung. Ein verlängertes progressionsfreies Intervall (PFS/DFS, „progression-free survival“/„disease-free survival“) ist grundsätzlich ebenfalls von klinischer Bedeutung, allerdings sollte die Größenordnung des Behandlungseffekts hinreichend groß sein, um Toxizitäts- und Toleranzprobleme genügend ausbalancieren zu können. Eine umfassende „Benefit/Risk“-Einschätzung hat nach wie vor alle relevanten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfsubstanz zu erfassen. Daher sind pauschalierende Aussagen wie „trend towards favourable effects on survival“ oder „reasonably excluding negative effects on OS“ nicht akzeptabel. Wenn eine erhebliche Toxizität einer Substanz voraussehbar ist, ist eine konfirmatorische Studie durchzuführen, um einen „overall survival benefit“ aufzuzeigen. Rein exploratorische Studien sind in dieser Situation den Patienten nicht zuzumuten. Es ist ebenso anerkannt, dass eine Verminderung der Toxizität ohne Verlust an Wirksamkeit der Substanz ein sinnvolles Ziel der Medikamentenentwicklung sein kann.

Fasst man den Gehalt der Guideline zusammen und vergleicht ihn mit den ersten frühen Entwürfen, kommt man nicht umhin festzustellen, dass die Entwicklungs- und Prüfbedingungen für die unterschiedlichen Substanzen zunehmend differenzierter geworden sind. Damit wird den neuen Entwicklungen im Drug-Development auch Rechnung getragen.

Clemens Unger, Freiburg

Zum Weiterlesen

1. EMA/CHMP/205/95/Rev. 4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie in der Onkologie

Günter Niklewski und Teresa Biermann, Nürnberg*

Die Psychoonkologie umfasst definitionsgemäß das gesamte Spektrum von psychosozialer Beratung bis hin zu einer spezifischen Psychotherapie inklusive einer Psychopharmakotherapie. Bei der Behandlung psychischer Störungen onkologischer Patienten müssen jedoch eine Reihe spezieller Aspekte bedacht werden. Zunächst haben viele Psychopharmaka hämatologische Nebenwirkungen, die Folgen für die Behandlung der onkologischen Grunderkrankung haben können. Die wichtigsten werden in dieser Zusammenfassung dargestellt. Weiterhin werden die psychiatrisch relevanten Nebenwirkungen ausgewählter Chemotherapeutika dargestellt. Verschiedene Interaktionen einzelner Stoffgruppen, die die Wirksamkeit der jeweiligen Substanz deutlich einschränken können, werden vorgestellt und bedeutsame Interaktionen, beispielsweise zwischen Tamoxifen und SSRI durch Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms 2D6, werden beschrieben. Von Bedeutung sind weiterhin affektive und kognitive Störungen im Sinne des in der Literatur beschriebenen „Chemobrain“ bei onkologischen Patienten, deren Ursache und Behandlungsoptionen näher erläutert werden. Insgesamt scheint es noch einen großen Forschungsbedarf zu geben, um die komplexen Interaktionen zwischen den Behandlungsoptionen der Psychiatrie und Onkologie besser zu verstehen und zum Wohle des Patienten einzusetzen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:184–92.

Die Psychoonkologie umfasst definitionsgemäß „das gesamte Spektrum von psychosozialer Beratung bis hin zu einer spezifischen Psychotherapie. Die psychoonkologische Behandlung ist dem supportiven Psychotherapiekonzept zuzuordnen“, wobei sie in verschiedenen Aspekten der Behandlung bestehend aus Akutbehandlung, Rehabilitation und ambulanter Nachsorge in unterschiedlichem Maße ausgebaut ist [32]. Die vorliegende Darstellung befasst sich vor allem mit pharmakologischen Aspekten dieses sehr komplexen Themas:

Zunächst sind einige generelle Aspekte zu erwähnen, die in der Pharmakotherapie von onkologischen Patienten berücksichtigt werden müssen.

- In den meisten Fällen handelt es sich um sogenannte Off-Label-Verschreibungen von Psychopharmaka im Rahmen einer Chemotherapie oder einer syndromalen Therapie bei eher diffusen psychiatrischen Symptomen. Es gibt nur wenige Daten zu spezifischen psychotropen Medikamenten in der supportiven Behandlung, sodass sich die Therapieentscheidungen meist eher auf klinische Erfahrungen oder Schlussfolgerungen stützen denn auf publizierte Evidenz [10].
- Die Pharmakokinetik verschiedenster Medikamente kann bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen dramatisch verändert sein. Die Absorption mag entweder vermindert sein, durch eine Gastroparese oder

Achlorhydrie, oder erhöht durch Störung des hepatischen First-Pass-Metabolismus. Die Verteilung verändert sich darüber hinaus durch Hypoproteinämie, Kachexie, Dehydratation oder Ödeme. Durch Leber- oder Nierenversagen kann es zur Akkumulation verschiedener Substanzen kommen [10, 37].

- Die Rate an Neben- und Wechselwirkungen psychotroper Substanzen kann erhöht sein durch Hypoxie, metabolische Störungen oder eine paraneoplastische Sekretion verschiedener Transmitter [16]. Hierdurch kann es entweder zu einer Über- oder Unterdosierung kommen [8].
- Die Praktikabilität einer jeweiligen Behandlung kann deutlich durch die Darreichungsform gestört sein, zum Beispiel beim Vorliegen von Schluckstörungen oder Inkompatibilität mit der enteralen Ernährung [27].
- Die Evaluation des Behandlungserfolgs kann durch starke Fluktuationen und eine progressive allgemeine Zustandsverschlechterung erschwert werden, mitunter

*Nachdruck aus *Psychopharmakotherapie* 2013;20:102–9.

Dr. Dr. med. Günter Niklewski, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Nürnberg Nord, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg, E-Mail: Niklewski@klinikum-nuernberg.de

Priv.-Doz. Dr. Teresa Biermann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Nürnberg Nord, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg

fällt die Unterscheidung zwischen Nichtansprechen auf die Medikation, Nebenwirkungen und klinischen Auffälligkeiten in Relation zur zugrunde liegenden Erkrankung schwer [10].

Aus den genannten Überlegungen lassen sich allgemeine Empfehlungen ableiten, zum Beispiel das regelmäßige und standardisierte Erfassen von klinischen Variablen der Befindlichkeit wie Stimmung, Antrieb und kognitive Leistungsfähigkeit, entsprechende Laborkontrollen, das frühe Beginnen mit einer psychotropen Medikation, wenn die Beurteilung noch leichter fällt als im Verlauf der Erkrankung, sowie den Einstieg mit einer möglichst niedrigen Dosis mit langsamer Dosistitration [49]. In diesem Sinne lässt sich nach Grassi zitieren: "There is still a lack of robust information on the mutual influence between medications used to treat cancer and those used to treat comorbid psychiatric disorders" [28].

Epidemiologie von psychischen Erkrankungen bei onkologischen Patienten

Die Angaben zur Häufigkeit psychiatrischer Erkrankungen bei onkologischen Patienten variieren in der Literatur erheblich. Zu erwähnen sind hier insbesondere Angststörungen (1–48%) und posttraumatische Belastungsstörungen (0–35%), Anpassungsstörungen (2–52%) und schwere depressive Episoden (0–58%) [48]. Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und bipolare Störungen kommen mit 0,4 bis 1,5% deutlich seltener vor [50, 72]. Insgesamt sind Angsterkrankungen und Depressionen die häufigsten psychischen Störungen bei Tumorpatienten, eine aktuelle Studie von Brown und Mitarbeitern mit 397 Patienten ergab bei 63% das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Angsterkrankung, 78% der Patienten litten an einem depressiven Syndrom, bei 46% dieser Patienten lag eine komorbide Angststörung vor [9]. Allerdings variieren die Zahlen zum Teil erheblich. In einer anderen aktuellen Studie aus Deutschland wurden Patienten während der Akutbehandlung mit Patienten in der Rehabilitation verglichen. Die Prävalenz akuter psychiatrisch relevanter Störungen betrug während eines Zeitraums von vier Wochen 34% in der Rehabilitation und 24% in der Akutversorgung. Innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten berichteten bis zu 45% der Teilnehmer der Studie während der Rehabilitation von behandlungsbedürftigen psychischen Störungen. Die häufigsten aktuellen psychischen Störungen sind dabei depressive Störungen mit bis zu 13% und Angsterkrankungen mit bis zu 17% [31].

Die Raten klinisch relevanter psychischer Störungen sind wesentlich höher als Prävalenzen in methodisch vergleichbaren epidemiologischen Untersuchungen aus der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Hierbei war die Wahrscheinlichkeit, an einer behandlungsbedürftigen psychischen Störung zu leiden, erhöht, wenn zum Zeitpunkt der onkologischen Diagnosestellung der Patient oder die Patientin arbeitslos war, an Fatigue oder Schmerzen litt [51, 63]. Bei affektiven Erkrankungen ist der größte Risikofaktor für das Auftreten einer Depression eine positive Vorgeschichte. Weitere Risikofaktoren sind starke Schmerzen, ein schlechter funktionaler Status, ein schlechtes soziales

Netzwerk sowie jüngeres Lebensalter [42]. Darüber hinaus werden häufig Einzelsymptome beschrieben, die einen hohen Leidensdruck verursachen, zum Beispiel Insomnie, Appetitverlust, Übelkeit mit Erbrechen und chronische Fatigue.

Es wird zudem beschrieben, dass Onkologen vorwiegend auf Schmerzen fokussieren und weniger auf Symptome einer psychischen Erkrankung [28]. Selbst wenn eine Depression erkannt wird, nehmen nur 25 bis 30% ambulant behandelte onkologische Patienten mit einer Depression eine Überweisung zum Psychiater an, sodass nur die wenigsten Patienten angemessen psychopharmakologisch behandelt werden [62].

Eigene Daten aus dem Konsiliardienst der psychiatrischen Klinik des Klinikums Nürnberg Nord zeigen jedoch eine andere Verteilung von psychiatrischen Diagnosen anhand von 322 Konsilen bei onkologischen Patienten während der Jahre 2009 und 2010 (Abb. 1). Diese konsiliarische Mitbeurteilung führte in 18% der Fälle sogar zu einer Übernahme in die psychiatrische Klinik, in 22,5% zur Einrichtung einer gesetzlichen Betreuung und in 24% zu einer Behandlung mit einem Antidepressivum (eigene Daten, bislang unveröffentlicht).

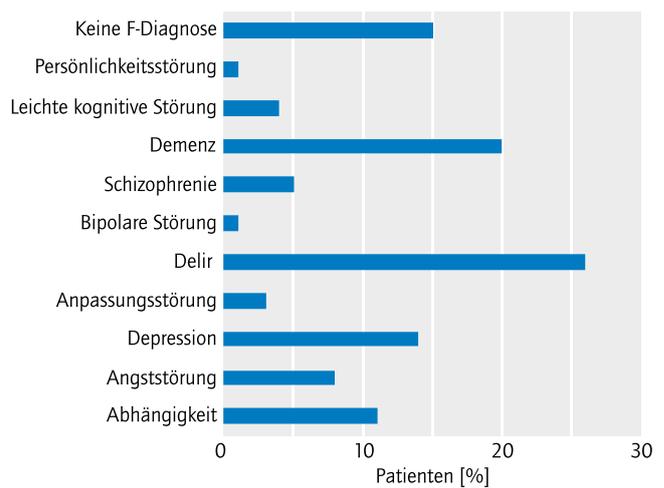


Abb. 1. Verteilung psychiatrischer Diagnosen bei 322 onkologischen Patienten, die während psychiatrischer Konsile während der Jahre 2009 und 2010 erhoben wurden

Bei der Behandlung von onkologischen Patienten mit Psychopharmaka kann man sich die bekannten Nebenwirkungen durchaus zunutze machen: Bei einem Patienten mit Schlafstörungen ist es sinnvoll, ein Medikament anzusetzen, das einen sedierenden Effekt haben kann (z. B. Mirtazapin). Da Angst ein häufiges Symptom im Rahmen einer Tumorerkrankung ist, können hier vorwiegend Substanzen mit anxiolytischer Wirkung eingesetzt werden (z. B. Venlafaxin). Patienten mit größerem Gewichtsverlust können von der appetitsteigernden Wirkung von beispielsweise Mirtazapin oder Olanzapin profitieren. Bei psychomotorischer Verlangsamung kann eine stimulierend wirkende Substanz wie Bupropion sinnvoll sein; ähnliche Überlegungen gelten für Patienten mit neuropathischen Schmerzen [42]. Es finden sich Zahlen in der Literatur, dass bis zu 80% aller onkologischen Patienten mindestens ein Psychopharma-

kon erhalten, ungeachtet der beschriebenen Inzidenzen psychiatrischer Störungen bei onkologischen Patienten. 36% der Betroffenen erhielten sogar mehr als drei psychotrope Medikamente [66]. Schätzungsweise 60 bis 80% aller Psychopharmaka werden über die Enzyme der Cytochrom-P450-(CYP-)Familie in der Leber abgebaut. Dabei exprimieren 10 bis 20% aller Kaukasier kein funktionsfähiges CYP2D6, was die Metabolisierung verschiedener psychotroper Medikamente verändern und damit zu erhöhten oder erniedrigten Plasmaspiegeln und zur Zunahme unerwünschter Wirkungen und Interaktionen führen kann [12]. Weiterhin können Unterschiede bei Transportproteinen wie dem P-Glykoprotein (P-gp) die Entstehung von Wechselwirkungen erklären [69].

Aus diesen Überlegungen wird deutlich, dass die Wechselwirkungen zwischen psychiatrischen und onkologischen Erkrankungen unter Einbeziehung der vielschichtigen Medikationen mehr als komplex ist, sodass im Folgenden lediglich auf einige wichtige Aspekte fokussiert werden kann. Immunmodulatoren und Kinaseinhibitoren stellen neuartige Substanzen dar, die ebenfalls eine große Wirkung auf das ZNS haben können, ohne dass allerdings hierzu Näheres bekannt ist. Aufgrund dessen soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Hämatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Generell kann nicht vorhergesagt werden, wie der einzelne Patient auf eine Medikation reagieren wird [67]. Hämatologische Abnormitäten werden oft im Rahmen einer psychiatrischen Medikation entdeckt, meist sind sie moderat und nicht von besonderer klinischer Bedeutung. Oft lässt sich nur schwer ein kausaler Zusammenhang feststellen [30].

Schwerwiegende und klinisch relevante Nebenwirkungen treten meist zu Beginn einer Behandlung auf. Eine Agranulozytose beginnt meist 21 bis 28 Tage nach Beginn der Behandlung und kann bis zu drei Monate anhalten, bis auf die aplastische Anämie bilden sich die meisten Auffälligkeiten nach Absetzen der Substanz zurück [56]. Zu den Psychopharmaka-induzierten Störungen gehören seltene, aber ernst zu nehmende hämatologische Komplikationen, deren Häufigkeit sich je nach Studie zwischen 1 bis 2/100 000/Jahr bewegt; die Mortalität fluktuiert zwischen 8 bis 17% [25]. Prinzipiell können alle Klassen psychiatrischer Medikamente (typische und atypische Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren und Benzodiazepine) hämatotoxisch wirken. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören in absteigender Häufigkeit Neutropenie, Agranulozytose, Eosinophilie, Thrombozytopenie sowie Purpura und Anämie [47]. Darüber hinaus wird auch regelmäßig von Leukozytose, Thrombozytose und gestörter Plättchenfunktion berichtet [38]. Es werden verschiedene Ursachen hierfür diskutiert von einer Knochenmarkssuppression, einer immunvermittelten Zellzerstörung bis hin zu einer direkten Knochenmarkstoxizität [4]. Das größte Risiko für derartige Nebenwirkungen haben kaukasische Frauen und Patienten mittleren Alters [56].

Eine Übersicht über die bekannten hämatologischen Nebenwirkungen findet sich in **Tabelle 1**.

Typische Neuroleptika

Generell ist die Agranulozytose die häufigste Nebenwirkung mit weniger als 0,1%. Darüber hinaus gibt es vorwiegend Einzelberichte für Chlorpromazin, Fluphenazin und Haloperidol über Agranulozytosen, Anämien, Eosinophilien, Leukopenien und Thrombozytopenien [56]. Nach Clozapin und Remoxiprid (bereits wegen Hämatotoxizität vom Markt genommen) scheint das höchste Risiko für hämatologische Nebenwirkungen mit den aliphatischen Phenotiazinderivaten Thioridazin und Chlorpromazin assoziiert zu sein [40]. Je höher die neuroleptische Potenz, desto geringer scheint das Risiko für das Auftreten einer Agranulozytose [56].

Atypische Neuroleptika

Die Substanz, die am häufigsten bei der Erwähnung hämatologischer Nebenwirkungen in den Sinn kommt, ist Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum mit einem sehr guten Wirkungsprofil, dessen Anwendung jedoch durch das häufigere Vorkommen einer Agranulozytose im Vergleich mit anderen Psychopharmaka eingeschränkt wird. Die Entstehung dieser doch sehr heterogen verlaufenden Agranulozytose scheint auf einem hoch spezifischen immunogenen Prozess zu beruhen [45]. Die Häufigkeit einer Agranulozytose liegt bei 1 bis 2%, wobei auch das – jedoch geringere – Risiko einer Eosinophilie mit beispielsweise einer eosinophilen Kardiomyopathie zu beachten ist [56]. Entsprechend haben die beiden Neuroleptika Olanzapin und Quetiapin auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukozytose und Thrombozytopenie, wohingegen Risperidon das Auftreten einer Anämie, Leukozytose sowie Leukopenie und das Auftreten einer Thrombopenie begünstigt [56].

Trizyklika

Antidepressiva können eine Reihe hämatologischer Nebenwirkungen verursachen, die zu Beginn oft schwer von den Symptomen einer Depression mit Müdigkeit und Krankheitsgefühl unterschieden werden können. Für Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin und Clomipramin ist die Gefahr einer Agranulozytose durch direkte Knochenmarkstoxizität beschrieben, allerdings mit geringerer Häufigkeit (zum Teil bis zu zehnfach geringer) als bei Neuroleptika [56]. Darüber hinaus sind Eosinophilien und Thrombozytopenien beschrieben, unter Clomipramin ist es auch zu Panzytopenien gekommen [56].

SSRI/NSSRI/Tetracyklika

Die meisten Angaben zu anderen hämatologischen Nebenwirkungen gibt es bezüglich eines erhöhten Blutungsrisikos unter verschiedenen Psychopharmaka, da vor allem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen: Unter SSRI ist eine verlängerte Blutungszeit beschrieben, insbesondere im gastrointestinalen Trakt mit einer Verdoppelung der Blutungsneigung, dieses Risiko wird potenziert bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Antikoagulanzen [11, 35]. SSRI können im ZNS die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen, wohingegen diese in den Thrombozyten vermindert wird, sodass es zu einer gestör-

Tab. 1. Übersicht über hämatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka in absteigender Reihenfolge

Substanzklasse	Nebenwirkung
Typische Neuroleptika	Gesamtrisiko Agranulozytose 0,1 %
Chlorpromazin	Agranulozytose
Thioridazin	Anämie
Fluphenazin	Eosinophilie
Haloperidol	Leukopenie Thrombozytopenie
Atypische Neuroleptika	
Clozapin	Agranulozytose 1–2 %
Remoxiprid ¹	Eosinophilie (eosinophile Kardiomyopathie)
Olanzapin	Leukozytose
Quetiapin	Thrombozytopenie
Risperidon	Anämie Leukozytose Leukopenie Thrombozytopenie
Antidepressiva	
Trizyklika	
Amitriptylin	Agranulozytose (0,1–0,2 %)
Nortriptylin	Eosinophilie
Imipramin	Thrombozytopenie
Clomipramin	Panzytopenie (Clomipramin)
SSRI/NSSRI/Tetrazyklika	Erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI Vor allem in Kombination mit NSAID
Citalopram	Anämie
Sertralin	Leukopenie Thrombozytopenie
Mirtazapin	Agranulozytose
Mianserin	
Benzodiazepine	Thrombozytopenie Agranulozytose
Clonazepam	Thrombozytopenie
Diazepam	Anämie Eosinophilie Leukopenie
Stimmungsstabilisatoren	
Lithium	Leukozytose Thrombozytose Inhibition Blutkoagulation und Fibrinogenpräzipitation
Carbamazepin	Agranulozytose Leukopenie
Valproinsäure	Neutropenie Thrombozytopenie Makrozytäre Anämie
Lamotrigin	Makrozytäre Anämie
Andere	
Cholinesterasehemmer	Erhöhtes relatives Blutungsrisiko Anämie Thrombozythämie Thrombozytopenie Ekchymose

¹ Vom Markt genommen

ten Plättchenaggregation, einer verlängerten Blutungszeit und erhöhter Prothrombinzeit kommt [64].

Unter Citalopram und Sertralin kam es zu Anämien, aber auch Leukopenien und Thrombozytopenien [56]. Darüber hinaus ist die Gefahr einer Agranulozytose für Mirtazapin mit einer Häufigkeit von 1,1% beschrieben [53, 56]. Das Vorkommen von Agranulozytosen unter Mianserin wurde mit etwas unter 1% angegeben [21].

Benzodiazepine

Es wird in der Literatur über Einzelfälle von Thrombozytopenien und Agranulozytose berichtet, wobei kein kausaler Zusammenhang, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung oder eine pathophysiologische Erklärung hierfür bekannt sind [3]. Eine Thrombozytopenie ist vor allem für Clonazepam und Diazepam beschrieben, wobei Clonazepam auch eine Anämie, Eosinophilie und Leukopenie hervorrufen kann [18].

Stimmungsstabilisatoren

Unter Lithium wird regelmäßig von reproduzierbaren hämatologischen Nebenwirkungen berichtet. Unter Lithium kann eine Proliferation der Leukozyten beobachtet werden, ferner kommt es zur Thrombozytose mit Inhibition der Blutkoagulation und Fibrinogenpräzipitation [23]. Aufgrund dessen kann Lithium auch im Management einer hämatologischen Toxizität im Rahmen anderer Erkrankungen eingesetzt werden, beispielsweise die Nutzung der Lithium-induzierten Neutrophilie im Rahmen der Behandlung von Lymphomen oder Leukämien [56].

Darüber hinaus können Stimmungsstabilisatoren, hier vor allem Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin, am häufigsten hämatologische Nebenwirkungen verursachen. Carbamazepin kann eine Agranulozytose verursachen und kann in bis zu 10% der Fälle in den ersten vier Behandlungsmonaten eine transiente Reduktion der weißen Blutkörperchen hervorrufen [59]. Valproinsäure hat Einfluss auf die Phospholipide der Erythrozytenmembran, allerdings sind auch Neutropenie, Thrombopenie und makrozytäre Anämie unter der Einnahme von Valproinsäure beschrieben. Letztere wurde auch unter Lamotrigin beobachtet [19, 57].

Andere

Weiterhin zu beachten ist ein erhöhtes relatives Blutungsrisiko unter Cholinesterasehemmern. Vor allem Donepezil scheint mit hämatologischen Nebenwirkungen wie Anämie, Thrombozythämie, Thrombozytopenie und Ekchymose (4%) assoziiert zu sein [56]. Dahingegen findet sich für Ginkgo-biloba-Extrakte kein erhöhtes Risiko; sogar in Kombination mit anderen Antikoagulanzen wie Acetylsalicylsäure oder Phenprocoumon [26].

Psychiatrische Nebenwirkungen von Zytostatika

Jeder Konsiliararzt, der onkologische Patienten versorgt, sollte sich mit den lokalen Besonderheiten der in dem jeweiligen Klinikum gebräuchlichen Zytostatika und speziell deren zerebralen Nebenwirkungen vertraut machen: Zytostatika sind natürliche oder synthetische Substanzen, die das Zellwachstum beziehungsweise die Zellteilung hemmen. Sie werden vor allem zur Behandlung von Tumor-

erkrankungen eingesetzt. Eine Übersicht über Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen der häufigsten Substanzen findet sich in **Tabelle 2**.

Im Folgenden werden einige der Präparate näher mit ihren potenziellen Komplikationen im Hinblick auf neuropsychiatrische Neben- und Wechselwirkungen beschrieben. Eine Übersicht findet sich in **Tabelle 3**.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Analogon der Folsäure (Vitamin B₉) und inhibiert als Folsäure-Antagonist kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolatreduktase. Es wird meist in Kombination als Zytostatikum in der Chemotherapie verschiedener Tumorerkrankungen, aber auch beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Unter einer Therapie mit Methotrexat wurden einzelne Fälle von Leukenzephalopathien berichtet. Darüber hinaus kann es nach ein bis zwei Wochen unter der Behandlung zu einem transienten Delir kommen [13]. Die zentralnervöse Toxizität ist in Kombination mit gleichzeitiger Bestrahlung deutlich erhöht, allerdings scheint es im Verlauf zu einer vollständigen Erholung des ZNS zu kommen [46].

Procarbazin

Procarbazin ist ein Chemotherapeutikum, das zur Gruppe der Alkylanzien gehört. Diese verändern die Ablesbarkeit der DNS durch den Einbau von Alkylgruppen, wodurch meist die Zellteilung verhindert werden kann. Es handelt sich um ein sogenanntes Prodrug, das in Azoprocabazin umgewandelt wird. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch und in den Erythrozyten. Der Arzneistoff wird unter anderem eingesetzt zur Behandlung von Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen, zerebralen Neoplasien und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom [52].

Alkylanzien wie Busulfan, Cyclophosphamid oder Procarbazin sind in moderater Dosis gut zentralnervös verträglich [54]. Allerdings kann es zu einem Delir mit abruptem Beginn kommen, ferner sind Somnolenz und psychotische Zustände beschrieben [55]. Procarbazin hat eine zwar schwache, aber dennoch relevante Wirkung auf die Monoaminoxidase, weswegen potenzielle Wechselwirkungen mit SSRI und Trizyklika beachtet werden müssen [36]. Darüber hinaus

Tab. 2. Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen einer Auswahl von Zytostatika [52]

Substanzgruppe	Wirkungsmechanismus	Beispiele
Antimetabolitem	Hemmung der Purinsynthese	6-Mercaptopurin, Methotrexat
Alkylanzien	DNS-Interkalation	Cyclophosphamid, Cisplatin, Doxorubicin
Topoisomerase-Hemmstoffe	Hemmung der DNS-Replikation	Etoposid
Enzyme	Abbau wichtiger Substanzen	Asparaginase
Hormonantagonisten	Hemmung des hormonabhängigen Wachstums	Tamoxifen, Aromatasehemmer
Mitosehemmstoffe	Hemmung der Mikrotubulifunktion	Vinca-Alkaloide, Taxane

Tab. 3. Psychiatrische Nebenwirkungen von Zytostatika

Zytostatikum	Nebenwirkung
Methotrexat	Leukenzephalopathie Transientes Delir nach 1-2 Wochen Reversible ZNS-Toxizität in Kombination mit Bestrahlung
Procarbazin	Delir Somnolenz Psychotische Zustände Cave: Wechselwirkung mit SSRI und Trizyklika, kein Alkohol und tyraminhaltige Speisen
Irinotecan	Cholinerges Syndrom Delir Cave: Kombination mit SSRI und Johanniskraut
Glucocorticoide	„Cortisonpsychose“ Hyperaktivität Insomnie Angst Affektlabilität Psychomotorische Unruhe Manische und depressive Episoden

sollte auf tyraminhaltige Speisen verzichtet werden. Ferner kann der Metabolismus von Phenothiazinen und Alkohol vermindert sein, zudem hat Procarbazin eine Disulfiram-ähnliche Wirkung [44].

Irinotecan

Irinotecan wird zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen eingesetzt, vor allem zur Behandlung des Kolonkarzinoms. Es gehört zur Gruppe der Topoisomerasehemmer. Irinotecan bewirkt eine Apoptose durch Hemmung des Enzyms DNS-Topoisomerase I, das die räumliche Anordnung der DNS reguliert und in vielen Tumoren gesteigert aktiv ist. Aufgrund seiner ausgeprägten cholinergen Wirkungen kann es je nach Dosis und Infusionsgeschwindigkeit zu Diarrhöen und im Verlauf zu einem cholinergen Syndrom mit Bradykardie und Delir kommen, das durch die Elektrolytverschiebungen im Rahmen der unter Umständen schwerwiegenden Diarrhöen erschwert werden kann [15]. Da Irinotecan wie auch einige Psychopharmaka, allen voran SSRI und Johanniskraut, über das hepatische CYP3A4 und CYP2B6 verstoffwechselt wird, ist Vorsicht bei der Kombinationsbehandlung geboten [65]. Johanniskraut führt zu einer Enzyminduktion des entsprechenden Enzyms und kann dadurch die Wirksamkeit von Irinotecan fast vollständig aufheben, wohingegen SSRI, eher Inhibitoren des entsprechenden Enzyms, zu einer unter Umständen dramatischen Erhöhung der Plasmaspiegel führen können. Entsprechend können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhöen und Obstipation verstärkt auftreten. Sogar Fälle tödlicher Rhabdomyolysen unter der Kombination von SSRI und Irinotecan sind beschrieben [61].

Glucocorticoide

Diese Substanzklasse gehört sicherlich zu den häufigsten adjuvanten Medikamenten im Rahmen einer Behandlung von verschiedensten Tumorerkrankungen. Sie können zahlreiche neuropsychiatrische Nebenwirkungen auslösen,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die allerdings bei jedem Therapiezyklus erheblich variieren können. Zu nennen sind vor allem Hyperaktivität und Insomnie sowie Angst, Affektlabilität und psychomotorische Unruhe. Darüber hinaus können sogenannte „Cortisonpsychosen“ mit affektiver Betonung ausgelöst werden sowie depressive und auch manische Episoden [24]. Diese treten zumeist in den ersten Behandlungswochen auf. Allerdings kann es beispielsweise unter der Behandlung mit Methylprednisolon zu Beginn zu einem antiemetischen, analgetischen und appetitsteigernden Effekt kommen, der durch die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren im Gehirn erklärt wird. Die sedativen, antidepressiven und anxiolytischen Fähigkeiten können die Lebensqualität von Tumorpatienten auch deutlich verbessern [10].

Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und Chemotherapeutika

Auch hier soll lediglich eine relevante Auswahl möglicher Wechselwirkungen dargestellt werden. Wie bereits oben erwähnt, werden die meisten Psychopharmaka über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem abgebaut. Hierdurch können Wechselwirkungen entstehen, die bei Kenntnis der Metabolisierung vermeidbar sind. Zu erwähnen ist hierbei Tamoxifen, ein selektiver Estrogen-Rezeptormodulator, der als Arzneistoff zur Therapie von Brustkrebs eingesetzt wird. Tamoxifen ist für die adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms und zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms zugelassen. Darüber hinaus gibt es Studien, die auf eine Wirksamkeit bei Manie hindeuten [5].

Bis zu 25% der Patientinnen mit Brustkrebs erleiden eine depressive Episode. Neuere Antidepressiva, allen voran die SSRI, werden weit gefächert zur Behandlung der Depression, aber auch zur Verbesserung von Tamoxifen-assoziierten Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und anderen Wechseljahr-ähnlichen Beschwerden eingesetzt [60]. Tamoxifen reduziert bei Frauen mit Estrogenrezeptor-positivem Karzinom das Rezidivrisiko um 50% und die Mortalität um ein Drittel.

Tamoxifen ist ein Prodrug, das in der Leber durch CYP2D6 zum pharmakologisch aktiven Endoxifen metabolisiert wird, dadurch kann es in Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren zu einer deutlichen Reduktion der Wirksamkeit von Tamoxifen kommen [39]. Zu den relevantesten CYP2D6-Inhibitoren gehören die SSRI Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und weniger stark der dual wirksame Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion [7]. Eine populationsbasierte Kohortenstudie von Kelly et al. mit 2430 Brustkrebspatientinnen konnte diese Wechselwirkung für Paroxetin und Tamoxifen zeigen: Innerhalb des Follow-up-Zeitraums von 2,38 Jahren starben 15,4% der Patientinnen an Brustkrebs. Die Komedikation mit Paroxetin für etwa 41% des Behandlungszeitraums (1,31 Jahre während der Tamoxifen-Behandlung) führte zu einem zusätzlichen Todesfall pro 19,7 Patientinnen. Je länger die gleichzeitige Einnahme von Tamoxifen mit Paroxetin dauerte, desto größer war die Einschränkung des Nutzens der Therapie mit Tamoxifen und desto höher auch die Mortalität durch die Tumorerkrankung [39].

Wichtiges für die Praxis

- Antidepressiva sollten in niedriger Dosis langsam eintitriert werden und haben eine Wirklatenz von durchschnittlich zwei Wochen.
- Bei der Behandlung deliranter Syndrome sind hochpotente Neuroleptika niedrigpotenten vorzuziehen. Gegebenenfalls sollte in einer niedrigen Dosis begonnen werden.
- Die Metabolisierung einiger Pharmaka muss bei der Verordnung von Psychopharmaka bedacht werden; allen voran ist an die Cytochrom-P450-Enzyme zu denken.
- SSRI sollten wegen der Wirklatenz und den Interaktionen nur zurückhaltend eingesetzt werden. Erfahrungen zu Alternativen wie Bupropion stehen noch aus.
- Der Einsatz von Benzodiazepinen kann sinnvoll sein, allerdings sollten diese in möglichst niedriger Dosis in einem festen Schema über einen begrenzten Zeitraum eingesetzt werden. Lediglich bei Delirien im Rahmen einer Antibiotikatherapie sind sie in erster Linie indiziert.
- Bei der Behandlung von Fatigue kann der Einsatz von Stimulanzien wie Modafinil oder Methylphenidat erwogen werden.

Kognitive Störungen „Chemobrain?“

Speziell in der letzten Dekade wurde vermehrt Augenmerk auf die im Rahmen verschiedener chemotherapeutischer Regime auftretende Neurotoxizität gelegt. Zunächst beklagten die Patienten subjektive kognitive Beschwerden, die mittels neuropsychologischer Testungen für verschiedene Erkrankungen validiert werden konnten. Es findet sich klinisch das Bild einer leichten kognitiven Störung mit Konzentrationsstörungen, Problemen mit der Planung komplexer Handlungsabläufe und Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses. Dieses Phänomen wurde in der Literatur als „Chemobrain“ bzw. „Chemofog“ umschrieben [22]. Viele, vor allem junge Patientinnen und Patienten, vor allem mit prämorbidem hohem Bildungsstand, berichten über zum Teil stark ausgeprägte kognitive Störungen während und auch längere Zeit nach einer Chemotherapie; derartige neuropsychologische Störungen wurden berichtet für Brustkrebserkrankungen, Hodenkrebs, Lymphome, Leukämien und nach Stamm- und Knochenmarkstransplantationen [1, 20, 34, 70]. Insgesamt ist jedoch die Erfassung der subtilen Störungen schwierig, es gibt wenig geeignete Testbatterien, die auch eine longitudinale Erhebung von Problemen ermöglichen, zumeist kombiniert man neuropsychologische Testverfahren mit zerebraler Bildgebung und phänomenologischen Aspekten.

Die Ergebnisse bezüglich kognitiver Störungen sind uneinheitlich. Meist wird ein diffuses Bild beschrieben mit gestörten Funktionen im Bereich des verbalen Lernens und des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentration sowie von gestörten frontostriatalen Funktionen [6, 58], wohingegen andere Studien keine anhaltenden kognitiven Störungen sogar unter einer Kombinationstherapie zeigen [14, 34]. So zeigte eine Studie von Hermelink et al. mit 101 Brustkrebspatientinnen keine objektivierbaren Störungen in 12 kognitiven Leistungstests, aber deutliche subjektive kognitive Beeinträchtigungen, als deren Prädik-

tor eine depressive Stimmungslage, ein negativer Affekt als Charaktereigenschaft und ein intensiviertes Therapie-regime identifiziert werden konnten [34]. Allerdings sind viele der berichteten subjektiven kognitiven Störungen mit Symptomen wie psychischem Stress, Fatigue und Angst mit der Diagnose einer Tumorerkrankung assoziiert, was weit über die einfache Erfassbarkeit kognitiver Störungen hinausgeht [22]. Viele Studien zeigten dementsprechend zwar objektivierbare kognitive Störungen im Verlauf der Behandlung; wurden diese aber für Angst, Depressivität und Fatigue korrigiert, so waren sie oft nicht mehr nachweisbar oder wesentlich schwächer als erwartet [6].

Als ursächlich für die Entstehung der kognitiven Störungen werden verschiedene Befunde diskutiert. Untersuchungen anhand bildgebender Verfahren konnten eine Verminderung der grauen Substanz vor allem im Bereich der Amygdala, dem parahippokampalen Gyrus und dem Hippokampus, aber auch im Bereich der Basalganglien vor allem bei Brustkrebspatientinnen zeigen [22]. Da es eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Chemotherapie und kognitiven Störungen zu geben scheint, vermutet man darüber hinaus eine Störung des zerebralen Metabolismus durch die medikamentöse Behandlung der Krebserkrankung. Diese Störung neuronaler Fasern geht vermutlich auf eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor(TNF)- α zurück, kann aber auch durch DNS-Schäden, verursacht durch die Chemotherapie, oder auch psychischen Stress hervorgerufen werden [17, 68]. Chronischer Stress kann wiederum Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse über dauerhaft erhöhte Glucocorticoidspiegel hervorrufen, die strukturelle und funktionelle Einschränkungen der Hirnfunktion hervorrufen können [71]. In einer Studie zu kognitiven Störungen bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit Oxaliplatin, 5-Fluoruracil und Leukovorin konnte lediglich eine Verbesserung der emotionalen Verarbeitung während der Chemotherapie nachgewiesen werden, nicht jedoch messbare Auffälligkeiten der mentalen Leistungsfähigkeiten. Die Autoren vermuten, dass das genannte Therapieregime wenig Toxizität auf hormonelle Systeme, beispielsweise den Estrogenhaushalt, hat, da die meisten positiven Studien mit Patienten mit Prostatakarzinom oder Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt wurden [2].

Mögliche Behandlungen verfolgen verschiedene Ansätze. So soll die Behandlung mit einem Stimulans wie Modafinil Erfolg versprechend sein [43]. Andere Forschungsgruppen wiederum empfehlen Gedächtnistraining und die Verbesserung von mentalen Bewältigungsstrategien, moderates Sporttraining und Meditation, wobei die wissenschaftliche Validierung der verschiedenen Methoden noch aussteht [33].

Psychiatrische Psychoonkologie?

Zusammenfassend soll auf einige wichtige Punkte hingewiesen werden.

Zentral bei der Behandlung von psychiatrischen Problemen onkologischer Patienten sind sicherlich die Beachtung von Nebenwirkungen der einzelnen Substanzklassen und die Berücksichtigung von Wechselwirkungen zwischen Psy-

chopharmaka und Chemotherapeutika vor dem Hintergrund der persönlichen Situation des einzelnen Patienten. Womöglich wäre es hilfreich, bereits deutlich früher auch nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien zu implementieren, beispielsweise Entspannungsverfahren, Verbesserung von Copingstrategien und sportliche Betätigung.

Darüber hinaus weisen erste experimentelle Daten auf einen Vorteil einer Behandlung mit Antidepressiva bei der Tumorerkrankung hin: SSRI und Trizyklika scheinen das generelle Tumorrisiko zu senken. SSRI sind in der Lage, das Wachstum kolorektaler Tumorzellen zu verlangsamen, und reduzieren sogar die Zytotoxizität von Doxorubicin und verbessern dessen Ansprechen bei der Tumorphase [42].

Eine weitere Besonderheit stellen jedoch auch Tumorerkrankungen bei psychiatrischen Patienten dar. Die Inzidenz von Tumorerkrankungen scheint bei psychiatrischen Patienten nicht höher zu sein als in der Normalbevölkerung, allerdings haben psychiatrische Patienten eine höhere Mortalität, da sie meist später zur Diagnose gelangen und weniger Zugang zu spezialisierten Therapien haben [41].

Von großer Relevanz für die Lebensqualität sind die sachgerechte Behandlung der zentralnervösen Toxizität von Chemotherapeutika mit Therapie der kognitiven und affektiven Störungen sowie die Handhabung deliranter Syndrome.

Special aspects of psychopharmacotherapy in an oncological setting

The specialty of psychooncology comprises the entire spectrum of psychosocial counselling up to a specialized psychotherapy including psychopharmacotherapy.

In order to treat mental disorders in oncological patients, several special aspects have to be taken into account as follows: Many psychopharmacotherapeutics have potential hematological side effects themselves that might have a serious impact on the oncological disease and its treatment. The most important side effects of the most common psychiatric drugs are described. Furthermore, some side effects of chemotherapeutics relevant for psychiatrists are mentioned. Due to the different metabolism of various categories of drugs there is a variety of possible interactions that have to be thought of as they might diminish the effectivity of each drug. An example of an interaction with a serious impact on mortality is the reduced effect of tamoxifen in combination with paroxetine through inhibition of the cytochrome P450 enzyme 2D6.

Also of relevance are affective and cognitive disturbances due to chemotherapy in terms of the so called "chemobrain" in certain groups of cancer patients. The assumed causes of chemobrain and possible ways of treatment are described here.

In sum, further research is still required to better understand and treat the complex interactions of the psyche and the body in oncologic patients.

Key words: psychopharmacotherapy, oncology, psychooncology, chemobrain

Literatur

- Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010;28:4434–40.
- Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, Meriggi F, et al. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients. A pilot study. *Support Care Cancer* 2012.
- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th edition. New York: Macmillan, 1980:391–447.
- Balon R, Berchou R. Hematologic side effects of psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1986;27:119–20,125–7.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, et al. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:95–7.
- Bender CM, Pacella ML, Sereika SM, Brufsky AM, et al. What do perceived cognitive problems reflect? *J Support Oncol* 2008;6:238–42.

7. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9th edition. Heidelberg: Springer, 2012.
8. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000;18:1780–99.
9. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, Wu J, et al. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 2010;19:734–41.
10. Buclin T, Mazzocato C, Berney A, Stiefel F. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. IV. Other psychotropic agents. *Support Care Cancer* 2001;9:213–22.
11. Buhre K, de Rossi L, Buhre W. [Preoperative long-term therapy]. *Anaesthesist* 2005;54:902–13.
12. Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:567–611.
13. Carey ME, Hockenberry MJ, Moore IM, Hutter JJ, et al. Brief report: effect of intravenous methotrexate dose and infusion rate on neuropsychological function one year after diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Psychol* 2007;32:189–93.
14. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, et al. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:955–69.
15. Chabot GG. Clinical pharmacology and pharmacodynamics of irinotecan. A review. *Ann N Y Acad Sci* 1996;803:164–72.
16. Chan A, Yap KY, Koh D, Low XH, et al. Electronic database to detect drug-drug interactions between antidepressants and oral anticancer drugs from a cancer center in Singapore: implications to clinicians. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2011;20:939–47.
17. Chandrashekhara S, Jayashree K, Veeranna HB, Vadiraj HS, et al. Effects of anxiety on TNF- α levels during psychological stress. *J Psychosom Res* 2007;63:65–9.
18. Cimo PL, Pisciotto AV, Desai RG, Pino JL, et al. Detection of drug-dependent antibodies by the 51Cr platelet lysis test: documentation of immune thrombocytopenia induced by diphenylhydantoin, diazepam, and sulfisoxazole. *Am J Hematol* 1977;2:65–72.
19. Cocito L, Maffini M, Loeb C. Long-term observations on the clinical use of lamotrigine as add-on drug in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1994;19:123–7.
20. Correa DD, Ahles TA. Cognitive adverse effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:57–62.
21. Coulter DM, Edwards IR. Mianserin and agranulocytosis in New Zealand. *Lancet* 1990;336:785–7.
22. Dutta V. Psychostimulants for chemotherapy induced cognitive changes in cancer, Ockham's razor, anyone? *J Cancer Res Ther* 2011;7:264–9.
23. Focosi D, Azzara A, Kast RE, Carulli G, et al. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol* 2009;85:20–8.
24. Frahm AW, Hager HH, Bruchhausen F von, Hager H. Folgeband 4: Stoffe A–K. In: Birkhäuser (ed.). *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 1999:1099.
25. Galbaud du Fort G. [Hematologic toxicity of antidepressive agents]. *Encephale* 1988;14:307–18.
26. Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for "risk of bleeding". *Methods Inf Med* 2005;44:697–703.
27. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:197–207.
28. Grassi L, Rossi E, Caruso R, Nanni MG, et al. Educational intervention in cancer outpatient clinics on routine screening for emotional distress: an observational study. *Psychooncology* 2011;20:669–74.
29. Guan NC, Termorshuizen F, Laan W, Smeets HM, et al. Cancer mortality in patients with psychiatric diagnoses: a higher hazard of cancer death does not lead to a higher cumulative risk of dying from cancer. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012.
30. Hall RL, Smith AG, Edwards JG. Haematological safety of antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:395–9.
31. Harter M, Reuter K, Schretzmann B, Hasenburger A, et al. [Comorbid psychiatric disorders in cancer patients in acute inpatient treatment and medical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000;39:317–23.
32. Heckl U, Singer S, Wickert M, Weis J. Aktuelle Versorgungsstrukturen in der Psychoonkologie. *Nervenheilkunde* 2011;3:124–30.
33. Hede K. Chemobrain is real but may need new name. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:162–3, 169.
34. Hermelink K. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;117:1103; author reply 1103–4.
35. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, de Lange JJ, et al. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics* 2006;47:8–22.
36. Illiger HJ, Hartlapp JH. [Pharmaceutical, pharmacokinetic and dynamic interactions in tumor drug therapy]. *Onkologie* 1984;7(Suppl 1):10–8.
37. Joerger M. Covariate pharmacokinetic model building in oncology and its potential clinical relevance. *Aaps J* 2012;14:119–32.
38. Joffe RT, Kellner CH, Post RM, Uhde TW. Lithium increases platelet count. *N Engl J Med* 1984;311:674–5.
39. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
40. King DJ, Wager E. Haematological safety of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 1998;12:283–8.
41. Kisely S, Crowe E, Lawrence D. Cancer-related mortality in people with mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2012;1–9.
42. Kissane DW, Haj M, Sartorius N. *Depression and Cancer* (World Psychiatric Association). 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 2010.
43. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009;115:2605–16.
44. Kroner T, Margulies A, Taverna C. *Medikamente in der Tumorthherapie: Handbuch für die Pflegepraxis*. 3. Auflage. Berlin: Springer, 2011.
45. Lieberman JA, Johns CA, Kane JM, Rai K, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: non-cross-reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1988;49:271–7.
46. Lindae ML, Luy J, Abel EA, Kaplan R. Mycosis fungoides with CNS involvement: neuropsychiatric manifestations and complications of treatment with intrathecal methotrexate and whole-brain irradiation. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:550–3.
47. Mazaira S. [Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs]. *Vertex* 2008;19:378–86.
48. Mehnert A, Veers S, Howaldt D, Braumann KM, et al. Effects of a physical exercise rehabilitation group program on anxiety, depression, body image, and health-related quality of life among breast cancer patients. *Onkologie* 2012;34:248–53.
49. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;17:374–89.
50. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007;110:1665–76.
51. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12:160–74.
52. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2012.
53. Nazer LH, Shankar G, Ali BA, Al-Najjar T. Fatal agranulocytosis associated with psychotropic medication use. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:863–7.
54. Newton HB. Neurological complications of hemotherapy to the central nervous system. *Handb Clin Neurol* 2012;105:903–16.
55. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000;18:1481–91.
56. Oyesami O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics* 1999;40:414–21.
57. Ozkara C, Dreifuss FE, Apperson Hansen C. Changes in red blood cells with valproate therapy. *Acta Neurol Scand* 1993;88:210–2.
58. Poppelreuter M, Weis J, Kulz AK, Tucha O, et al. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients: a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer* 2004;40:43–9.
59. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Gilman AG, Gilman A (ed.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th edition. New York: Macmillan, 1980:448–74.
60. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:9–17.
61. Richards S, Umbreit JN, Fanucchi MP, Giblin J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced rhabdomyolysis associated with irinotecan. *South Med J* 2003;96:1031–3.
62. Shimizu K, Ishibashi Y, Umezawa S, Izumi H, et al. Feasibility and usefulness of the "Distress Screening Program in Ambulatory Care" in clinical oncology practice. *Psychooncology* 2010;19:718–25.
63. Singer S, Bringmann H, Hauss J, Kortmann RD, et al. [Prevalence of concomitant psychiatric disorders and the desire for psychosocial help in patients with malignant tumors in an acute hospital]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2071–6.
64. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996;37:12–6.
65. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following i.v. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2000;28:423–33.

66. Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC. Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period. *Cancer* 1990;65:1048–53.
67. Stubner S, Grohmann R, Schmauss M. [Drug safety in clinical practice – part 1: psychopharmacological treatment]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012;80:468–80, quiz 481.
68. Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Joshi G, et al. Adriamycin-induced, TNF-alpha-mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 2006;23:127–39.
69. Uhr M, Grauer MT, Holsboer F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with abcb1ab (mdr1ab) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry* 2003;54:840–6.
70. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007;25:2455–63.
71. Wiedenmayer CP, Bansal R, Anderson GM, Zhu H, et al. Cortisol levels and hippocampus volumes in healthy preadolescent children. *Biol Psychiatry* 2006;60:856–61.
72. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10:19–28.

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

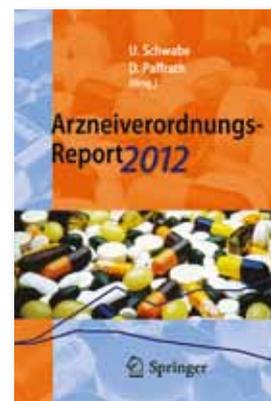
— Bücherforum —

Arzneiverordnungs-Report 2012 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare

Herausgegeben von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath. Springer Verlag, Berlin 2012. 1146 Seiten, 80 Abbildungen, 230 Tabellen. Kartoniert 49,95 Euro.

Seit 1985 erscheint jährlich die Analyse der Arzneimittelverordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus dem ambulanten Bereich als Arzneiverordnungs-Report. Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WidO) erstellt die Daten. Ein Autorenteam um den Heidelberger Pharmakologen Prof. Schwabe und Dr. Paffrath von der AOK Nordwest beleuchtet kritisch 40 Indikationsgruppen im Hinblick auf medizinische Sinnhaftigkeit und Wirtschaftlichkeit der Verordnungspraxis für das Jahr 2011. Diese Analysen ergänzen die Autoren mit detaillierter Kommentierung der allgemeinen Verordnungs- und Marktentwicklung, einer ergänzenden statistischen Übersicht sowie Aufschlüsselungen der Verordnungsdaten nach Arztgruppen, Alter und Geschlecht der Versicherten. Das Kapitel „Orphan Drugs“ im Arzneiverordnungs-Report 2011 wurde durch einen Beitrag zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln ersetzt.

Für die Untersuchung des Verordnungsverhaltens in Bezug auf bestimmte Indikationen werden mit Kosten bewertete DDD (Defined daily doses) herangezogen. Dabei erfolgt im vorliegenden Arzneimittelreport, und das ist neu, eine Analyse nach „DDD-Nettokosten“. Darunter verstehen die Autoren den Bruttoumsatz abzüglich Hersteller- und Apothekenrabatte. Aus dem Vergleich der „DDD-Nettokosten“ 2011 mit den entsprechenden Zahlen des Vorjahres errechnen die Autoren eine Abnahme dieser Kosten um 875 Mio. Euro. Lesenswert bleibt weiterhin die Einschätzung des jeweiligen Fachautors in Bezug auf patentgeschützte Arzneimittel aus einer der 40 beschriebenen Indikationsgruppen. Durchgängig wird deutlich, dass die patentgeschützten Präparate als die eigentlichen Kostentreiber im GKV-System gelten müssen. Der Verdienst des Arzneiverordnungs-Reports liegt darin, konsequent auf Einsparmöglichkeiten hinzuweisen. Die angegebenen, theoretisch möglichen Einsparungen von maximal 7,8 Mrd. Euro bei der Verordnung von Fertigarzneimitteln unterscheiden sich erheblich von den 12,1 Mrd. Euro, die für 2010 errechnet wurden. Erneut findet sich ein internationaler Preisvergleich für Fertigarzneimittel.



Für das Jahr 2011 wählen die Autoren die Niederlande als Vergleichsland. Immerhin wird auf „nicht gelöste“ (sic!) Probleme in der Methodik für solche Preisvergleiche hingewiesen. Der Arzneiverordnungs-Report 2012 bietet eine Fülle von Daten zum Arzneimittelmarkt in Deutschland. Die fachkundige Kommentierung macht ihn unverzichtbar für jeden, der aktiv im deutschen Gesundheitswesen mitdiskutieren und mitgestalten möchte.

Dr. Lutz Vogel,
Ostfildern

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie in der Onkologie

Fragen zum Thema

1. Psychoonkologie: Was stimmt?

- A Psychoonkologie ist zentraler Bestandteil der onkologischen Therapie
- B Die Evidenz zu Psychopharmaka in der Onkologie ist hoch
- C Die Pharmakokinetik von Psychopharmaka kann bei Tumorpatienten verändert sein
- D Der Therapieerfolg wird mit evaluierten Fragebögen erfasst

2. Welche psychische Störung ist bei onkologischen Patienten eher selten?

- A Angststörung
- B Schizophrenie
- C Depressive Störung
- D Posttraumatische Belastungsstörung

3. Welches der folgenden Neuroleptika hat mit 1 bis 2 % ein relativ hohes Agranulozytose-Risiko?

- A Haloperidol
- B Fluphenazin
- C Quetiapin
- D Clozapin

4. Welche Aussage zu hämatologischen Nebenwirkungen von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ist richtig?

- A SSRI können die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen
- B SSRI senken die Zahl der Neutrophilen
- C Unter Citalopram ist die Eosinophilie-Rate erhöht
- D Speziell Escitalopram hat keine hämatologischen Nebenwirkungen

5. Welche psychisch-psychiatrische Nebenwirkung ist unter Glucocorticoiden kaum zu erwarten?

- A Affektlabilität
- B Narkolepsie
- C Manische und depressive Episoden
- D Psychomotorische Unruhe

6. Methotrexat – welche der folgenden psychiatrischen Nebenwirkung kann auftreten?

- A Transientes Delir nach ein bis zwei Wochen
- B Cholinerges Syndrom
- C Ausgeprägte Manien in Kombination mit Bestrahlung
- D Irreversible Demenz

7. Welche Interaktion zwischen Psychopharmaka und Chemotherapeutika ist klinisch relevant?

- A Entstehung toxischer Psychopharmaka-Metaboliten durch Alkylierung

B Induktion eines Vitamin-B-Mangels

C Ablagerung von toxischen Komplexen in den Nierentubuli

D Konkurrierende Metabolisierung durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem

8. Welche Aussage zu kognitiven Störungen bei Chemotherapie („Chemobrain“) ist nicht richtig?

- A Vor allem junge Patienten und Patienten mit hohem Bildungsstand berichten über teils ausgeprägte kognitive Störungen
- B Gestört sind u. a. Aufmerksamkeit und Konzentration
- C Massive Störungen des Langzeitgedächtnisses werden beschrieben
- D Die Störungen sind häufig mit Stress und Angst assoziiert

9. Experimentelle Befunde zur Einflussnahme von Psychopharmaka auf die Krebserkrankung – welche Aussage stimmt?

- A Amitriptylin reduziert die Lymphom-Rezidivrate
- B Lithium kann die Radiosensitivität von ZNS-Tumoren erhöhen
- C SSRI können das Wachstum kolorektaler Tumorzellen verlangsamen
- D Mirtazapin erhöht die Heilungsraten beim Mammakarzinom

10. Welche Aussage zum Einsatz von Psychopharmaka in der onkologischen Behandlung ist falsch?

- A Mittel der Wahl bei Depressionen sind SSRI
- B Delirante Syndrome werden am besten mit hochpotenten Neuroleptika behandelt
- C Benzodiazepine sollten in einem festen Schema eingenommen werden
- D Bei Fatigue kann Modafinil gegeben werden

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

Lösungen aus Heft 5/2013

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Psychopharmakotherapie in der Onkologie

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteil-

lung 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	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juli 2013 bis
15. August 2013)
AMT-Redaktion, Stuttgart



Datum _____ Unterschrift _____

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70 009 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"/>

Liposomales Cytarabin auf Basis der DepoFoam-Technologie

Klinische Erfahrungswerte und Perspektiven

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Mit liposomalem Cytarabin wurde eine weiterentwickelte Darreichungsform zur intrathekalen Therapie auf den Weg gebracht, die sich durch eine veränderte Freisetzungskinetik dieses Antimetaboliten auszeichnet. Verschiedene Studien und Erhebungen zeigen, dass mit der DepoFoam-Technologie nicht nur die klinischen Abläufe erheblich erleichtert, sondern auch die Perspektiven für die betroffenen Patienten deutlich verbessert werden konnten. Weitergehende Studienergebnisse bei Patienten mit Mammakarzinom, Lymphom oder HIV lassen auf einen absehbar breiteren Einsatz von liposomalem Cytarabin schließen, da die geringere Zahl notwendiger Injektionen von allen Beteiligten als großer Vorteil gewertet wird. Möglicherweise lassen sich bei Lymphom-Patienten mit ZNS-Manifestation durch eine Kombination aus intensiver Chemotherapie, intrathekaler Gabe von liposomalem Cytarabin und angeschlossener Stammzelltransplantation (PBSCT) sogar verbesserte kurative Therapieziele in Aussicht stellen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:195–200.

Bei einer Reihe von Krebserkrankungen muss mit dem Risiko der diffusen Aussaat von Tumorzellen in den Liquorbereich bzw. in die Leptomeningen gerechnet werden (Tab. 1). Die frühzeitige Diagnose dieser sogenannten Meningeosis neoplastica und eine darauf abgestimmte Therapie sind entscheidend, um das zeitnahe Auftreten schwerwiegender neurologischer Defizite so gering wie möglich zu halten. Mehrere epidemiologische Erhebungen lassen allerdings den Schluss zu, dass in der klinischen Praxis ein solcher ZNS-Befall häufig nicht rechtzeitig festgestellt wird.

Die Wahrscheinlichkeit einer Meningeosis neoplastica hängt zum einen von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung (z. B. Art des Lymphoms bzw. vorhandene zytogenetische Aberration), zum anderen von der Anzahl verschiedener Risikofaktoren ab (Tab. 2). Neben der sorgfältigen Anamnese (z. B. Polyradikulitis, Fazialisparese, Sehausfälle,

Tab. 1. Meningeosis neoplastica (Leptomeningeose) in Verbindung mit soliden Tumoren, Lymphomen und Hämoblastosen [mod. nach 1, 4, 5]

Tumortyp (Auswahl)	Häufigkeit
Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom	0–4%
Solide Tumoren (z. B. Mamma-, Bronchialkarzinom, Melanom)	5–8%
Diffuses großzelliges B-Zelllymphom	2–27%
Mantelzelllymphom	4–23%
ALL (ohne ZNS-Prophylaxe)	70%*

*ALL mit ZNS-Prophylaxe: ca. 1–10%

Tab. 2. Risikofaktoren für eine ZNS-Beteiligung im Rahmen eines Non-Hodgkin-Lymphoms [mod. nach 5]

- Junges Alter
- Fortgeschrittenes Stadium
- Knochenmarksbeteiligung
- Anzahl extranodal betroffener Stellen
- Erhöhte Lactatdehydrogenase-Werte (LDH-Werte)
- B-Symptomatik (Fieber unklarer Ursache, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
- Schlechter Allgemeinzustand (niedriger Karnofsky-Index)

Doppelbilder, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation) sind in diesem Zusammenhang vor allem kernspintomographische Untersuchungen (MRT) des Schädels und des Hals-, Brust- und Lendenwirbelbereichs von besonderem Interesse. Eine darauffolgende Lumbalpunktion mit anschließender Zytologie ist für eine weitere Abklärung unerlässlich und erfordert erfahrungsgemäß eine sehr akkurate Probensammlung (z. B. ausreichende Volumenmenge, rasche Aufarbeitung, keine Fixierung), da die Ergebnisse ansonsten verfälscht werden können.

Chirurgische Interventionen sind nur im Falle begleitender Metastasen, die die Stabilität der Wirbelsäule gefährden, angezeigt, während Patienten mit rasch progredienten neu-

Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 3. Standardtherapeutika zur intrathekalen Behandlung der Meningeosis neoplastica [mod. nach 7, 8]

Tumortherapeutikum	Induktion (1 Monat)	Konsolidierung (3 Monate)	Erhaltung (4 Monate)*
Cytarabin	50 (25–100) mg 2-mal pro Woche	50 (25–100) mg 1-mal pro Woche x 4, dann: alle 2 Wochen x 4	50 (25–100) mg alle 4 Wochen x 4
Cytarabin (liposomal)	50 mg alle 2 Wochen	50 mg alle 2 Wochen x 3, dann: alle 4 Wochen x 1	50 mg alle 4 Wochen x 4
Methotrexat	10–15 mg 2-mal pro Woche (Woche 1–4)	10–15 mg 1-mal pro Woche (Woche 5–8)	10–15 mg 1-mal pro Monat
Thiotepa	10 mg 2-mal pro Woche (Woche 1–4)	10 mg 1-mal pro Woche (Woche 5–8)	10 mg 1-mal pro Monat

* Im Falle einer Remission

rologischen Ausfällen primär von strahlentherapeutischen Behandlungen profitieren können [1–5]. Da viele Zytostatika nach intravenöser oder oraler Gabe nur begrenzt die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und nur im Rahmen intensiverer Therapien ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im ZNS erwarten lassen, ist für die chemotherapeutische Behandlung einer Meningeosis neoplastica die intrathekale (intralumbale oder intraventrikuläre) Gabe die Applikationsart der ersten Wahl (Tab. 3). Eine parallele intravenöse Gabe von Tumortherapeutika kann sinnvoll sein, wenn es gilt, die Wirksamkeit der intrathekalen (i.th.) Therapie zu steigern, gleichzeitig aber auch tumorinfiltrierte Lokalisationen außerhalb des ZNS zu erfassen. Dem Ansatz einer kombinierten i.th./i.v. Anwendung steht allerdings das gesteigerte neurotoxische Risiko gegenüber. Im Rahmen einer kombinierten Strahlen-/Chemotherapie ist darauf zu achten, dass Zytostatika wie zum Beispiel Methotrexat, wenn sie intrathekal gegeben werden, die Neurotoxizität der Strahlentherapie verstär-

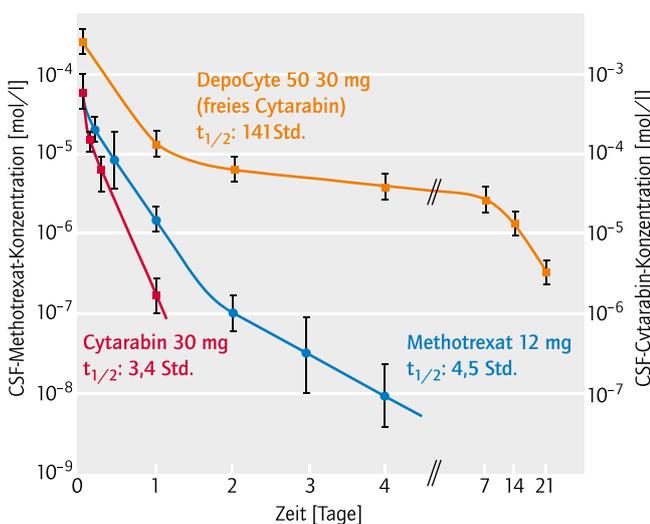


Abb. 1. Verlauf der Wirkstoffkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nach einmaliger intrathekalen Gabe von konventionellem Methotrexat (MTX), Cytarabin (Ara-C) und liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) über einen Beobachtungszeitraum von 21 Tagen [mod. nach 9]

ken können, sodass empfohlen wird, konventionelle Chemotherapeutika erst nach der letzten Bestrahlungseinheit eines Therapiezyklus zu verabreichen [6–8].

Konventionelle Zytostatika zur i.th. Gabe

Über mehrere Jahrzehnte waren die Antimetaboliten Methotrexat (MTX) und Cytarabin (AraC) die einzigen konventionell zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, die routinemäßig intrathekal bei einer Meningeosis neoplastica verabreicht wurden. Allerdings erfordert die vergleichsweise kurze Halbwertszeit von MTX (rund 4,5 Std.) und AraC (rund 3,4 Std.) eine 2- bis 3-mal wöchentliche Applikation, um zumindest über eine gewisse Zeit zytotoxisch wirksame Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) aufrechterhalten zu können (Abb. 1) [9]. Dabei gilt es, den Patienten über mehrere Stunden flach zu lagern, um auch eine gewisse Verteilung in die Liquorräume nach i.th. Gabe zu ermöglichen [10]. Allerdings blieben die Therapieerfolge mit MTX oder AraC i.th. insbesondere bei Meningeosen auf der Basis solider Tumoren oft hinter den Erwartungen zurück, da die hierzu erforderlichen Wirkstoffspiegel nicht über eine längere Zeit sichergestellt werden konnten [11].

Cytarabin: DepoFoam-Technologie

Mithilfe der DepoFoam®-Technologie ist inzwischen eine Darreichungsform zur intrathekalen Gabe von Cytarabin (DepoCyte®) auf den Weg gebracht worden, aus der das Zytostatikum nur allmählich über die Zeit freigesetzt wird. Bisherige Untersuchungen lassen auf eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von etwa 130 bis 277 Stunden schließen (Abb. 1). Aufgrund dieser veränderten Freisetzungskinetik werden zytotoxisch wirksame Konzentrationen mit DepoCyte® über 14 Tage aufrechterhalten [9].

DepoFoam® besteht aus multivesikulären Liposomen, mikroskopisch kleinen, kugeligen, lipidbasierten Partikeln, die aus zahlreichen, nicht konzentrischen Kammern zusammengesetzt sind, in denen sich die Arzneistofflösung befindet (Abb. 2). Die Wandungen der Kammern bestehen aus Lipiddoppelmembranen. Damit unterscheiden sich die DepoFoam-Partikel nicht nur durch ihre durchschnittliche Größe von rund 5 bis 200 µm, sondern auch durch ihre abweichende Mikrostruktur von konventionellen Liposomen, bei denen die Lipidkammern typischerweise konzentrisch angeordnet sind (oligo- oder multilamellare Liposomen; Abb. 2).

Die Membranen der DepoFoam-Partikel bestehen aus Colfosceriloleat (DOPC; 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin), 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol (DPPG), Cholesterol und Triolein (Glyceroltrioleat), also Lipiden, die von endogenen Enzymen verstoffwechselt werden können; somit ist von einer vollständigen biologischen Abbaubarkeit auszugehen [12, 13].

Zubereitung und Anwendung

DepoCyte® steht in gebrauchsfertigen 5-ml-Durchstechflaschen mit 50 mg Cytarabin zur Einmalentnahme zur Verfü-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

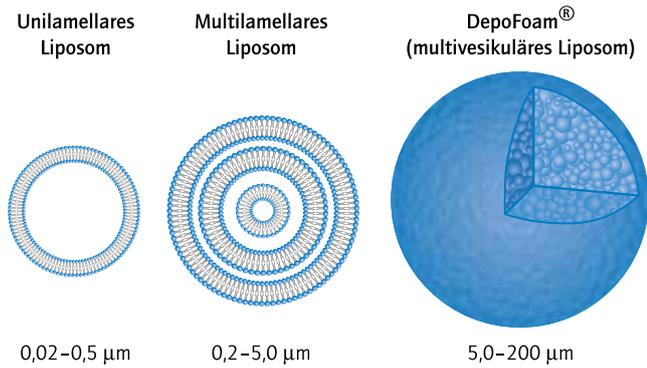


Abb. 2. Schematische Darstellung eines unilamellaren bzw. multilamellaren Liposoms und des spezifischen Arzneistoffabgabesystems DepoFoam®, das aus zahlreichen, nicht konzentrisch angeordneten kugelförmigen lipidbasierten Kammern zusammengesetzt ist, in denen sich die Arzneistofflösung befindet [mod. nach 13]

gung, die keine Konservierungsmittel enthalten. Der Inhalt der Durchstechflasche stellt eine weiße bis fast weiße Suspension dar, die 10 mg/ml Cytarabin enthält. Der pH-Wert des Produkts liegt im Bereich zwischen 5,5 und 8,5. Da das Präparat kühl gelagert werden muss, sollte vor Gebrauch die Durchstechflasche mindestens 30 Minuten auf Raumtemperatur gebracht werden. Um eine ausreichende Resuspendierung kurz vor Gebrauch sicherzustellen, wird empfohlen, die handelsübliche Ampulle vorsichtig in den Handflächen zu rollen, aber nicht zu schütteln! Die entnommene Menge (50 mg/5 ml) wird direkt intraventrikulär (z. B. über ein Ommaya-Reservoir) oder intralumbal verabreicht. Inline-Filter dürfen dabei nicht verwendet werden. Die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt 50 mg i. th. pro Applikation. Nach intralumbaler Injektion sollte sich der Patient für etwa eine Stunde flach hinlegen [13]. Eine Anwendung bei Kindern ist derzeit nicht Gegenstand der Zulassung. Bisherigen Fallserien zufolge könnte eine Dosis von 35 mg i. th. angemessen sein, um das Risiko einer Arachnoiditis so gering wie möglich zu halten [14, 15].

Klinische Erfahrungen bei Meningeosis neoplastica

Wegweisend für die Zulassung von DepoCyte® waren die Studien von Glantz et al. (1999) und Howell et al. (2003), in denen die Anwendung von liposomalem Cytarabin mit konventionellem Methotrexat bzw. konventionellem Cytarabin verglichen wurde (Tab. 4) [17, 24]. In der direkten Vergleichsstudie zwischen liposomalem und konventionellem Cytarabin i. th. bei Patienten mit zytologisch dokumentierter Meningeosis lymphomatosa war DepoCyte® sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch der Aufrechterhaltung der allgemeinen Leistungsfähigkeit überlegen, während die ZNS-Verträglichkeit (d. h. Kopfschmerzen, Krämpfe) unter konventionellem Cytarabin i. th. besser war.

In der von Garcia-Marco et al. [18] vorgestellten Anwendungsbeobachtung an 55 Lymphom-Patienten (davon 36 mit diffusem großzelligem B-Zelllymphom) mit ZNS-Beteiligung wurden die Erfahrungen der zulassungsrelevanten Studien bestätigt. Nach vier Gaben (median) von liposomalem Cytarabin i. th. war eine mediane Zeit bis zur neurologischen Progression von 105,5 Tagen zu beobachten, was deutlich länger ist als bisherige Erfahrungen mit konventionellem Cytarabin i. th.

In einer weiteren Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methotrexat i. th. (2-mal wöchentlich 12 mg, insgesamt 16 Gaben) im Vergleich zu liposomalem Cytarabin (50 mg alle 2 bis 4 Wochen, insgesamt 6 Gaben) bei 61 Patienten mit soliden Tumoren und neoplastischer Meningitis untersucht. Dabei erwies sich liposomales Cytarabin als mindestens genauso wirksam und verträglich wie Methotrexat i. th. Als wesentlicher klinischer Vorteil der Cytarabin-Zubereitung wurde gewertet, dass mithilfe der neuen Formulierung eine signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur neurologischen Progression erreicht werden konnte (58 Tage versus 30 Tage, $p=0,007$) [16].

Fasst man die klinischen Vorteile der liposomalen Cytarabin-Zubereitung auf der Basis weiter gehender klinischer Erfahrungen zusammen, so ergeben sich im Wesentlichen drei Schlussfolgerungen:

- Aus klinisch-pharmakokinetischer Sicht eröffnet die kontinuierliche Exposition des Antimetaboliten Cytarabin über eine längere Zeit die Perspektive, die Zeit bis zur neurologischen Progression bei Patienten mit Meningeosis neoplastica – unabhängig davon, ob es sich um Lymphoblasten oder gestreute solide Tumorzellen handelt – zu verlängern.
- Die i. th. (intralumbale) Anwendung von DepoCyte® erlaubt nach bisherigem Kenntnisstand eine gleichmäßigere Wirkstoffverteilung sowohl im Lumbalbereich als auch in den Ventrikeln, während die Diffusion der i. th. verabreichten, konventionellen Zytostatika in die Ventrikel sehr eingeschränkt ist und folglich eine aufwendige intraventrikuläre Applikation notwendig werden lässt, wenn eine entsprechende Wirkstoffanreicherung in diesem ZNS-Kompartiment erforderlich ist [19].
- Die Option, die intrathekale Gabe bei Verwendung von liposomalem Cytarabin in der Induktionsphase nur alle zwei Wochen und in der Konsolidierungsphase nur alle vier Wochen vornehmen zu müssen (Tab. 3), wird sowohl von den Patienten als auch den behandelnden Ärzten als erhebliche Verbesserung der Prozessabläufe

Tab. 4. Studienergebnisse mit liposomalem Cytarabin (DepoCyte) im Vergleich zu konventionellem Cytarabin (AraC) bzw. Methotrexat (MTX) i. th. [16, 17, 24] (nähere Erläuterungen im Text)

Studie	Dosierungen	Ansprechraten	Zeit bis zur neurologischen Progression	Weitere Ergebnisse
Glantz et al. (1999)	DepoCyte (n=31), 6 × 50 mg i. th. MTX (n=30), bis zu 16 × 10 mg i. th.	DepoCyte: 25 % MTX: 20 % ($p=n.s.$)	DepoCyte: 58 Tage MTX 30 Tage $p=0,007$	Gesamtüberlebenszeit DepoCyte: 105 Tage MTX: 78 Tage $p=n.s.$
Howell et al. (2003)	DepoCyte (n=18) AraC (n=17)	DepoCyte: 72 % AraC: 18 % ($p=0,002$)	DepoCyte: 77 Tage AraC: 48 Tage $p=n.s.$	Veränderung des Karnofsky-Index: DepoCyte: +3,85 AraC: -8,75 $p=0,04$

gegenüber der bisherigen konventionellen Vorgehensweise empfunden.

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade) bei der Gabe von liposomalem Cytarabin zählen Kopfschmerzen (12%) und Erbrechen (10%) [20]. Häufiger wurde auch vom Auftreten einer Arachnoiditis als Komplikation berichtet, die von Symptomen wie Verwirrung, Meningismus, Somnolenz, Halluzinationen, Koma, Enzephalopathie (z. B. verminderte Sehschärfe), Nackensteife und Stupor begleitet ist [21, 22]. Solche schwerwiegenderen neurologischen Komplikationen sind vor allem dann zu erwarten, wenn die intrathekale Gabe von hoch dosierten intravenösen Chemotherapien oder auf das ZNS gerichtete Strahlentherapien flankiert wurde oder wenn zuvor bereits konventionelle Zytostatika intrathekal verabreicht worden waren [22]. Um das Risiko der Arachnoiditis so gering wie möglich zu halten, wurde empfohlen, am Tag der intrathekalen Applikation und für weitere fünf Tage jeweils 2-mal täglich 4 mg Dexamethason p.o. einzunehmen (Tab. 5). Treten dennoch Krämpfe auf, so ist nicht auszuschließen, dass bereits eine Streuung von Tumorzellen in das ZNS-Parenchym erfolgt ist, da unter liposomalem Cytarabin bisher keine wirkstoffabhängigen epileptoiden Anfälle bekannt sind. In Fällen einer Neurotoxizität kann eine Dosismodifikation auf 25 mg sinnvoll sein, um das Nebenwirkungsrisiko zu reduzieren. Halten die ZNS-Begleiteffekte auch dann noch weiter an, ist ein Therapieabbruch anzuraten [16, 22, 23].

Weiter gehende Studien im Überblick

Weiter gehende Studien (Tab. 6) mit liposomalem Cytarabin, die in den letzten Jahren veröffentlicht worden sind, haben gezeigt, dass der Einsatz der Cytarabin-haltigen Depotform nicht nur bei Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Mammakarzinom) und ZNS-Beteiligung, sondern auch bei Hochrisiko-Patienten mit aggressiven Lymphomen zur Erzielung möglichst lang anhaltender Remissionen von gro-

Tab. 6. Phase-II-Studienergebnisse mit liposomalem Cytarabin (DepoCyte) bei (1) soliden Tumoren, (2) Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mit ungünstiger Prognose und (3) HIV-assoziierten Lymphomen

Studiengruppe	Patientenkollektive	Studienergebnis
Jaeckle et al. [25]	Mammakarzinom-Patientinnen mit positivem CSF-Befund und neurologischen Symptomen	Mediane Zeit bis zur neurologischen Progression: 49 Tage; mediane Gesamtüberlebenszeit 88 Tage
Korfel et al. [30]	Lymphom-Patienten mit erstmaliger ZNS-Manifestation, die eine Induktionstherapie und, im Falle einer Remission, eine PBSCT im Anschluss erhielten	Mediane Gesamtüberlebenszeit > 30 Monate 2-Jahres-Gesamtüberlebenszeit: 63 %
Goekbuget et al. [31]	Prophylaxe von ZNS-Manifestationen bei Patienten (Alter > 55 J.) mit Ph-neg. ALL, und erfolgter Induktions- und Konsolidierungstherapie	Im Vergleich zur konventionellen Therapie waren mit DepoCyte eine Verbesserung der kompletten Remission und eine Senkung der Mortalität zu erreichen
Spina et al. [27]	Prophylaxe der Meningeosis lymphomatosa bei HIV-Patienten mit NHL	Nur 1 von 30 Patienten entwickelte einen ZNS-Befall

CSF: Zerebrospinalflüssigkeit; Ph-neg ALL: Philadelphia-negative akute lymphatische Leukämie; PBSCT: periphere Stammzelltransplantation

Tab. 5. Einfluss einer Dexamethason-Prophylaxe auf die Häufigkeit einer Wirkstoff-assoziierten Arachnoiditis (alle Schweregrade) unter Methotrexat bzw. liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) nach intrathekaler Gabe [mod. nach 16]

Behandlung	Dexamethason-Gabe	Keine Prophylaxe mit Dexamethason*
DepoCyte®	17/92 (18%)	6/10 (60%)
Methotrexat	7/60 (12%)	6/10 (60%)

Dexamethason-Dosis: 2-mal täglich 4 mg p.o. (Tag 1-5) pro Behandlungszyklus

ßem Interesse ist. Darüber hinaus zeigt die Arbeit von Spina et al. [27], dass die neue Darreichungsform auch bei der Verhinderung von ZNS-Manifestationen bei HIV-assoziierten Lymphomen Vorteile bietet [25-30].

Diskussion

Führen metastasierte Tumorzellen im ZNS-Bereich zu ersten neurologischen Ausfallerscheinungen, so kann sich der Pflegeaufwand für den betroffenen Patienten erheblich erhöhen, insbesondere wenn schwerwiegende motorische Störungen auftreten. Die intrathekale Anwendung von Cytarabin und Methotrexat in ihrer konventionellen Form ist mit einer vergleichsweise kurzen Verweildauer der Zytostatika in der Zerebrospinalflüssigkeit verbunden. Gleichzeitig ist nach intralumbaler Gabe mit keiner ausreichenden Verteilung in den ventrikulären Bereich zu rechnen, sodass zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens intraventriculäre Applikationen notwendig werden können. Mithilfe der DepoFoam-Technologie lässt sich die intrathekale Anwendung von Cytarabin entscheidend verbessern, da sich die Applikationsintervalle ausdehnen lassen und selbst nach intralumbaler Gabe ausreichend hohe Konzentrationen im Ventrikel erwartet werden können. Die damit verbundenen Therapiekosten sind im Rahmen der stationären Anwendung durch ein entsprechendes Zusatzentgelt annähernd gedeckt (Tab. 7).

Zwar wurden zwischenzeitlich unter experimentellen Bedingungen auch andere Tumorthapeutika intrathekal eingesetzt (Tab. 8), jedoch lassen sich hierdurch mit den verfügbaren konventionellen Darreichungsformen keine

ausreichend langen Verweilzeiten in der Zerebrospinalflüssigkeit realisieren. Auch einige zielgerichtete Therapeutika wurden inzwischen versuchsweise intrathekal eingesetzt (Tab. 8), allerdings sind die Fallzahlen bisher zu gering, um daraus bereits weiter gehende Schlussfolgerungen ziehen zu können [8]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von liposomalem Cytarabin wurden vor kurzem auch durch eine retrospektive Analyse (Beobachtungszeitraum: 3/2004 bis 9/2011) bestätigt, bei der etwa 50 Behandlungsverläufe ausgewertet wurden. Berücksichtigt wurden dabei

Tab. 7. Aktuelle Möglichkeit der Zusatzentgelt-(ZE-)Abrechnung für DepoCyte® [www.g-drg.de]

ZE	Bezeichnung	ZE _D	OPS Version 2013		Betrag
			OPS-Kode	OPS-Text	
1	2	3	4	5	6
ZE75	Gabe von liposomalem Cytarabin (DepoCyte®), intrathekal			Applikation von Medikamenten, Liste 2: liposomales Cytarabin (DepoCyte®), intrathekal	
		ZE75.01*	6-002.a0	25 mg bis unter 50 mg	1305,38 €
		ZE75.02	6-002.a1	50 mg bis unter 100 mg	1958,08 €
		ZE75.03	6-002.a2	100 mg bis unter 150 mg	3916,15 €
		ZE75.04	6-002.a3	150 mg bis unter 200 mg	5874,23 €
	ZE75.05	6-002.a4	200 mg und mehr	7832,31 €	

* Dieses Zusatzentgelt ist nur abrechenbar für Patienten mit einem Alter < 15 Jahre

Patienten mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Tumorerkrankungen, Meningeosis neoplastica und damit verbundenen neurologischen Komplikationen, die aufgrund ihrer Erkrankung mehrere Zyklen der liposomalen Cytarabin-Zubereitung erhalten hatten. Insgesamt war es zu 160 Anwendungen gekommen, dabei hatte jeder Patient im Durchschnitt drei Applikationen erhalten [28]. 72,5% der Patienten hatten ein Lymphom, 5,9% Brustkrebs und 21,6% Tumoren anderer Genese. 82% der Patienten hatten eine begleitende systemische Chemotherapie erhalten.

Durch die neue Cytarabin-haltige Formulierung konnten bei 62% aller behandelten Patienten die neurologischen Symptome deutlich reduziert und bei 53% ein zytologisch nachweisbares Ansprechen erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 20 Monaten angegeben. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (alle Schweregrade) bestanden in einer Mukositis (21,6%), erhöhten Körpertemperatur (15,7%), Rückenschmerzen (9,8%) und Übelkeit/ Erbrechen (6–8%), die aber nicht eindeutig DepoCyte® allein zugeordnet werden konnten. In zwei Fällen (Lymphompatienten) wurde im Rahmen einer länger andauernden Anwendung über das Auftreten eines Cauda-equina-Syndroms berichtet.

Somit bestätigt auch diese retrospektive Analyse über 7,5 Jahre, dass sich wichtige Vorteile durch den Einsatz der liposomalen Cytarabin-Darreichungsform ergeben, wobei die geringere Zahl notwendiger Injektionen von allen Beteiligten als besonderer Vorteil immer wieder hervorgehoben wird. Unter diesen Vorzeichen ist absehbar, dass liposomales Cytarabin auch außerhalb aggressiver Lymphome eine immer größere Bedeutung einnehmen wird.

Tab. 8. Experimentelle, bisher nicht zugelassene Ansätze zur intrathekalen Behandlung der Meningeosis neoplastica [mod. nach 7, 8]

Tumorthera- peutikum	Experimentell angewendete Dosierungen (i. th.)
Etoposid	Induktion: 0,5 mg/Tag (Tag 1–5) alle 14 Tage über mehrere Wochen, gefolgt von 0,5 mg/Tag (Tag 1–5), einmal im Monat, im Rahmen der Erhaltungstherapie
Rituximab	Induktion: 2-mal 25 mg pro Woche (Woche 1–4), gefolgt von 2-mal 25 mg einmal pro Woche jeden Monat bis zur Progression
Topotecan	Induktion: 2-mal 0,4 mg pro Woche (Woche 1–6), Konsolidierung: 1-mal 0,4 mg alle 14 Tage (Woche 13–29) und 0,4 mg/Monat bis zur Progression
Trastuzumab	Induktion: 12,5–25 mg wöchentlich oder alle 3 Wochen

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass in Hinblick auf den vorliegenden Artikel keine Interessenkonflikte vorliegen.

Liposomal cytarabine based on DepoFoam-technology. Clinical experience and future perspectives

Liposomal cytarabine represents an innovative formulation for intrathecal chemotherapy which is characterized by prolonged release of the incorporated antimetabolite. Several studies and surveys revealed the novel drug formulation to be able to alleviate clinical procedures as well as to improve patients' perspectives. Further study results in patients with breast cancer, lymphoma or HIV indicate its broader use in the near future primarily based on the reduced need for injections. In addition, preliminary data suggest that lymphoma patients with CNS

manifestation may have an improved survival perspective when intensified chemotherapy will be combined with intrathecal liposomal cytarabine followed by PBSCT.

Key words: Liposomal cytarabine, intrathecal administration, DepoFoam technology, study results, curative perspectives

Literatur

- Strik H, Prömmel P. Meningeosis neoplastica. Diagnostik und individualisierte Therapie. *Onkologie* 2009;15:527–4.
- van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178–84.
- Keldsen N, Michalski W, Bentzen SM, et al. Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma – a multivariate analysis. *Acta Oncol* 1996;35:703–8.
- Chowdhary S, Chamberlain M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *J Natl Compr Canc New* 2005;3:693–703.
- Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: Historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36:2–16.
- Bleyer W. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev* 1977;4:87–101.
- Pace A, Fabi A. Chemotherapy in neoplastic meningitis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:194–200.
- Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010;11:871–9.
- Bleyer WA. Intrathecal depot cytarabine therapy: A welcome addition to a limited armamentarium. *Clin Cancer Res* 1999;5:3349–51.
- Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161–6.
- Zimm S, Collins JM, Miser J, et al. 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine cerebrospinal fluid kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:826–30.
- Kim S, Khatibi S, Howell SB, McCully, et al. Prolongation of drug exposure in cerebrospinal fluid by encapsulation into DepoFoam. *Cancer Res* 1993;53:1596–8.
- Produktmonographie DepoCyte® (Stand 2011).
- Peyrl A, Sauermann R, Traunmueller F, et al. Pharmacokinetics and safety of intrathecal liposomal cytarabine in children aged <3 years. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:265–71.
- Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, Dahl G, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2004;22:3916–21.
- Glantz MJ, Jaecle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled study comparing intrathecal sustained release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patient with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5:3394–402.
- Howell SP. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biological Therapy of Lymphoma* 2003;6:10–4.
- Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, et al. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer* 2009;115:1892–8.
- Chamberlain MC, Kormanik P, Howell SB, et al. Pharmacokinetics of intralumbar DTC-101 for the treatment of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1995;52:912–6.
- Jaecle KA, Batchelor T, O'Day SJ, et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 2002;57:231–9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

21. Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, et al. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer* 2010;116:1947–52.
22. Chamberlain MC. Neurotoxicity of intra-CSF liposomal cytarabine (DepoCyt) administered for the treatment of leptomeningeal metastases: a retrospective case series. *J Neurooncol* 2012;109:143–8.
23. Gökbuget N, Hartog CM, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011;96:238–44.
24. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110–6.
25. Jaeckle KA, Phuphanich S, van den Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157–63.
26. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and unclassifiable highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012 epub ahead of print
27. Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 Study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116:1495–501.
28. Jahn F, Behlendorf T, Globig C, et al. Long-term use of sustained-release cytarabine für symptomatic management and treatment of meningeosis neoplastica. *Clin Oncol* 2012;30(Suppl): Abstract e19579.
29. Fischer L, Haenel R, Moehle R, et al. Systemic and intrathecal chemotherapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HD-ASCT) for CNS relapse of aggressive lymphomas: A potentially curative approach? *Clin Oncol* 2011;29(Suppl): A8005, oral presentation).
30. Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of CNS-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica* 2013;98:364–70.
31. Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative ALL: Results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL. *ASH* 2012; A1493.

Therapiehinweise

Schmerztherapie

Vaskuläre und gastrointestinale Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit Ausnahme von Naproxen führen zu einem leicht erhöhten Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse, und zwar überwiegend für Koronarereignisse. Das Risiko von Schlaganfällen ist nicht erhöht. Umgekehrt führen Ibuprofen und Naproxen zu vermehrten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Dies ergab eine große Metaanalyse von Studien, in denen NSAR untereinander oder/und mit Placebo verglichen worden waren.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den am häufigsten weltweit eingenommenen Medikamenten. Sie werden ganz überwiegend bei Rückenschmerzen und Arthrosen eingesetzt. Die pharmakologische Wirkung der klassischen NSAR wird über die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) 1 und Cyclooxygenase 2 vermittelt. Daher wurden die „Coxibe“ (COX-2-Hemmer) entwickelt mit der Vorstellung, dass eine selektive Hemmung der Cyclooxygenase 2 genauso schmerzlindernd wirken sollte wie traditionelle NSAR, aber das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen vermindern sollte. In der Folgezeit stellte sich dann heraus, dass einige der Coxibe zu einem erhöhten Risiko vaskulärer Ereignisse führen, sodass sie wieder vom Markt genommen wurden. In der vorliegenden Metaanalyse wurde daher untersucht, ob sich Coxibe und einzelne traditionelle NSAR in

ihrer Eigenschaft unterscheiden, das Risiko schwerwiegender vaskulärer Ereignisse zu erhöhen, und wie das Risiko gastrointestinaler Komplikationen beeinflusst wird.

Studiendesign

Für die Metaanalyse wurden insgesamt 639 randomisierte Studien ausgewertet. In 280 Studien waren bei insgesamt 124 513 Patienten nichtsteroidale Antirheumatika mit Placebo verglichen worden. In 474 Studien war ein nichtsteroidales Antirheumatikum mit einem anderen verglichen worden; hier wurden Daten von 229 296 Patienten eingeschlossen.

Die untersuchten Outcome-Parameter waren schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod), schwerwiegende koronare Ereignisse (nichttödlicher Herzinfarkt, koronar bedingter Tod)

sowie Schlaganfall-Sterblichkeit und Herzinsuffizienz. Außerdem wurden schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen ausgewertet. Die Berechnung der relativen Risiken gegenüber Placebo stützte sich sowohl auf direkte Placebo-Vergleiche als auch auf Daten, die indirekt aus Vergleichen aktiver Substanzen gewonnen wurden.

Ergebnisse

Das Risiko schwerwiegender vaskulärer Ereignisse war bei Coxiben und Diclofenac signifikant erhöht. Das relative Risiko (RR) betrug 1,37 ($p=0,0009$) bzw. 1,41 ($p=0,0036$). Dies war hauptsächlich durch ein erhöhtes Risiko von koronaren Ereignissen bedingt (Tab. 1). Ibuprofen führte zu einem erhöhten Risiko koronarer Ereignisse (RR 2,22; $p=0,0253$), aber nicht von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen (RR 1,44; $p=0,14$). Naproxen führte weder zu einem erhöhten Risiko schwerwiegender vaskulärer Ereignisse noch zu einem erhöhten Risiko eines vaskulär bedingten Todes. Das erhöhte Risiko vaskulärer Ereignisse war unabhängig davon, ob die Patienten vaskuläre Risikofaktoren hatten.

Das Risiko für Schlaganfall war nicht erhöht. Das Risiko für eine stationär behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz war in allen Gruppen mehr oder weniger verdoppelt.

In absoluten Zahlen bedeuten die Ergebnisse: Die Einnahme eines Coxibs oder von Diclofenac wird bei 1000 Patienten, die ein Jahr behandelt werden, zu drei zusätzlichen schwerwiegenden

Tab. 1. Einfluss von Coxiben und traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika auf das Risiko vaskulärer Ereignisse und gastrointestinaler Komplikationen (ausgewählte Ergebnisse); Fettdruck: statistisch signifikant erhöhtes Risiko

Parameter	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall) vs. Placebo			
	Coxibe	Diclofenac	Ibuprofen	Naproxen
Schwerwiegendes vaskuläre Ereignis*	1,37 (1,14–1,66)	1,41 (1,12–1,78)	1,44 (0,89–2,33)	0,93 (0,69–1,27)
• Schwerwiegendes koronares Ereignis [#]	1,76 (1,31–2,37)	1,70 (1,19–2,41)	2,22 (1,10–4,48)	0,84 (0,52–1,35)
Mortalität	1,22 (1,04–1,44)	1,20 (0,94–1,54)	1,61 (0,90–2,88)	1,03 (0,71–1,49)
• Vaskuläre Todesursache	1,58 (1,11–2,24)	1,65 (0,95–2,85)	1,90 (0,56–6,41)	1,08 (0,48–2,47)
Herzinsuffizienz (mit Hospitalisierung)	2,28 (1,62–3,20)	1,85 (1,17–2,94)	2,49 (1,19–5,20)	1,87 (1,10–3,16)
Gastrointestinale Komplikationen [†]	1,81 (1,17–2,81)	1,89 (1,16–3,09)	3,97 (2,22–7,10)	4,22 (2,71–6,56)

* Nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod (Herzinfarkt, Schlaganfall, andere); [#] Herzinfarkt oder koronar bedingter Tod;

[†] Im oberen Gastrointestinaltrakt: Blutung, Perforation, Obstruktion

vaskulären Ereignissen führen, von denen eines tödlich ist.

Alle nichtsteroidalen Antirheumatika erhöhten das Risiko von oberen gastrointestinalen Komplikationen. Die relativen Risiken betragen für Coxibe 1,81 ($p=0,0070$), für Diclofenac 1,89 ($p=0,0106$), für Ibuprofen 3,97 ($p=0,0001$) und für Naproxen 4,22 ($p=0,0001$) (Tab. 1).



Kommentar

Diese große Metaanalyse zeigt, dass die meisten Coxibe und nichtsteroidalen Antirheumatika das Risiko von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen, insbesondere Koronareignissen, leicht erhöhen. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass in den frühen Studien sehr viel höhere

Dosierungen insbesondere von Diclofenac und Ibuprofen verwendet wurden als heute üblich. Das Risiko von Schlaganfällen ist nicht signifikant erhöht.

Es ergibt sich eine gegenläufige Konstellation bezüglich der Nebenwirkungen. Während Coxibe und Diclofenac hauptsächlich das Risiko vaskulärer Ereignisse erhöhen, kommt es unter Naproxen und Ibuprofen zu einer Erhöhung von gastrointestinalen Komplikationen, überwiegend oberen gastrointestinalen Blutungen. Diese können allerdings durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern reduziert werden.

Leider zeigte sich kein Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren und dem erhöhten Risiko von vaskulä-

ren Komplikationen. Daher kann dies für die Differenzialtherapie nicht herangezogen werden.

Eine wesentliche andere Fragestellung wurde nicht beantwortet: Wenn Patienten mit ausgeprägten Gelenkschmerzen unbehandelt blieben und sich weniger bewegen könnten, hätte dies wahrscheinlich auch Auswirkungen auf das vaskuläre Risiko.

Literatur

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013, May 30, doi:10.1016/S0140-7636(13)60900-9.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

SPS3-Studie

Blutdrucksenkung bei lakunärem Schlaganfall

Obwohl eine aggressivere antihypertensive Therapie bei Patienten mit lakunären Infarkten die Rate an Schlaganfällen nicht signifikant reduzierte, ergab die randomisierte, offene SPS3-Studie einen starken Trend zugunsten niedrigerer Blutdruckzielwerte.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind die wichtigsten Risikofaktoren für lakunäre Infarkte (kleine Infarkte mit einem Durchmesser $<1,5$ cm im Magnetresonanztomogramm [MRT]). Daher war es sinnvoll, eine prospektive Studie durchzuführen, um zu klären, ob eine aggressive vs. eine milde Blutdrucksenkung das Risiko erneuter Infarkte, vaskulärer Endpunkte und zerebraler Blutungen reduziert.

Studiendesign

Die randomisierte offene SPS3-Studie schloss Patienten mit einem in der MRTomographie gesicherten lakunären Infarkt ein. Die Studie lief zwischen März 2003 und April 2011. Es handelte sich um ein faktorielles Design. In der einen wissenschaftlichen Fragestellung wurde untersucht, ob eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure überlegen

ist. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil es bei der Kombinationstherapie zu einer erhöhten Blutungsrate kam.

Die zweite Fragestellung war, ob eine aggressive Blutdrucksenkung die Prognose verbessert [1]. Die Patienten wurden randomisiert und sollten entweder einen systolischen Blutdruck von 130 bis 149 mmHg oder einen systolischen Blutdruck von unter 130 mmHg erreichen. Die Wahl der antihypertensiven Medikation war freigestellt.

Der primäre Endpunkt war die Reduktion aller Schlaganfälle.

Ergebnisse

In die Studie wurden 3020 Patienten eingeschlossen. Ihr mittleres Alter betrug bei Studieneinschluss 63 Jahre. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 3,7 Jahre. Die antihypertensive Therapie erfolgte bei etwa 70% der Patienten mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern, bei etwa der Hälfte

mit Thiaziden, bei 35% mit Calciumkanalblockern und bei 30% mit Betablockern. 85% der Patienten wurden mit CSE-Hemmern („Statinen“) behandelt. Bei Studieneinschluss betrug der systolische Blutdruck im Mittel 143 mmHg und der diastolische 78 mmHg. Nach einem Jahr betrug der mittlere systolische Blutdruck in der Therapiegruppe mit den höheren Blutdruckzielen 138 mmHg und in der Gruppe mit den niedrigen Blutdruckzielen 127 mmHg. Für den primären Endpunkt Schlaganfall ergab sich eine 19%ige Risikoreduktion, die knapp die statistische Signifikanz verpasste (Tab. 1). Ein signifikanter Unterschied ergab sich für intrazerebrale Blutungen mit 16 vs. 6 Ereignissen. Die anderen vaskulären Endpunkte sowie Myokardinfarkte und schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und die Mortalität waren nicht unterschiedlich (Tab. 1).



Kommentar

Auf den ersten Blick hat die SPS3-Studie in Hinblick auf den Effekt der Blutdrucksenkung ihren primären Endpunkt verfehlt. Allerdings musste die Studie, die ursprünglich über einen Zeitraum von fünf Jahren geplant war, wegen der erhöhten Komplikationsrate bei der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern abgebrochen werden [2], sodass die notwendige Beobachtungszeit und damit die statistische Power nicht erreicht

Tab. 1. Ausgewählte Ergebnisse der SPS3-Studie [1]

Endpunkt	Zielblutdruck 130–149 mm Hg (n=1519)		Zielblutdruck ≤130 mm Hg (n=1501)		Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Patienten [n]	Ereignisrate [% pro Patientenjahr]	Patienten [n]	Ereignisrate [% pro Patientenjahr]		
Schlaganfall	152	2,77	125	2,25	0,81 (0,64–1,03)	0,08
Intrazerebrale Blutung	16	0,29	6	0,11	0,37 (0,15–0,95)	0,03
Ischämischer Schlaganfall (oder unbekannte Genese)	131	2,40	112	2,00	0,84 (0,66–1,09)	0,19
Schlaganfall mit Behinderung* oder Todesfolge	49	0,89	40	0,72	0,81 (0,53–1,23)	0,32
Herzinfarkt	40	0,70	36	0,62	0,81 (0,56–1,39)	0,32
Tod	101	1,74	106	1,80	1,03 (0,79–1,35)	0,82

KI: Konfidenzintervall; * modifizierter Rankin-Score ≥3 nach 3 bis 6 Monaten

wurde. Eine 19%ige Risikoreduktion für Schlaganfälle und eine 63%ige Risikoreduktion für intrazerebrale Blutungen rechtfertigen aber, bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen den systolischen Blutdruck unter 130 mmHg zu senken. Nimmt man alle Studien, die in der Sekundärprävention nach Schlaganfall eine aggressive mit einer weniger aggressiven antihypertensiven Therapie verglichen haben, ergibt

sich summarisch eine 20- bis 25%ige Risikoreduktion.

In der SPS3-Studie waren die behandelnden Ärzte in der Wahl ihrer antihypertensiven Therapie frei. Es ist eindrucksvoll, dass der Löwenanteil der Patienten mit Angiotensin-Rezeptorblockern und ACE-Hemmern behandelt wurde. Diese Substanzen haben bei guter Wirksamkeit gleichzeitig eine sehr gute Verträglichkeit.

Literatur

1. The SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013, May 29. doi:pii: S0140-6736(13)60852-1. 10.1016/S0140-6736(13)60852-1. [Epub ahead of print]
2. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817–25.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

INTERACT2-Studie

Blutdrucksenkung bei akuten intrazerebralen Blutungen

Patienten mit intrazerebralen Blutungen und stark erhöhtem Blutdruck profitieren möglicherweise von einer frühen aggressiven Blutdrucksenkung. Die INTERACT2-Studie ergab für diesen Ansatz allerdings keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Sterblichkeit oder die Wahrscheinlichkeit einer schweren Behinderung.

 Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für zerebrale Blutungen. Bei den meisten Patienten die mit einer intrazerebralen Blutung aufgenommen werden, liegen erhöhte Blutdruckwerte vor. Die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfehlen bei intrazerebralen Blutungen eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg, weil dies nach den Ergebnissen der INTERACT1-Studie zu einer Senkung der Blutvolumenzunahme führen kann. Bisher ist allerdings nicht bekannt, ob eine aggressive frühe blutdrucksenkende Therapie die *Prognose* von

Patienten mit zerebralen Blutungen verbessert.

Studiendesign

Die INTERACT2-Studie (Investigators in the second intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial) war eine randomisierte, offene Studie mit 2839 Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten, die spontane intrazerebrale Blutungen, überwiegend im Bereich der Basalganglien, aufwiesen. Innerhalb von sechs Stunden nach dem Indexereignis wurden die Patienten in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: Entweder sollte innerhalb einer Stunde

ein systolischer Blutdruck von unter 140 mmHg erreicht werden oder die Behandlung erfolgte gemäß Leitlinien mit einem Blutdruckzielwert von unter 180 mmHg. Die Auswahl der Medikamente wurde dem behandelnden Arzt überlassen.

Der primäre Endpunkt war Tod und schwere Behinderung, definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 3 und 6, nach 90 Tagen. Sekundärer Endpunkt war eine ordinale Auswertung der modifizierten Rankin-Skala.

Ergebnisse

Bei 2794 Patienten konnte der primäre Endpunkt erhoben werden. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt und 65% waren Männer. Zwei Drittel der Patienten wurden in China randomisiert. Die mediane Dauer zwischen Blutung und Randomisierung betrug 3,7 Stunden. Der systolische Blutdruck betrug bei Aufnahme im Mittel 180 mmHg. Die Schwere des Schlaganfalls war moderat mit einem NIHSS-Score von 10 (siehe **Kasten**). Die Patienten wurden in der intensiven Behandlungsgruppe überwiegend intravenös behandelt. Am häufigsten wurden Alphablocker wie Urapidil oder Calciumkanalblo-

NIHSS

National Institutes of Health Stroke Scale; Skala von 0 bis 42 zur Beurteilung des Schweregrads eines Schlaganfalls, wobei höhere Werte ein ausgeprägteres neurologisches Defizit markieren

cker eingesetzt. 40% der Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt.

Den primären Endpunkt erreichten

- In der intensiv behandelten Gruppe 719 von 1382 Patienten (52%)
- In der Gruppe mit Standardtherapie 785 von 1412 (55,6%)

Das Odds-Ratio betrug 0,87 und war mit einem p-Wert von 0,06 gerade eben nicht signifikant. Für die ordinale Analyse der modifizierten Rankin-Skala ergab sich ein Odds-Ratio von 0,87,

das mit einem p-Wert von 0,04 signifikant war. Die Sterblichkeit war nicht unterschiedlich und betrug 11,9% in der intensiv behandelten Gruppe und 12% in der normal behandelten Gruppe. Die Zahl von Nebenwirkungen war vergleichbar.

 **Kommentar**

Die INTERACT2-Studie ist eine von vielen Studien, die in letzter Zeit beendet wurden, bei denen der primäre Endpunkt ganz knapp verpasst wurde. Dies bedeutet allerdings nicht, dass die hier verglichene aggressive Therapie gegenüber einer Standardtherapie bei erhöhten Blutdruckwerten bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen nicht wirksam wäre. Insgesamt war die Studie wahrscheinlich mit 2839 Patienten nicht ausreichend gewertet.

Eine wesentliche Frage ist zudem, ob die Ergebnisse auf eine kaukasische Population zu übertragen sind: Zwei Drittel der Patienten wurden in China rekrutiert.

Die Ergebnisse der INTERACT2-Studie widersprechen deshalb nicht den Empfehlungen der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für eine aggressive antihypertensive Therapie bei intrazerebralen Blutungen.

Literatur

Anderson CS, et al.; the INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013 May 29. [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Diastolische Herzinsuffizienz**Spironolacton als neue Therapieoption?**

Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz gibt es für die diastolische Herzinsuffizienz keine gesicherten evidenzbasierten Therapien. In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie konnte nun gezeigt werden, dass der Aldosteronantagonist Spironolacton die diastolischen Funktionsparameter verbessert, auf die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität der Patienten jedoch wahrscheinlich keinen Einfluss hat.

Etwa 50% der Menschen mit Herzinsuffizienz leiden an einer *diastolischen* Herzinsuffizienz. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist die *Dehnbarkeit* und *Relaxation* des linken Ventrikels während der Diastole vermindert. Die systolische Pumpfunktion des Herzens bleibt dabei erhalten. Folge ist eine verminderte diastolische Füllung des Herzens mit einem verminderten Schlagvolumen, die prozentuale Ejektionsfraktion (EF) ist jedoch normal. Pathogenetisch könnte die Stimulation durch Aldosteron eine Rolle bei der diastolischen Herzinsuffizienz spielen. Als Pathomechanismen kommen eine Natriumretention, ein Kaliumverlust, vaskuläre Entzündungsprozesse, Fibrose und Hypertrophie des Myokards in Frage.

Für Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz gibt es bislang keine speziellen medikamentösen Behandlungsempfehlungen.

Deutsch-österreichische Studie

Unter Federführung von Medizinern des Herzzentrums des Universitätsklinikums Göttingen wurden nun die Effekte von *Spironolacton* (z. B. Jenaspiron) auf die diastolische Funktion und die maximale Belastbarkeit von Patienten mit *diastolischer Herzinsuffizienz* untersucht [1].

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie (Aldo-DHF, Aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure) erhielten 422 Patienten entweder Spironolacton 25 mg/Tag (n=213) oder Placebo (n=209) über zwölf Monate. Patienten mussten die folgenden Kriterien aufweisen, um eingeschlossen zu werden:

- Diastolische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III)
- EF \geq 50%
- Echokardiographischer Nachweis einer diastolischen Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern

- Ein maximale Sauerstoffaufnahme-kapazität (VO₂) \leq 25 ml/min/kg KG
- Primäre Endpunkte der Studie waren die *Doppler-echokardiographischen Parameter* der diastolischen Herzfunktion und die *maximale Belastungskapazität* (Spitzen-VO₂) bei der Fahrrad-Ergometrie nach zwölf Monaten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Serum-Biomarker sowie die Lebensqualität der Patienten.

Studienergebnisse

Nach durchschnittlich einem Jahr Beobachtung hatten sich die diastolische Herzfunktion sowie die Herzstruktur unter Therapie mit Spironolacton signifikant verbessert. So hatte sich der mittels Echokardiographie abgeschätzte *linksventrikuläre Füllungsdruck* (E/e') unter Spironolacton verringert, während er in der Placebo-Gruppe leicht zugenommen hatte (p<0,001; **Abb. 1**). Darüber hinaus hatte der *linksventrikuläre Massenindex* als Ausdruck des „reverse remodelings“ in der Spironolacton-Gruppe signifikant abgenommen (p=0,009). Diese Ergebnisse waren unabhängig von der durch Spironolacton hervorgerufenen Blutdrucksenkung. Ebenfalls wurde eine Abnahme des kardialen Markers *NT-proBNP* als Zeichen einer verbesserten neuroendokrinen Aktivität festgestellt (p=0,03). Keine Unterschiede zeigten sich allerdings bei der maximalen Sauerstoff-

aufnahme während der Fahrrad-Ergometrie als Zeichen der *Belastbarkeit* der Patienten ($p=0,81$; **Abb. 1**). Die erreichte Strecke beim 6-Minuten-Gehtest nahm unter Spironolacton sogar leicht ab ($p=0,03$). Auch die Symptome der Herzinsuffizienz sowie die Lebensqualität der Patienten blieben unverändert.

Die Therapie mit Spironolacton zeigte keine schweren Nebenwirkungen. Lediglich die *glomeruläre Filtrationsrate* nahm unter Spironolacton leicht ab ($p<0,001$), der *Kaliumspiegel* im Serum stieg leicht an ($p<0,001$). Beides hatte jedoch keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate der Patienten.

Diskussion

Im Editorial zur Studie [2] werden die Kriterien der Patientenselektion kritisch hinterfragt. Möglicherweise sei die diastolische Funktionseinschränkung bei den untersuchten Patienten nicht weit genug fortgeschritten, sodass daher keine Verbesserung der klinischen Symptome sowie der Lebensqualität unter Spironolacton nachgewiesen werden konnte. Für Ende 2013 werden die Ergebnisse der US-amerikanischen TOPCAT-Studie (Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist) erwartet. Diese Studie un-

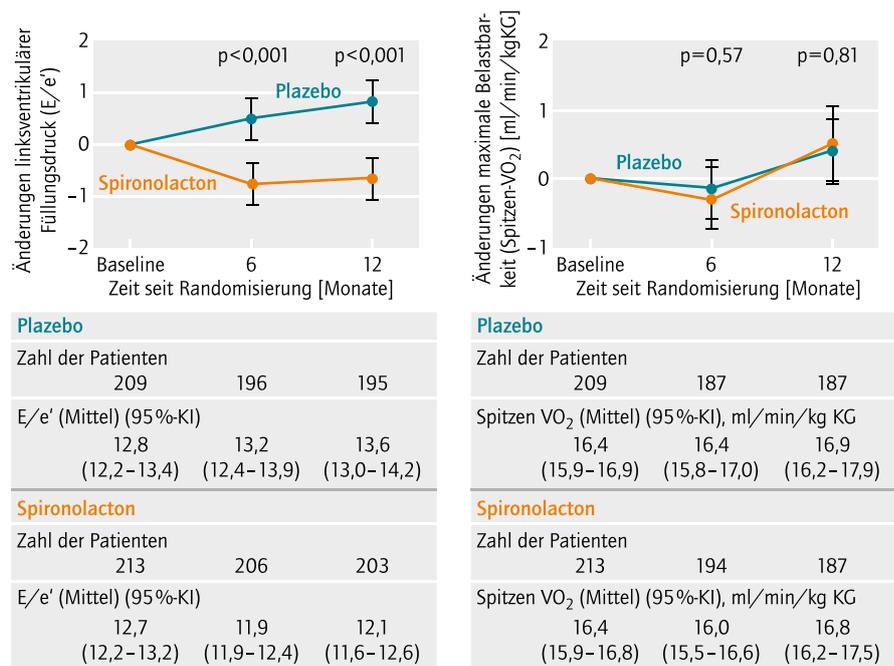


Abb. 1. Änderungen beim linksventrikulären Füllungsdruck und bei der maximalen Belastbarkeit von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz mit oder ohne Spironolacton. Modifiziert nach [1].

tersucht den Effekt von Spironolacton auf die Morbidität und Mortalität von über 3000 Patienten mit weiter fortgeschrittener Herzinsuffizienz als in Aldo-DHF. Danach lassen sich wahrscheinlich weitere Aussagen über den Stellenwert von Spironolacton in der Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz treffen.

Quellen

1. Edelmann F, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction. The Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA 2013;309:781-91.
2. Cleland JGF, Pellicori P. Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies. JAMA 2013;309:825-6.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern

Dabigatran in der klinischen Praxis

In einer populationsbezogenen Erhebung in Dänemark bei Patienten mit Vorhofflimmern waren beide Dosierungen von Dabigatran bezüglich Schlaganfall-Prävention genauso wirksam wie Warfarin. Es ergaben sich signifikant niedrigere Raten für die Sterblichkeit, intrakranielle Blutungen, Lungenembolien und Myokardinfarkte für Dabigatran verglichen mit Warfarin.

Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein besonders hohes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch eine orale Antikoagulation signifikant reduziert werden. Bisher erfolgte die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten weltweit mit Warfarin und in Deutschland mit Phenprocoumon (Marcumar®). In den letzten Jahren wurden mehrere neue Antikoagulan-

zien entwickelt, unter anderen Dabigatran (Pradaxa®). Dabigatran wurde in zwei Dosierungen in der RELY-Studie mit Warfarin verglichen und zeigte dort für die niedrige Dosis Nichtunterlegenheit und für die höhere Dosis Überlegenheit bezüglich des Endpunkts Schlaganfall und systemische Embolie [1]. Patienten in großen randomisierten Studien sind allerdings

nicht immer mit den Patienten vergleichbar, die in der klinischen Praxis mit neuen Medikamenten behandelt werden. Daher ist es außerordentlich wichtig, nach der Zulassung neuer Medikamente, Behandlungsdaten und unerwünschte Ereignisse entweder aus großen Registern oder populationsbezogenen Datenbanken zu erhalten. Die Publikation aus Dänemark bezieht sich dabei auf ein nationales dänisches Patientenregister.

In Dänemark gibt es drei Register, die gut validiert sind. Im nationalen Zivilregister sind die biologischen Daten von allen in Dänemark geborenen Menschen erfasst. Das nationale Patientenregister, das seit 1977 besteht, erfasst bei allen Menschen, die in Dänemark in ein Krankenhaus eingewiesen werden, die Entlassungsdiagnose und das Datum der Krankenhausaufnahme. Des Weiteren werden seit 1994

alle Verschreibungen für Medikamente in einem zentralen Register erfasst. Da jeder dänische Staatsbürger eine Identifikationsnummer hat, können die Daten zwischen den drei Registern abgeglichen und ausgewertet werden.

Studiendesign

Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten erfasst, die zwischen dem 1. August 2011 und dem 31. Dezember 2012 mit einer der beiden Dosierungen von Dabigatran oder mit Warfarin wegen Vorhofflimmern behandelt wurden. Erfasst wurden allerdings nur Patienten, die zum ersten Mal eine Verschreibung für ein Antikoagulans erhielten. Die primären Endpunkte der Studie waren Schlaganfall, systemische Embolien, intrakranielle Blutung. Sekundäre Endpunkte waren Tod, gastrointestinale Blutungen, traumatische intrakranielle Blutungen oder schwerwiegende Blutungen. Außerdem wurden erfasst: Myokardinfarkt, Lungenembolie und Krankenhausaufnahmen. Die Auswertung erfolgte mithilfe von Propensity-Scores. Hierbei wurden für jeden Patienten, der Dabigatran erhielt, zwei Patienten ausgewählt, die mit Warfarin behandelt wurden und die ein vergleichbares Risikoprofil aufwiesen. Die wichtigsten Faktoren, für die korrigiert wurde, waren Alter und Geschlecht.

Ergebnisse

Für die Analyse standen Daten von 8936 Patienten zur Verfügung, die mit Warfarin behandelt wurden, und 4978, die mit Dabigatran behandelt wurden. Der Endpunkt *Schlaganfall* war zwischen Warfarin und Dabigatran nicht unterschiedlich. Für die niedrige Dosis von Dabigatran ergab sich eine Risikoreduktion von 27%, für die hohe Dosis eine Risikoreduktion von 18%. Beide Werte waren statistisch nicht signifikant.

Intrakranielle Blutungen waren für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant gegenüber Warfarin erniedrigt, mit einer Risikoreduktion von 76% für die niedrige Dosis von Dabigatran und 92% für die höhere Dabigatran-Dosis (Tab. 1). Die *Mortalität* war für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant reduziert. Auch *Myokardinfarkte* waren signifikant seltener mit einer Risikoreduktion von 70% für die nied-

Tab. 1. Dabigatran versus Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern: Ergebnisse von dänischen Alltagspatienten [nach Larsen et al.]

Endpunkt	Adjustiertes Hazard-Ratio (95%-KI) im Vergleich mit Warfarin		p-Wert*
	Dabigatran 110 mg 2-mal tgl.	Dabigatran 150 mg 2-mal tgl.	
Schlaganfall	0,73 (0,53–1,00)	1,18 (0,85–1,64)	0,092
Intrakranielle Blutung	0,24 (0,08–0,56)	0,08 (0,01–0,40)	0,0006
Mortalität	0,79 (0,65–0,95)	0,57 (0,40–0,80)	0,0003
Myokardinfarkt	0,30 (0,18–0,49)	0,40 (0,21–0,70)	<0,0001
Gastrointestinale Blutung	0,60 (0,37–0,93)	1,12 (0,67–1,83)	0,075
Hospitalisierung	0,53 (0,49–0,57)	0,86 (0,79–0,93)	<0,0001
Schwerwiegende Blutung	0,82 (0,59–1,12)	0,77 (0,51–1,13)	0,21

KI: Konfidenzintervall; *p-Wert für die Prüfung auf einen Gesamtunterschied

rige Dosis und 60% für die hohe Dosis von Dabigatran. *Gastrointestinale Blutungen* waren unter der niedrigen Dosis von Dabigatran um 40% geringer als verglichen mit Warfarin, für die höhere Dosis bestand eine Risikoreduktion von 12%, die statistisch nicht signifikant war (Tab. 1). Krankenhausaufnahmen waren für beide Dosierungen von Dabigatran signifikant seltener als unter Warfarin. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren insgesamt numerisch unter Dabigatran geringer, der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen populationsbezogenen Studie sind sehr beruhigend, da sie in weiten Teilen die Ergebnisse der RELY-Studie widerspiegeln. Auf den ersten Blick ist überraschend, dass es keinen Unterschied zwischen Dabigatran und Warfarin bezüglich des Endpunkts Schlaganfall und systemische Embolie gibt. Noch erstaunlicher ist die Tatsache, dass sich hier eine statistisch grenzwertige Reduktion zugunsten der niedrigen Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin gegenüber der höheren Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin ergibt. Insgesamt waren aber wahrscheinlich die Patientenzahlen zu niedrig, um das Ergebnis der RELY-Studie für diesen Endpunkt zu reproduzieren. Ansonsten werden die wichtigen Ergebnisse der RELY-Studie reproduziert. Bemerkenswert ist die deutliche Reduktion von intrakraniellen Blutungen. Ein weiteres überraschendes Ergebnis ist die über 50%ige Reduktion von Myokardinfarkten. Hier hatte sich bei einer relativ geringen Zahl von Ereignissen in der RELY-Studie ein gegenteiliger Trend ergeben. Daraufhin

wurde eine Reihe von Metaanalysen durchgeführt, aus denen abgeleitet wurde, dass Dabigatran möglicherweise Myokardinfarkte bedingt [2]. Dies ist nach den Ergebnissen des dänischen Registers sehr unwahrscheinlich. Es muss hier berücksichtigt werden, dass die Patienten bezüglich ihres Risikos für arterielle vaskuläre Ereignisse gematcht waren, was in den Studien zur Prävention tiefer Beinvenenthrombosen mit Dabigatran nicht notwendigerweise der Fall war.

Die hier gewonnenen Daten passen auch gut zu den Ergebnissen eines großen Registers der amerikanischen Zulassungsbehörde, das ebenfalls zeigt, dass das Risiko von intrakraniellen Blutungen unter der Behandlung mit Dabigatran signifikant erniedrigt ist [3]. Im amerikanischen Register zeigte sich auch eine signifikante Reduktion von gastrointestinalen Blutungen unter der hohen Dosis von Dabigatran verglichen mit Warfarin.

Quelle

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in „real world“ patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013, DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.020.

Literatur

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
2. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381–91. Epub 2012/10/17.
3. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:1272–4. Epub 2013/03/15.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

COPD-Exazerbationen**Glucocorticoid über fünf Tage reicht aus**

Akute Exazerbationen der Lungenfunktion bergen hohe gesundheitliche Risiken für Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die Schweizer REDUCE-Studie (Reduction in the use of corticosteroids in exacerbated COPD) konnte zeigen, dass eine 5-tägige Glucocorticoid-Therapie der üblichen 14-tägigen Behandlungsdauer nicht unterlegen ist und die kumulative Glucocorticoid-Dosis dadurch deutlich gesenkt wird.

Fast die Hälfte aller COPD-Patienten erleidet mindestens einmal pro Jahr eine akute Exazerbation. Viele klinische Studien haben den Nutzen einer systemischen Glucocorticoid-Therapie in solchen Fällen bewiesen, doch die Empfehlungen zu Dosierung und Länge der Behandlung sind sehr unterschiedlich. Die meisten Studien empfehlen eine Therapie über 7 bis 14 Tage. Die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie COPD empfiehlt 20 bis 40 mg Prednisolonäquivalent für maximal 14 Tage. Wegen der Nebenwirkungen und weil einige Patienten mehrfach pro Jahr behandelt werden müssen, ist es wichtig, die Glucocorticoid-Dosis so gering wie möglich zu halten.

Studiendesign

Die REDUCE-Studie wurde als randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert und zwischen 2006 und 2011 an fünf Schweizer Lehrkrankenhäusern durchgeführt. Studienteilnehmer waren Raucher und Ex-Raucher (mindestens 20 Packungsjahre) mit einer COPD ohne Asthma-Anamnese, die mit einer akuten Exazerbation in die Krankenhausambulanz kamen. Alle Patienten erhielten am ersten Tag 40 mg Methylprednisolon (z.B. Urbason®) intravenös, anschließend täglich 40 mg Prednison (z.B. Decortin®) oral entweder für 5 oder für 14 Tage. Die Patienten der Kurzzeittherapie-Gruppe erhielten von Tag 6 bis Tag 14 ein Placebo. Zusätzlich bekamen alle Studienpatienten ein Breitspektrumantibiotikum über sieben Tage und eine inhalative Therapie mit Bronchodilatoren und Glucocorticoiden.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur nächsten Exazerbation innerhalb von 180 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtsterblichkeit, Änderungen der Lungenfunktion, kumulative

Glucocorticoid-Dosis und das klinische Wohlbefinden. Außerdem wurden Nebenwirkungen dokumentiert, wie Störungen des Blutzuckerspiegels, des Blutdrucks oder Infektionen.

Ergebnisse

Von 314 randomisierten Patienten wurden 289 ins Krankenhaus aufgenommen, 311 waren in der Intention-to-treat-Analyse, 296 in der Per-Protocol-Analyse. Beide Analysen bestätigten eine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapiedauer. Zu einer erneuten Exazerbation innerhalb von 180 Tagen kam es bei 56 Patienten (35,9%) der Kurzzeitgruppe und bei 57 Patienten (36,8%) in der konventionell behandelten Gruppe. Die mittlere Zeit bis zum Wiederauftreten einer Exazerbation war in der Kurzzeitgruppe mit 43,5 Tagen länger als in der konventionellen Gruppe (29 Tage), der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Sterblichkeit, Lungenfunktion und klinisches Wohlbefinden unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die mittlere kumulative Steroid-Dosis war in der Kurzzeitgruppe deutlich niedriger (379 mg versus 793 mg), dennoch traten Nebenwirkungen wie Infekte oder Störungen des Blutzuckers oder Blutdrucks in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war in der 5-Tage-Gruppe signifikant kürzer (8 Tage versus 9 Tage, $p=0,04$).

Kommentar

Die vorliegende Studie zeigt, dass die systemische Glucocorticoid-Therapie bei akuten Exazerbationen einer COPD ohne Beeinträchtigung des Therapieerfolgs auf fünf Tage verkürzt werden kann und die kumulative Steroid-Dosis damit sinkt. Die Rückfallrate war vergleichbar mit anderen Studien.

Ob die beobachtete Verkürzung des Krankenhausaufenthalts in der Kurzzeittherapie-Gruppe auf die geringere Glucocorticoid-Dosis zurückzuführen ist, lässt sich nicht sagen. Es könnte sich auch um einen Zufallsbefund handeln. Andererseits spielen für die frühere Entlassung möglicherweise Befunde eine Rolle, die in dieser Studie nicht erfasst wurden, wie beispielsweise weniger Flüssigkeitseinlagerungen oder Elektrolytverschiebungen, die wiederum ursächlich mit einer geringeren Glucocorticoid-Dosis zusammenhängen können.

Des Weiteren schienen in der Kurzzeitgruppe weniger Blutdruckentgleisungen aufzutreten. Die Auswirkungen auf Blutdruck und Blutglucosespiegel wurden jedoch nur während des Krankenhausaufenthalts dokumentiert. Da für die Nebenwirkungsrate von Glucocorticoiden die kumulative Dosis ausschlaggebend ist, wäre für eine statistische Bewertung eine längere Nachbeobachtungszeit notwendig.

Die Studie wurde zwar nur an Rauchern/Ex-Rauchern mit einer größtenteils höhergradigen COPD durchgeführt, die Autoren vermuten aber, dass sich die Ergebnisse auch auf Nichtraucher und auf Patienten mit leichter COPD übertragen lassen.

Trotz allem zeigt die Studie aber auch, welche hohen Komplikationsraten akute Exazerbationen bei COPD-Patienten nach sich ziehen, selbst wenn alle Therapieempfehlungen eingehalten werden. Das zeigt, wie dringend bessere Therapieansätze benötigt werden.

Fazit

Wird die systemische Glucocorticoid-Therapie bei akuter Exazerbation einer COPD von 14 auf 5 Tage verkürzt, werden Rückfälle dadurch nicht häufiger. Sterblichkeit, Lungenfunktion und klinisches Wohlbefinden bleiben gleich, die kumulative Glucocorticoid-Dosis sinkt deutlich.

Quellen

- Leuppi JD, et al. Short-term vs. conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2223–31.
Sin DD, et al. Steroids for treatment of COPD exacerbations: less is clearly more. JAMA 2013;309:2272–3.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische myeloische Leukämie

Bosutinib für vorbehandelte Patienten zugelassen

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Bosutinib (Bosulif®) ist von der EU-Kommission bedingt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) zugelassen worden, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt wurden und für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden. Damit kann eine medizinische Versorgungslücke bei den Patienten geschlossen werden, für die bislang verfügbare Substanzen nicht geeignet waren, so die Aussage bei einer von Pfizer Oncology veranstalteten Pressekonferenz Mitte Mai 2013 in München.

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Erkrankung, in Deutschland erkranken jährlich etwa 1200 Personen, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind. Die Prognose der Erkrankung hat sich durch den Einsatz zielgerichteter Wirkstoffe wie *Imatinib* (Glivec®), *Nilotinib* (Tasigna®) und *Dasatinib* (Sprycel®) in den letzten Jahren erheblich verbessert. So überleben heute etwa 84% der Patienten mindestens zehn Jahre. Das Therapieergebnis mit Imatinib ist aber bei rund 37% der Patienten noch nicht zufriedenstellend. Hierfür gibt es hauptsächlich zwei Gründe:

- Die Zellen werden in seltenen Fällen sekundär unabhängig vom Fusionsprotein BCR-ABL
- Es treten Resistenz-vermittelnde Mutationen in der Kinase-Domäne des BCR-ABL-Gens auf

Die neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib sind auch bei Vorliegen von Resisten-

zen wirksam, nur die *T315I-Mutation* ist derzeit nicht ausreichend therapierbar.

Dualer TKI-Hemmer

Bosutinib (Abb. 1) hemmt spezifisch das BCR-ABL-Fusionsprotein und die Tyrosinkinase Src, beeinflusst jedoch c-KIT und PDGF, deren Blockade möglicherweise mit dem Auftreten bestimmter unerwünschter Wirkungen verknüpft ist, nur minimal und nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Die *bedingte Zulassung* für Bosutinib basiert auf den Daten der Studie 200. Die einarmige, offene, zweiteilige Phase-I/II-Studie schloss mehr als 500 Patienten mit Ph+ CML ein, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt waren und sich in unterschiedlichen Phasen der CML (CP, AP oder BK) befanden.

Der erste Teil der Studie diente der *Dosisfindung*. Hier ergab sich, dass eine Tagesdosis von 500 mg Bosutinib den besten Effekt hatte. Im zweiten Teil der Studie wurden *Verträglichkeit und Sicherheit* der Bosutinib-Dosis von 500 mg/Tag bei Patienten in der CP, AP und BK untersucht die gegen Imatinib allein resistent waren oder es nicht vertrugen oder bei denen zusätzlich mindestens ein Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten

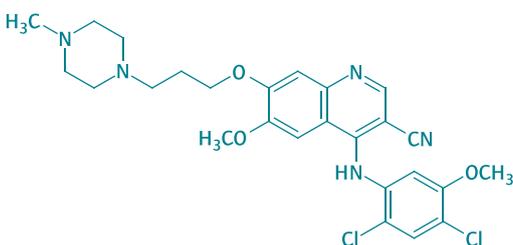


Abb. 1. Tyrosinkinase-Inhibitor Bosutinib (Bosulif®)

Generation (Dasatinib oder Nilotinib) versagt hatte oder nicht vertragen wurde [1].

Wirkung in der chronischen Phase

Bei einer Subgruppe von 118 Patienten in der chronischen Phase zeigte die Auswertung nach einem medianen Follow-up von 28,5 Monaten, dass 31% der Patienten ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) und 39% ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR = partielles plus komplettes Ansprechen) erreichten oder erhalten konnten (Abb. 2) [2]. Ein Übergang in die akzelerierte Phase fand nur bei 4% der Patienten statt, eine Transformation in die Blastenkrise wurde nicht beobachtet. 73% der Patienten erreichten zudem ein komplettes hämatologisches Ansprechen. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben lagen nach zwei Jahren bei 73% und 83%.

Wirkung bei TKI-Resistenz

Für die bedingte Zulassung wurden außerdem 52 Patienten aus der Studie 200 retrospektiv evaluiert, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt waren. Die verfügbaren Tyrosinkinase-Inhibitoren waren aufgrund von Komorbiditäten oder Unverträglichkeitsreaktionen oder wegen Resistenzen keine geeignete Behandlungsoption. Auch hier zeigte sich eine hohe Wirksamkeit [3].

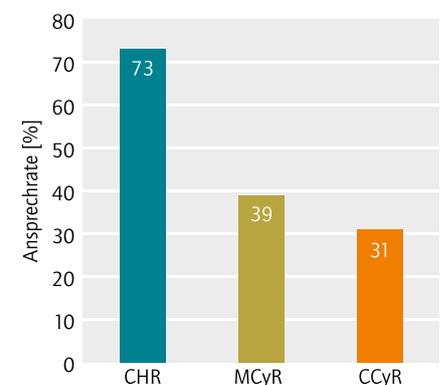


Abb. 2. Hämatologisches (CHR) und zytogenetisches (MCyR und CCyR) Ansprechen auf Bosutinib von Patienten mit CML in der chronischen Phase, die auf Imatinib und Dasatinib und/oder Nilotinib nicht angesprochen haben [nach 2]

Therapie bei Komorbiditäten

Komorbiditäten der Patienten können die Anwendung von einzelnen Substanzen einschränken. So sind bei der Therapie mit Nilotinib schwere Fälle von *peripherer arterieller Verschlusskrankheit* beobachtet worden, die zu Ulzerationen oder auch Amputationen führten. Der Kausalzusammenhang ist zwar noch nicht gesichert, aber in den aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) wird auf die seltene, aber ernste Nebenwirkung hingewiesen mit dem Vermerk, Patienten mit bekannter pAVK nicht mit Nilotinib zu behandeln [4]. Unter Therapie mit Dasatinib wurden einzelne Fälle von *pulmonaler Hypertonie* berichtet, die zum Teil tödlich

endeten. Hier wird in den NCCN-Leitlinien empfohlen, die Patienten vor Therapiebeginn auf kardiopulmonale Erkrankungen zu untersuchen [4]. In diesen Fällen könnte eine Therapie mit Bosutinib sinnvoll sein. Zu den häufigsten *Nebenwirkungen von Bosutinib* zählen kurzzeitige, initiale Durchfälle, die aber gut behandelbar waren. Pleurarergüsse sowie muskuloskeletale und kardiale Ereignisse wurden in seltenen Fällen beobachtet, ebenfalls selten waren Behandlungsabbrüche aufgrund von erhöhter Leberenzymaktivität.

Quellen

Prof. Dr. med. Tim Brümmendorf, Aachen, Priv.-Doz. Dr. med. Philipp le Coutre, Berlin, Pres-

sekonferenz „Neue Therapieoption schließt medizinische Versorgungslücke – Bosutinib (Bosulif®) bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)“, veranstaltet von Pfizer Oncology, München, 14. Mai 2013.

1. Cortes JE, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567–76.
2. Khoury HJ, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403–12.
3. Fachinformation: Bosulif 100/500 mg Filmtabletten. Stand: 2013.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 4.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Denosumab

Weniger Knochenkomplikationen – bessere Lebensqualität

Eine osteoprotektive Therapie mit dem RANKL-Antikörper Denosumab (XGEVA®) kann die Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren, die Knochenmetastasen entwickeln, bessern oder bewahren, indem Schmerzen und Komplikationen verhindert oder verringert werden, so das Fazit eines Pressegesprächs der Firma Amgen am 3. Mai 2013 in München.

Knochenmetastasen sind bei Patienten mit soliden Tumoren häufig. Sie führen zu sogenannten *skelettalen Komplikationen* (SRE) wie pathologischen Frakturen, vertebrealen Kompressionen und Notwendigkeit von Operationen oder Bestrahlungen. Pathologische Frakturen sind zudem mit einer *verkürzten Überlebenszeit* verbunden. So erhöht sich das Sterberisiko bei Mammakarzinom-Patientinnen mit pathologischen Frakturen um etwa 50%.

Das Therapieziel bei Patienten mit Knochenmetastasen ist aber nicht primär eine Verlängerung der Überlebenszeit, sondern eine Reduktion der Morbidität mit einer *Verlängerung der symptomfreien Zeit*. Zur osteoprotektiven Behandlung eignen sich Bisphosphonate und Denosumab.

Der vollhumane monoklonale Antikörper Denosumab ist zur Prävention skelettaler Ereignisse bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen solider Tumoren in einer Dosierung von 120 mg

subkutan alle vier Wochen zugelassen. In drei großen randomisierten, kontrollierten Studien konnte die Überlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure in der Vermeidung skelettaler Komplikationen von Knochenmetastasen bei Patienten mit Mammakarzinom [1], Prostatakarzinom [2] sowie anderen soliden Tumoren und multiplem Myelom [3] belegt werden.

Eine integrierte Analyse dieser drei vom Design her ähnlich aufgebauten Studien mit über 5700 Patienten ergab, dass Denosumab die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis signifikant um 8,2 Monate verlängerte, nämlich von 19,4 Monaten unter Zoledronsäure auf 27,6 Monate (Hazard-Ratio 0,83, 95%-Konfidenzintervall 0,76–0,90, $p < 0,001$). Dieser Effekt war unabhängig vom Typ der Komplikation und unabhängig vom Tumortyp [4]. Ein wichtiger praktischer Aspekt bei der Therapie mit Denosumab ist, dass

der Antikörper *subkutan* injiziert wird und damit für die Applikation viel weniger Zeit als für eine Infusion benötigt wird. Allerdings sind organisatorische Änderungen insofern nötig, als zur subkutanen Applikation ein sichtgeschützter Platz erforderlich ist. Wichtig ist zudem, dass die Patienten bei Denosumab-Therapie gleichzeitig mindestens 400 I. E. Vitamin D und 500 mg Calcium erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie zu reduzieren.

Quellen

Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim, Priv.-Doz. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Amgen MediaDialog „Kann Denosumab bei Patienten mit Knochenmetastasen die symptomfreie Zeit verlängern?“ München, 3. Mai 2013.

1. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132–39.
2. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–22.
3. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32.
4. Lipton A, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082–92.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Hepatozelluläres Karzinom

Die Therapieplanung erfolgt stadiengerecht

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine der führenden Todesursachen bei Patienten mit Leberzirrhose. Die Therapie sollte heute stadiengerecht in einem interdisziplinären Team festgelegt werden. Fortschritte in der molekularen Klassifikation des Tumors führen dazu, dass zukünftig die Aktivierung bestimmter Signalwege einen wichtigen therapeutischen Ansatz darstellen dürfte. Das aktuelle therapeutische Vorgehen wurde im Rahmen eines von der Falk Foundation e. V. veranstalteten Satellitensymposiums diskutiert, das im Rahmen des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) stattfand.

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) eine der führenden Todesursachen. Die Patienten erfordern deshalb ein regelmäßiges Tumor-Screening in 6-monatigen Abständen mittels Bestimmung des Alpha-Fetoproteins und einer Oberbauchsonographie.

BCLC-Stadieneinteilung

Die Therapie des HCC sollte heute in einem interdisziplinären Team stadiengerecht geplant und durchgeführt werden (Abb. 1). Dabei werden die Stadien unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung, der Leberfunktion und des Allgemeinzustands des

Patienten gemäß der Kriterien der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) festgelegt. Danach werden ein sehr frühes, frühes, mittleres und ein Endstadium unterschieden [1].

Therapie in den frühen Stadien

In den frühen Stadien BCLC 0 und A ist eine kurative Therapie durch *Resektion* bei guter Leberfunktion oder durch *Radiofrequenzablation* bei mehreren oder einem größeren Tumor möglich. Im Stadium A beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 50 bis 70%. Es kommt allerdings auch bei 50 bis 70% der Patienten innerhalb von fünf Jahren zu einem Rezidiv. In Einzelfällen, bei Pa-

tienten mit einer geringen Tumorlast, kommt auch eine *Lebertransplantation* in Betracht.

Therapie im mittleren Stadium

Im BCLC-B-Stadium ist die *transarterielle Chemoembolisation* (TACE) als palliative lokale Therapie etabliert. In Einzelfällen kann eine interne *selektive Radiotherapie* eine Alternative darstellen.

Da bei der Chemoembolisation vermehrt Wachstumsfaktoren ausgeschüttet werden, empfiehlt sich eine zusätzliche systemische angiostatische Therapie, beispielsweise mit Sorafenib (Nexavar®).

Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Beim fortgeschrittenen HCC im BCLC-C-Stadium ist eine kurative oder auch lokale Therapie nicht mehr möglich. Auch eine systemische Chemotherapie ist angesichts der Resistenz des Tumors nicht Erfolg versprechend, zumal bei eingeschränkter Leberfunktion die zytotoxischen Substanzen schlecht vertragen werden. Die bisher bei diesen Patienten durchgeführten Chemotherapien mit Doxorubicin, Cisplatin und Fluorouracil konnten in Studien keine überzeugende Wirksamkeit zei-

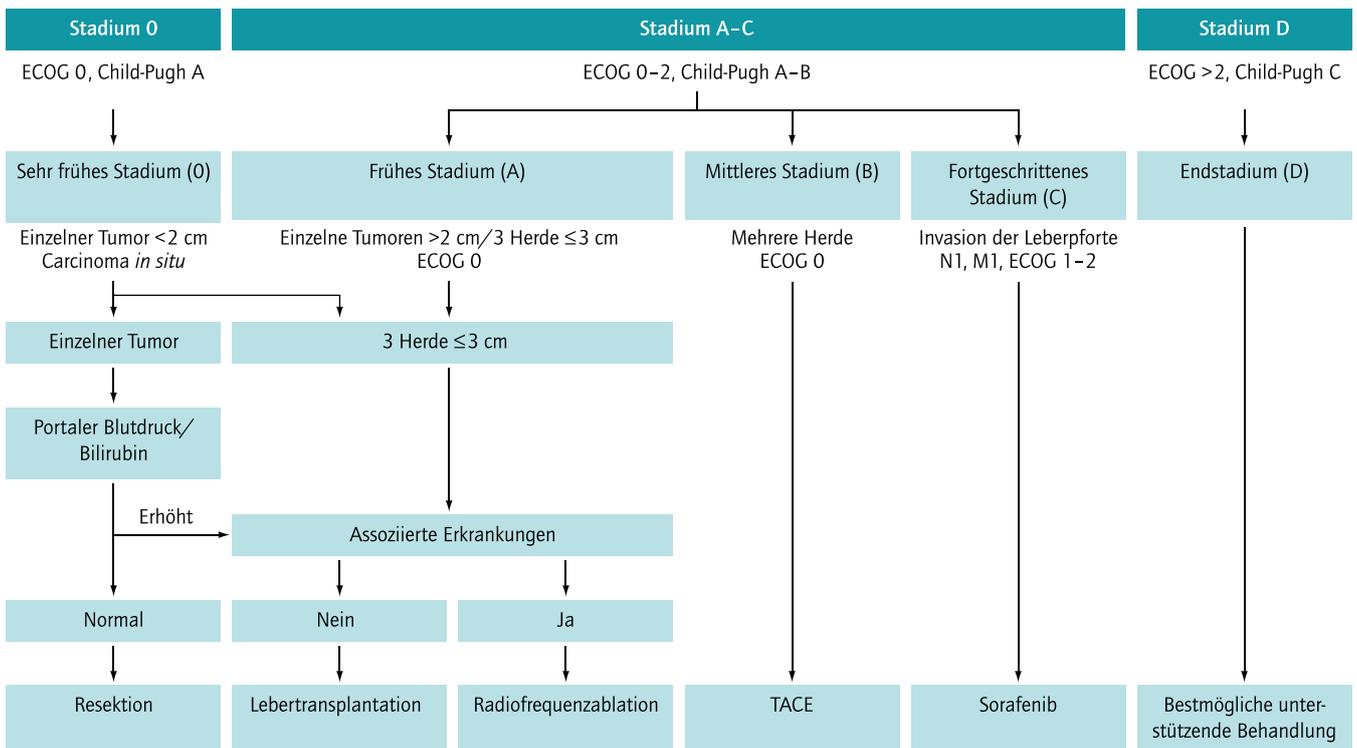


Abb. 1. Einteilung des hepatozellulären Karzinoms nach Stadien und daraus folgende Therapieempfehlungen. Modifiziert nach [1]. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (0 = arbeitsunfähig; 4 = 100% bettlägerig); TACE: transarterielle Chemoembolisation

gen. Auch die Gabe von Tamoxifen und Somatostatin ist nicht sinnvoll.

Seit einigen Jahren ist der *antiproliferativ* und *angiostatisch* wirkende Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib für die palliative systemische Therapie zugelassen, und zwar für Patienten mit einer Leberfunktion Child-Pugh-Stadium A oder B. Diese Substanz blockiert bestimmte Kinasen sowie VEGF (Vascular-endothelial-growth-factor-) und PDGF (Platelet-derived-growth-factor-) aktivierte Signalwege. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (SHARP-Studie: Sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomized protocol), in die 602 Patienten aufgenommen wurden, konnte das mediane Überleben von 7,9 Monaten in der Placebo-Gruppe auf 10,7 Monate in der Sorafenib-Gruppe signifikant verlängert werden (Hazard-Ratio 0,69; 95%-Konfidenzintervall 0,55–0,87; $p < 0,001$) [2].

Doch die Therapie geht mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher: Diarrhö, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Hand-Fuß-Syndrom sowie anderen Hauttoxizitäten. Daher empfiehlt sich beispielsweise eine supportive Therapie mit Loperamid.

Auch sollten Kontraindikationen wie koronare Herzkrankheit (KHK), fortge-

schränkte Herzinsuffizienz, behandlungsbedürftige Ösophagusvarizen und eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C) beachtet werden. Bereits bei Child-Pugh B wird Sorafenib – trotz Zulassung – meist nicht mehr eingesetzt.

Andere Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib, Brivanib und Linifanib zeigten in entsprechenden Studien keine bessere Wirksamkeit, und auch die Kombination von Sorafenib mit Erlotinib ist der Monotherapie nicht überlegen. Als Zweitlinien-Therapie werden zurzeit im Rahmen klinischer Studien mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und die Hemmung anderer intrazellulärer Strukturen und immunmodulatorische Antikörper wie Tremelimumab untersucht.

Therapie im Endstadium

Im Endstadium BCLC D ist eine systemische Tumorthherapie nicht mehr sinnvoll. Hier empfiehlt sich eine symptomatische Therapie im Sinne einer „bestmöglichen unterstützenden Behandlung“.

Fazit

Die Therapie des HCC sollte stadiengerecht erfolgen. Im Stadium BCLC 0 und A kommen ku-

orative Therapiestrategien wie die Leberresektion, die Lebertransplantation oder die Radiofrequenzablation zum Einsatz. Im Stadium BCLC B empfiehlt sich eine transarterielle Chemoembolisation als palliative lokale Therapie eventuell in Kombination mit dem antiproliferativ und angiostatisch wirkende Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib. Im fortgeschrittenen Stadium BCLC C stellt Sorafenib eine Therapieoption dar, die das mediane Überleben signifikant verlängert.

Quelle

Prof. Nisar P. Malek, Tübingen; 19. Symposium Aktuelle Hepatologie 2013 „Brennende Fragen und ihre Antworten“, Freiburg, 6. April 2013, veranstaltet von Falk Foundation e. V.

Literatur

- 1 EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–43.
- 2 Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Wachstumsfaktoren in der Onkologie

Leitlinien werden nicht eingehalten

Internationale evidenzbasierte Leitlinien empfehlen die primäre G-CSF-Gabe zur Prophylaxe der febrilen Neutropenie bei Patienten mit hohem oder intermediärem Risiko. Allerdings werden die Leitlinien in Deutschland nicht ausreichend beachtet und befolgt, so das Ergebnis einer retrospektiven Datenanalyse von onkologischen Patienten, die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurde.

Die primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF wird in Evidenz-basierten Leitlinien empfohlen, wenn das Risiko einer febrilen Neutropenie hoch ($\geq 20\%$) oder intermediär erhöht ($\geq 10\%$ – 20%) ist. Bislang war aber nicht bekannt, ob und wie die Prophylaxe unter Alltagsbedingungen in klinischen und onkologischen Praxen eingesetzt wird. Daher wurde retrospektiv anhand der Daten von 87 Krankenhäusern und 59 onkolo-

gischen Praxen in Deutschland untersucht, aufgrund welcher Faktoren Leitlinien in den Therapiealltag implementiert und wie gut sie eingehalten wurden.

Schlechte Prophylaxe bei Lungenkrebspatienten

In die von Amgen unterstützte Analyse wurden Daten von 1928 Patienten eingeschlossen, die zwischen Mai 2011 und April 2012 drei bis neun Zyklen

einer Chemotherapie erhielten und ein Risiko für eine febrile Neutropenie $\geq 10\%$ aufwiesen. 286 Patienten mit Lymphom, 666 Patienten mit Lungenkrebs und 976 Patienten mit Brustkrebs waren von 195 Ärzten behandelt worden.

Am wenigsten wurden die Leitlinien bei den Patienten mit Lungenkarzinom eingehalten, nur 13,9% der Patienten mit hohem Risiko für eine febrile Neutropenie erhielten eine leitliniengerechte Prophylaxe, während es bei den Patienten mit intermediärem Risiko 28,9% waren.

Von den Lymphom-Patienten mit hohem Risiko erhielten 84,2% und von den Patientinnen mit Mammakarzinom und hohem Risiko 76,3% eine leitliniengerechte Prophylaxe (Tab. 1).

Etwa 20% der Ärzte, die Patienten mit Lungenkrebs behandeln, gaben an, prinzipiell keine Wachstumsfaktoren zu verwenden.

Tab. 1. Adhärenz an Leitlinien zur primären Prophylaxe einer febrilen Neutropenie [nach Link]

Indikation (Zahl der Chemotherapie-Zyklen)	Leitlinien eingehalten	Leitlinien nicht eingehalten
Hohes Risiko für febrile Neutropenie		
Lungenkrebs (n=875)	13,9%	86,1%
Lymphom (n=774)	84,2%	15,8%
Brustkrebs (n=1 843)	76,3%	23,7%
Mittleres Risiko für febrile Neutropenie		
Lungenkrebs (n=1 670)	28,9%	71,1%
Lymphom (n=517)	69,2%	30,8%
Brustkrebs (n=3 323)	68,7%	31,3%

Weniger Erfahrung – stärkere Beachtung von Leitlinien

Ein weiteres Ergebnis der Analyse war, dass die Prophylaxe umso weniger leitliniengerecht eingesetzt wurde, je

spezialisierter die behandelnden Ärzte waren. Bei Ärzten mit Erfahrung bis zu zehn Jahren war die Adhärenz an die Leitlinienempfehlungen höher als bei Ärzten mit längerer Erfahrung.

Chronische Hepatitis C

Tripeltherapie mit Faldaprevir bringt hohe Heilungsrate bei therapienaiven Patienten

Auf eine 12- bzw. 24-wöchige Therapie mit dem HCV-Proteasehemmer Faldaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (pegIFN/RBV), gefolgt von 12 oder 24 Wochen pegIFN/RBV sprachen bis zu 80% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 virologisch anhaltend an. Bei ihnen konnte auch 12 Wochen nach Ende der Therapie keine Viruslast mehr nachgewiesen werden (Sustained virological response, SVR 12). Die SVR 12 wird mittlerweile als Heilung angesehen. Die aktuellen Daten zu Faldaprevir und dessen weiteres Entwicklungsprogramm wurden im Rahmen einer Pressekonferenz des Unternehmens Boehringer Ingelheim beim europäischen Leberkongress (EASL) diskutiert.

Der HCV-Proteasehemmer Faldaprevir ist ein sogenannter Proteasehemmer der „zweiten Generation“ oder der „zweiten Welle“. Er wird einmal am Tag eingenommen, ohne dass Nahrungsvorschriften beachtet werden müssen. In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie STARVerso 1 wurde Faldaprevir als Interferon-basierte Tripeltherapie in drei Armen bei therapienaiven Patienten untersucht. In Kombination mit pegyliertem Interferon alfa-2a (Roferon®) plus Ribavirin (z. B. Copegus®; pegIFN/RBV) erhielten die Patienten einmal täglich

- 120 mg Faldaprevir (n=261) oder
- 240 mg Faldaprevir (n=262) oder
- Placebo (n=133).

In der Placebo-Gruppe wurde die pegIFN/RBV-Therapie für 48 Wochen durchgeführt. Das Therapieschema in den Faldaprevir-Gruppen (Tripeltherapie) hing davon ab, ob Patienten früh auf die Therapie ansprachen (early treatment success; ETS), das heißt, zu Woche 4 und Woche 8 eine nicht mehr nachweisbare Viruslast hatten.

- Patienten der 120-mg-Gruppe mit ETS wurden nach 12 Wochen auf Placebo plus pegIFN/RBV für weitere 12 Wochen umgestellt; nach 24 Wochen begann die medikationsfreie Nachbeobachtung.
- Bei Patienten der 120-mg-Gruppe ohne ETS wurde die Tripeltherapie für 12 Wochen fortgesetzt; dann erhielten die Patienten für weite-

Fazit

Akzeptanz und Einhaltung von Leitlinien zum Einsatz von G-CSF sind nicht ausreichend. Ärzte unterschätzen das Risiko vor allem bei Patienten mit intermediärem Risiko und überschätzen ihre Adhärenz an die Leitlinien.

Quelle

Link H, et al. How oncologists adhere to evidence-based G-CSF-guidelines to prevent febrile neutropenia: A sample survey in hospitals and practices in Germany. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl: abstr 6591)

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

re 24 Wochen nur pegIFN/RBV. Die Nachbeobachtung begann (wie in der Placebo-Gruppe) nach 48 Wochen.

- Patienten der 240-mg-Gruppe wurden nach 12 Wochen auf Placebo plus pegIFN/RBV für weitere 12 Wochen umgestellt. Anschließend wurde bei Patienten mit ETS die Medikation beendet, Patienten ohne ETS erhielten für weitere 24 Wochen pegIFN/RBV.

Studienergebnis

In den beiden Faldaprevir-Armen erreichten 80% (240 mg) bzw. 79% (120 mg) der Patienten eine SVR 12, im Placebo/pegIFN/RBV-Arm waren es 52% (Tab. 1).

Die meisten Patienten sprachen unter der Tripeltherapie mit einer ETS an (89% bzw. 87%) und konnten die Therapie nach 24 Wochen beenden. Von ihnen erreichten 89% bzw. 86% eine SVR 12. Die Faldaprevir-Tripeltherapie war beim HCV-Genotyp 1a und 1b wirksam: Mit dem Genotyp 1a lag die SVR-12-Rate bei 83% bzw. 84% (Placebo 60%) und beim Genotyp 1a bei 76% bzw. 69% (Placebo 36%).

Die Tripeltherapie wurde gut vertragen. So brachen vergleichbar viele Patienten die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (jeweils 4% im 120-mg- und Placebo-Arm und 5% im 240-mg-Arm). Unter Faldaprevir traten reversible Bilirubin-Erhöhungen (> 2,6-fach oberer Normwert) auf

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Primärer Endpunkt SVR12 (Intent-to-treat-Analyse)

Gruppe	SVR-12-Rate [% (n/N)]	Vergleich mit Placebo	
		Δ [Prozentpunkte (95%-KI)]	p-Wert
Placebo	52 % (69/132)	-	-
Faldaprevir 120 mg	79 % (204/259)	26,7 (17,1–36,3)	p<0,0001
Faldaprevir 240 mg	80 % (210/261)	28,6 (19,0–38,2)	p<0,0001

KI: Konfidenzintervall

(240 mg: 53%; 120 mg: 12%; Placebo: 1%). Auch ein Rash entwickelte sich häufiger unter dem Proteasehemmer (33%, 32% und 22%). Die Rate an Anämien war in allen drei Armen vergleichbar (22%, 25% und 29%).

Weitere Entwicklung

Zurzeit laufen unter anderem Studien mit der Faldaprevir-Tripeltherapie

bei speziellen und schwer zu behandelnden Patientengruppen wie HCV-Patienten mit Zirrhose (SILEN-C3) und HIV/HCV-koinfizierten Patienten (STARTverso 4). Die Interferon-freie Kombination aus Faldaprevir mit dem nichtnukleosidalen NS5B-Polymeraseinhibitor BI207127 mit und ohne Ribavirin erzielte bei therapie-naiven HCV-Patienten in der Phase-II-Studie

SOUND-C2 SVR-Raten bis zu 80%. Derzeit laufen Studien, in denen diese Interferon-freie Therapie bei Patienten mit Kontraindikation gegen Interferon (HCverso2) und bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose Child B (HCverso 3) eingesetzt wird.

Quelle

Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Hamburg; Prof. Dr. Graham Foster, London/UK; Prof. Dr. Wulf Böcher, Ingelheim; Pressekonferenz „Hepatitis Academy: the future is personal in hepatitis C management“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of the Liver (EASL), Amsterdam/Niederlande, 26. April 2013.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der BPH

Alphablocker plus 5-Alpha-Reductasehemmer verbessert Symptomatik rasch und anhaltend

Kombinationstherapien stellen bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) eine Option dar, um im Vergleich zur Monotherapie eine stärkere Reduktion der Symptome zu erzielen. Daten, die diese Aussage unterstützen, wurden auf einem Symposium vorgestellt, das GlaxoSmithKline anlässlich des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin veranstaltete.

Die Beschwerden bei Prostatahyperplasie bestehen in Blasenspeicher- oder Blasenentleerungssymptomen sowie Symptomen nach der Miktion mit Restharngefühl und Nachträufeln, die als LUTS (Lower urinary tract symptoms) zusammengefasst werden. Diese Beschwerden können durch zahlreiche Grunderkrankungen bedingt sein: Neben Prostatahyperplasie ist auch an distale Harnleitersteine, Harnwegsinfekte, überaktive Blase, Blasen-tumor oder Harnröhrenstriktur zu denken.

Diagnostik

Die basale Diagnostik besteht in einer sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung inklusive des Genitals. Dazu kommen Urinanalyse, Serumuntersuchung mit Elektrolyten, Creatinin und PSA (Prostata-spezifisches Antigen), Sonographie der Nieren, der Prostata und Blase mit Restharnbestimmung sowie endosko-

pische und urodynamische Untersuchungen.

Der Schweregrad der Symptomatik kann mit Fragebögen wie IPSS (International prostate symptom score) bestimmt werden. Ab einem Score von 8 gelten die Beschwerden als moderat. Unter den konservativen Therapiemöglichkeiten ist laut Empfehlung der EAU (European Association of Urology) [1] bei Patienten mit milder Symptomatik zunächst „watchful waiting“ eine Option. Einfache Maßnahmen wie Veränderung der Lebensgewohnheiten mit Reduktion der Flüssigkeitszufuhr nach 18 Uhr, Vermeiden von Tee, Kaffee oder Alkohol als harntreibende Getränke, Doppelmiktion oder Umstellung von Medikamenten mit Nebenwirkungen auf die Harnwege können bei diesen Patienten erfolgreich sein.

Monotherapie

Für die medikamentöse Therapie stehen Alphablocker, 5-Alpha-Reducta-

sehemmer (5-ARH) und Muscarin-Rezeptorantagonisten beziehungsweise deren Kombination zur Verfügung.

Alphablocker

Eine Monotherapie mit Alphablockern empfiehlt die EAU bei Patienten mit moderaten bis schweren LUTS. Jüngere Vertreter dieser Medikamente, die die glatte Muskulatur der prostatistischen Harnröhre und des distalen Blasenbodens relaxieren, sind Tamsulosin (z.B. Alna®) oder Silodosin (z.B. Urorec®), die uroselektiv wirken und wenig vasoaktive Nebenwirkungen haben.

Die Therapie verbessert den IPSS um bis zu 50% und steigert die Harnstrahlrate (Q_{max}) um bis zu 40%. Der Effekt tritt schon nach kurzer Zeit ein und kann länger als vier Jahre bestehen. Die Therapie beeinflusst jedoch nicht das Prostata-volumen, sodass einer Progression der Hyperplasie nicht vorgebeugt wird.

An Nebenwirkungen sind vor allem orthostatische Hypotension und relative Anejakulation zu nennen.

5-Alpha-Reductasehemmer (5-ARH)

5-ARH wie Dutasterid (z.B. Avodart®) oder Finasterid (z.B. Proscar®) empfiehlt die EAU für Patienten mit moderaten bis schweren LUTS sowie einer BPH (benignen Prostatahyperplasie) mit Prostata-volumen über 40 ml. Beide Substanzen hemmen die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT), die über die 5-Alpha-Reductase

vermittelt wird. Q_{\max} verbessert sich leicht, der IPSS um bis zu 30%. 5-ARH vermindern das Prostatavolumen um 18 bis 28%. Je größer das initiale Volumen, desto höher der Effekt – der jedoch erst nach etwa sechs Monaten eintritt. Gleichzeitig kommt es zu einer PSA-Reduktion um 50%. Die Behandlung kann einem Progress der Erkrankung vorbeugen und vermindert das Risiko akuter Harnverhalte und die Notwendigkeit einer operativen Therapie.

Muscarin-Rezeptorantagonisten

Diese Arzneistoffe wirken aufgrund ihrer anticholinergen Eigenschaften hauptsächlich auf den Detrusor.

Kombinationstherapie für Risikopatienten

Die Kombination von Alphablockern mit 5-ARH empfiehlt die EAU für Patienten mit moderater bis schwerer Symptomatik, die über ein gesteigertes Progressionsrisiko mit hohem Prostatavolumen, PSA und Alter verfügen. Als Fixkombination steht Duodart® (0,5 mg Dutasterid/0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid) zur Verfügung. Die Wirkungsmechanismen ergänzen sich, sorgen für eine gute Reduktion der Symptome (Abb. 1) und beugen langfristig einem Progress der BPH als Ursache der Beschwerden vor.

In der CombAT-Studie [2], als Grundlage der Zulassung, wurde das Kombinationspräparat mit den einzel-

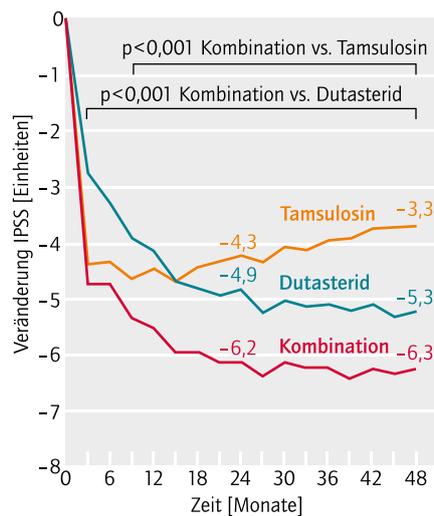


Abb. 1. CombAT-Studie: Fixkombination aus 0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid ist den Monotherapien in der Symptomreduktion signifikant überlegen

nen Wirkstoffen bei einer Dauertherapie verglichen:

- Q_{\max} wurde signifikant stärker verbessert als unter den Monotherapien (Kombination: +2,4 ml/s, Dutasterid +2,0 ml/s [$p=0,05$], Tamsulosin +0,7 ml/s [$p<0,001$]).
- Die Reduktion des Prostatavolumens war der Reduktion durch Dutasterid nicht überlegen (Kombination: -27,3%, Dutasterid -28,0% [$p=0,42$], Tamsulosin +4,6% [$p<0,001$]).

In einer weiteren Studie wurde die Monotherapie mit Doxazosin (z. B. Cardular®) mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Finasterid und Doxazosin verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Risiko für akute

Harnverhalte (Alphablocker: 13,6% vs. Kombination: 2,8%; $p<0,001$) als auch das Risiko für eine BPH-bedingte Operation (8,4% vs. 3,2%; $p=0,008$) durch eine Kombinationstherapie signifikant gesenkt werden kann [3].

Die Kombinationstherapie sollte über mindestens sechs Monate erfolgen. Bei moderaten Beschwerden ist dann eine Pause des Alphablockers möglich.

Auch die Kombination aus Alphablocker und Antimuskarinika ist effektiv und prinzipiell möglich – aber off Label.

Quelle

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter, Essen; Prof. Dr. med. Aristoteles Anastasiadis, Rostock; Symposium „Leitliniengerechte Therapie altersbedingter Erkrankungen: Osteoporose der postmenopausalen Frau und benigne Prostatohyperplasie des Mannes“, veranstaltet von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG im Rahmen des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Wiesbaden, 7. April 2013.

Literatur

1. Oelke M, et al. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS) incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2012.
2. Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol 2010;57:123–31.
3. Shin TJ, et al. α -blocker monotherapy and α -blocker plus 5-alpha-reductase inhibitor combination treatment in benign prostatic hyperplasia; 10 years' long-term results. Korean J Urol 2012;53:248–52.

Michael Koczorek,
Bremen

Antihypertensive Therapie

Olmesartan verspricht Gefäß- und Organprotektion

Das vorrangige Ziel einer antihypertensiven Therapie ist eine über die numerische Blutdrucksenkung hinausgehende Gefäß- bzw. Organprotektion. Im Rahmen der OLIVUS-Studie konnte der günstige Einfluss von Olmesartan auf das koronare Plaquevolumen nachgewiesen werden, was im Hinblick auf die Verhinderung vaskulärer Ereignisse relevant ist. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines Satellitensymposiums diskutiert, das von Daiichi-Sankyo anlässlich des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) veranstaltet wurde.

Der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) kommt bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie

eine zentrale Bedeutung zu. Die RAS-Blockade durch Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer)

oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker ist heute ein fester Bestandteil der Basistherapie bei der arteriellen Hypertonie. Im Unterschied zu Betarezeptorenblockern oder Diuretika kann mit diesem Therapieansatz eine direkte günstige Beeinflussung der hypertoniiebedingten Endorganschäden erreicht werden.

Für Olmesartan (z. B. Olmetec®) konnten im Rahmen von experimentellen und klinischen Studien ein antiinflammatorischer Effekt, eine Erhöhung der Anzahl endothelialer Progenitorzellen, eine Normalisierung des Wand-Lumen-Verhältnisses in kleinen Widerstandgefäßen [1] sowie eine Verringerung der Neumanifestation des Typ-2-Diabetes dokumentiert werden.

OLIVUS-Studie

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose und somit eine wesentliche Ursache für Herzinfarkt und Schlaganfall. Kardiovaskuläre Ereignisse sind Folge einer vaskulären Plaqueruptur. Somit erscheinen Untersuchungen dahingehend, inwieweit Angiotensin-II-Rezeptorblocker das Plaquevolumen beeinflussen können, von klinischer Relevanz.

Studiendesign und -ziel

Im Rahmen der OLIVUS-Studie (Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound trial) wurde bei 247 Patienten mit arterieller Hypertonie und stabiler Angina Pectoris, die für eine perkutane Koronarintervention vorgesehen waren, der Einfluss von Olmesartan auf das koronare Plaquevolumen mithilfe des intravaskulären Ultraschalls bestimmt und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keinen Angiotensin-II-Rezeptorblocker erhielt.

Studienergebnisse

Nach 14-monatiger Behandlung fand sich in der mit Olmesartan behandelten Patientengruppe eine niedrigere Progressionsrate von koronaren Atheromen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Volumen: $-2,6 \text{ mm}^3$ vs. $+7,1 \text{ mm}^3$; $p=0,011$). Zu schweren kardiovaskulären Ereignissen kam es im Verlauf der 14-monatigen Beobachtungsdauer insgesamt nur sehr selten, sodass auch keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen dokumentiert werden konnten. Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall betrug 2,5% in der Kontrollgruppe und 1,6% in der Olmesartan-Gruppe [2].

Nachbeobachtung

Die OLIVUS-Ex-Studie umfasste eine an die OLIVUS-Studie anschließende vierjährige Nachbeobachtungsphase, um den Langzeiteffekt der veränderten Atheromvolumina im Hinblick auf das Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse zu erfassen. Der kombinierte Endpunkt (kardio- und zerebrovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Angina Pectoris und Herz- oder Niereninsuffizienz) trat in der Olmesartan-Gruppe bei 8,0% der Patienten, in der Kontrollgruppe dagegen bei 17,4% der Patienten auf. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 54% ($p=0,04$) [3].

Nach den Ergebnissen der OLIVUS- und OLIVUS-Ex-Studie kann das Plaquevolumen mit Olmesartan günstig beeinflusst werden, was nicht nur eine morphologische Veränderung des Gefäßstatus darstellt, sondern auch von klinischer Relevanz ist.

Fazit

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose und somit für Herzinfarkt und Schlaganfall. In der OLIVUS- und OLIVUS-Ex-Studie konnte gezeigt werden, dass der

Angiotensin-II-Rezeptorblocker Olmesartan das mittels intravaskulären Ultraschalls volumetrisch bestimmte Plaquevolumen bei KHK-Patienten günstig im Sinne einer Stabilisierung beeinflusst und dadurch das Auftreten schwerer kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse verhindern kann. Ungeklärt bleibt, ob es sich dabei um einen substanzspezifischen Effekt handelt oder auch andere Angiotensin-II-Rezeptorblocker diesen therapeutischen Vorteil für sich beanspruchen können.

Quelle

Prof. Heinrich Lambert, Wiesbaden; Satellitensymposium „Kardiovaskuläres Kontinuum – Moderne Therapiekonzepte zwischen Leitlinien und Erstattung“, veranstaltet von Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH im Rahmen des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Wiesbaden, 7. April 2013.

Literatur

1. Stumpe KO, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Thromb Haemostasis* 2007;1:97–106.
2. Hirohata A, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:976–82.
3. Hirohata A, et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis* 2012;220:134–8.

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 dort zusammengefassten Datenbanken

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Dextromethorphanhydrobromid/Chinidinsulfat** (Nuedexta, Jenson Pharmaceutical Services) bei Pseudobulbärraffekt (siehe Notizen Nr. 6/2103)

Zulassungsempfehlung für Lipegfilgrastim (Lonquex, Teva Pharma): Der Koloniestimulierende Faktor soll angewendet werden zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit von febrilen Neutropenien im Zusammenhang mit zytotoxischen Chemotherapien.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungsempfehlung für Lomitapid (Lomjuxta, Aegerion): Lomitapid soll zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und anderen lipidsenkenden Therapien bei erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterolemie eingesetzt werden. Lomitapid hemmt selektiv das mikrosomale Transfer-Protein (MTP), das für die Bindung und den Transport von Lipiden zwischen den Membranen zuständig ist.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungsempfehlung für Pomalidomid (Pomalidomid, Celgene): Der Immunmodulator soll in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom zugelassen werden, die zuvor mit mindestens zwei verschiedenen Therapieregimen behandelt wurden, einschließlich Lenalidomid oder Bortezomib, und bei denen die Erkrankung bei der letzten Therapie progredient war.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungsempfehlung für Pockenimpfstoff (Imvanex, Bavarian Nordic A/S): Der Lebendimpfstoff enthält modifiziertes Vaccinia-Ankara-Virus und soll zur aktiven Immunisierung gegen Pocken bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungserweiterung für Imatinib (Glivec, Novartis) empfohlen: Zukünftig kann der Proteinkinase-Hemmer auch bei pädiatrischen Patienten mit neu

diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet werden. Bisher war die Anwendung bei Ph+ ALL auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungserweiterung für Natalizumab (Tysabri, Elan Pharma) empfohlen: Das Präparat zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierenden multiplen Sklerose wurde bisher bei Patienten eingesetzt, deren Erkrankung rasch fortschreitet oder die trotz Therapie mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität haben. Nun können auch Patienten mit hoher Krankheitsaktivität unter Therapie mit Glatirameracetat behandelt werden. Der Antrag für eine Zulassungserweiterung für Patienten mit nicht hochaktiver multipler Sklerose wurde zurückgezogen, weil die Daten derzeit noch nicht ausreichen.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungserweiterung für Pneumokokkenimpfstoff (Prevenar 13, Pfizer) empfohlen: Die aktive Immunisierung zur Prävention von durch Streptococcus pneumoniae verursachten invasiven Erkrankungen darf nun auch bei Personen von 18 Jahren und älter durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Zulassungserweiterung für Ranibizumab (Lucentis, Novartis) empfohlen: Der monoklonale Antikörper darf zukünftig auch bei Visusbeeinträchtigung durch choroidale Neovaskularisation (CNV) bei pathologischer Myopie (PM) eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Keine Zulassungserweiterung für Mitotan (Lysodren, Laboratoire HRA Pharma): Das zur Behandlung des symptomatischen fortgeschrittenen Nebennierenrindenzinoms zugelassene Zytostatikum soll weiterhin nicht bei nichtfunktionellem Nebennierenrindenzinom eingesetzt werden, weil die vorgelegten Daten den Nutzen bei dieser Indikation nicht ausreichend belegen.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

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

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Rückzug des Zulassungsantrags für Lorcaserin (Belviiq, Arena Pharmaceuticals): Der Serotonin-Agonist war vorgesehen zur Reduktion von Übergewicht in Kombination mit einer kalorienreduzierten Ernährung und Bewegungstherapie bei Erwachsenen. Das CHMP hatte Bedenken beim Nutzen-Risiko-Profil angemeldet, insbesondere wegen des Risikos psychischer Nebenwirkungen. Die Firma sah sich nicht in der Lage, diese Bedenken fristgerecht auszuräumen, und zog den Zulassungsantrag zurück. Der Wirkstoff aktiviert den Serotonin-Rezeptor 2C im Gehirn, was dem Patienten hilft, weniger zu essen oder sich nach der Aufnahme kleiner Mahlzeiten satt zu fühlen. Von der FDA wurde Lorcaserin im Juni 2012 zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

*Abschließende Bewertung zu **Insulin glargin** (Insulin glargin, Sanofi Aventis) wegen potenziellen Krebsrisikos: Die EMA kommt nach Überprüfung aller vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass die Daten kein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen zeigen. Somit bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert.*

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

*Abschließende Bewertung zu **Retigabin** (Potiga, GSK): Die EMA empfiehlt die Anwendung nur noch bei Patienten, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelt werden können. Grund dafür sind vor allem Farbveränderungen der Sklera und Konjunktiva sowie blaue Hautverfärbungen vorwiegend um die Lippen und am Nagelbett von Fingern und Zehen oder auch im Gesicht und an den Beinen. In Deutschland wird Retigabin (Trobalt) aktuell wegen einer fehlenden Nutzenbewertung durch den G-BA nicht vermarktet.*

Mitteilung der EMA vom 30.05.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **Cysteaminbitartrat** (=Mercaptamin) (Procysbi, Novato) mit verzögerter Wirkstofffreisetzung: Das Präparat wurde als Orphan drug zur Behandlung der nephropathischen Cystinose bei Kindern ab sechs Jahren und Erwachsenen zugelassen. Im Gegensatz zu bisherigen Formulierungen mit dem Wirkstoff, die viermal täglich eingenommen werden müssen, ist bei dem neuen Präparat eine Einnahme alle 12 Stunden möglich.*

Mitteilung der FDA vom 30.04.2013

*Zulassung für **Dabrafenib** (Tafinlar, GSK) und **Trametinib** (Mekinist, GSK): Beide Substanzen sollen bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom eingesetzt werden, wenn entsprechende Mutationen der BRAF nachgewiesen sind. Die Zulassungen erfolgten in Kombination mit einem genetischen Test zur Identifikation von Patienten mit BRAF-Mutationen. Der BRAF-Inhibitor Dabrafenib ist indiziert bei Patienten, deren Tumor die BRAF-V600E-Genmutation aufweist. Trametinib, ein selektiver Hemmstoff von MEK1 und MEK2, soll bei Patienten eingesetzt werden, deren Tumor die*

BRAF-V600E- oder -V600K-Genmutation aufweist. Dies ist bei etwa 50% der malignen Melanome der Fall. Trametinib ist oral applizierbar.

Mitteilung der FDA vom 29.05.2013

*Zulassung für **Erlotinib** (Tarceva, Astellas Pharma): Der Tyrosinkinase-Hemmer wurde für die First-Line-Therapie von metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zugelassen, deren Tumoren EGFR-Mutationen an Exon 19 oder 21 aufweisen. Die Zulassung erfolgte in Verbindung mit einem Test auf EGFR-Mutationen.*

Mitteilung der FDA vom 14.05.2013

*Zulassung für **Radium-223-dichlorid** (Xofigo, Bayer): Das Radiopharmazeutikum wurde in einem beschleunigten Verfahren für die Behandlung von Männern mit symptomatischem fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, das in Knochen, aber nicht in andere Organe gestreut hat.*

Mitteilung der FDA vom 15.05.2013

*Zulassung für **Vilanterol** in Kombination mit **Fluticasonfuroat** (Breo Ellipta, GSK): Der langwirksame Betaagonist (LABA) wurde in Kombination mit Fluticasonfuroat zur einmal täglichen Inhalation bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) einschließlich chronischer Bronchitis und/oder Emphysem zugelassen, um die Häufigkeit akuter Exazerbationen zu reduzieren.*

Mitteilung der FDA vom 10.05.2013

*Zulassungserweiterung für **Golimumab** (Simponi, Janssen [in D von MSD vermarktet]): Der TNF-alpha-Blocker kann nun auch zur Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingesetzt werden.*

Mitteilung der FDA vom 15.05.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

*Rote-Hand-Brief zu **Bevacizumab** (Avastin, Roche) wegen nekrotisierender Faszitis: Der Hersteller informiert über Fälle von nekrotisierender Faszitis, auch mit Todesfolge, die bei mit Bevacizumab behandelten Patienten in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet worden sind. Die*

Fälle traten bei Patienten mit verschiedenen Krebsarten auf. In der Mehrzahl der Fälle ist der nekrotisierenden Faszitis eine Magen-Darm-Perforation, Fistelbildung oder Wundheilungskomplikation vorangegangen.

Nach der Diagnose einer nekrotisierenden Faszitis sollte die Behandlung mit Bevacizumab abgebrochen und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Die Fachinformation wird um entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen ergänzt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27-2013 vom 17.5.2013

*Rote-Hand-Brief zu **Cilostazol** (Pletal, Otsuka) wegen kardiovaskulären und hämorrhagischen Reaktionen: Bei dem zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens zugelassenen Arzneimittel wurden aufgrund von Meldungen über kardiovaskuläre und hämorrhagische Reaktionen sowie Wechselwirkungen Nutzen und Risiken von der EMA überprüft. Die Indikation wurde daraufhin eingeschränkt und die Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung, Gegenanzeigen und der besonderen Warnhinweise geändert: Cilostazol sollte nur bei Patienten verordnet werden, bei denen Änderungen des Lebensstils (zum Beispiel Einstellung des Rauchens, Bewegung, Diät) die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessert haben. Es sollte nicht verabreicht werden bei Patienten, die zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmer oder Gerinnungshemmer einnehmen, sowie bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder einem Myokardinfarkt oder einer Koronarintervention in den letzten sechs Monaten oder mit einer schweren Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte.*

Bei mit Cilostazol behandelten Patienten soll routinemäßig überprüft werden, ob die Behandlung noch angebracht ist und mit den überarbeiteten Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen übereinstimmt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 24-2013 vom 2.5.2013

*Rote-Hand-Brief zu **Strontiumranelat** (Protelos, Servier) wegen Einschränkungen der Anwendung: Daten zur kardialen Sicherheit aus randomisier-*

ten klinischen Studien zu Strontiumranelat in der Behandlung der Osteoporose haben ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte gezeigt, jedoch kein erhöhtes Risiko bezüglich der Mortalität. In den nächsten Monaten wird die EMA eine umfassende Nutzen-Risiko-Bewertung durchführen. Die Anwendung von Strontiumranelat ist ab jetzt beschränkt auf die Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Es sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit der Anamnese einer ischämischen Herzkrankheit, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder einer zerebrovaskulären Erkrankung sowie bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Die Behandlung sollte

nur von Ärzten mit Erfahrung in der Osteoporose-Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Patientenrisikos begonnen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2013 vom 13.5.2013

Rote-Hand-Brief zu **Tolvaptan** (Samsca, Otsuka) wegen potenziellen Risikos für eine Leberschädigung: Der Hersteller informiert über eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung, die in klinischen Studien beobachtet wurde, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer potenziellen neuen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung [ADPKD]) in höheren Dosierungen untersucht worden ist als für die zugelassene Indikation (Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen

Hormons [SIADH]). Aufgrund der vorliegenden Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch für die zugelassene Indikation ein Risiko für erhöhte Leberfunktionswerte und ein potenzielles Risiko für eine Leberschädigung besteht.

Bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Leberschädigung hinweisen könnten, wie Müdigkeit, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Ikterus sollten unverzüglich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung ist Tolvaptan sofort abzusetzen und eine angemessene Behandlung einzuleiten. Die Fachinformation wurde entsprechend aktualisiert.

Bettina Christine Martini,
Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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