

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
26. Jahrgang · Heft 2  
Februar 2008

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
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. Annemarie Musch (verantwortlich)  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk  
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. Stefan Burdach, München  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld  
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald  
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München  
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg  
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

Chemical Abstracts  
LA-Med geprüft 2006  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

## Editorial

Annemarie Musch, Stuttgart

**Tumorthherapie – Neuheiten 2007** 41

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Hartmut Goldschmidt, Ulrike Klein, Heidelberg, und Annemarie Musch, Stuttgart

**Lenalidomid** 42

Therapie des multiplen Myeloms



**Zertifizierte Fortbildung** 49

## Übersichten

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

**Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika** 51

Dirk Keiner, Suhl, Carsten Möller, Katzhütte, und Rolf Pöhlmann, Suhl

**Benzydamin – Empfehlungen und Erfahrungen bei oraler Mukositis** 62

## Fragen aus der Praxis

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin, und Matthias Trautmann, Stuttgart

**Fungämierisiko durch Gabe von S. boulardii bei Intensivpatienten?** 68

## Klinische Studien

Klinische Studien: Kombinierte Endpunkte können zu irreführenden Ergebnissen führen 71

Chronische Niereninsuffizienz: Erythropoetin-Substitution: Hämoglobin-Zielwert kritisch 72

## Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 73

Therapiehinweise 76

Kongresse, Symposien, Konferenzen 77

## Impressum

80

## Tumorthherapie – Neuheiten 2007

Arzneistoffe zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen, die 2007 in Deutschland zugelassen wurden

Arzneistoff, Handelsname	Indikation
Lenalidomid, Revlimid®	Multipl. Myelom*
Nelarabin, Atriance®	Akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie, lymphoblastisches T-Zell-Lymphom*
Nilotinib, Tasigna®	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie*
Panitumumab, Vectibix®	Metastasiertes Kolorektalkarzinom*
Temsirolimus, Torisel®	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom*
Trabectedin, Yondelis®	Fortgeschrittenes Weichteilsarkom*

\* Vollständige Indikation siehe Fachinformation

Im vergangenen Jahr wurden mehr als 30 Medikamente mit neuen Wirkstoffen in Deutschland zugelassen, wie aus einer Meldung des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. vom Dezember 2007 hervorgeht. Dadurch konnten wesentliche Fortschritte auch in der Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen erreicht werden (siehe **Tabelle**).

In diesem Schwerpunktheft „Onkologie“ der ARZNEIMITTEL-THERAPIE informieren wir Sie ausführlich über eine Auswahl der im letzten Jahr zugelassenen Tumorthérapeutika wie Lenalidomid (S. 42 ff.), Panitumumab (S. 77) und Trabectedin (S. 79) und geben Ihnen einen Einblick in die klinische Entwicklung neuer Medikamente zur Therapie maligner Lymphome (S. 73). Von besonderem Interesse bei dieser Auswahl sind neuartige Wirkungsprinzipien und die Überwindung von Resistenzmechanismen.

Die Entwicklung zielgerichteter Tumorthérapeutika ist als sehr fortschrittlich zu beurteilen. Beispielhaft können hier die Therapien mit Imatinib bei chronischer myeloischer Leukämie und gastrointestinalen Stromatumoren, mit Rituximab bei B-Zell-Lymphomen und mit Tyrosinkinase-Hemmern beim Nierenzellkarzinom genannt werden. Die zielgerichtete Therapie ist aufgrund der verbesserten Antitumorwirkung bei gleichzeitig reduzierter Toxizität verglichen mit der zytostatischen Chemotherapie viel versprechend. Allerdings sind der verbesserten Antitumorwirkung auch Grenzen gesetzt. Problematisch ist u. a. die Resistenzentwicklung. Die Verfügbarkeit von Nachfolgesubstanzen wie Dasatinib oder Nilotinib bei Imatinib-Resistenz ist daher von besonderer Bedeutung. Möglicherweise ist in Zukunft auch eine Kombination verschiedener gezielt angreifender Wirkstoffe oder die Kombination mit neuen Substanzklassen wie den Aurorakinase-Hemmern angezeigt, um die Antitumorwirkung zu verbessern und möglichen Resistenzen vorzubeugen.

Beim Stichwort Kombination sei an dieser Stelle aber auch auf das Interaktionspotenzial der so genannten *small molecules* wie Dasatinib oder Sorafenib hingewiesen, auf das in einem Übersichtsbeitrag in diesem Heft ausführlich eingegangen wird (siehe S. 51 ff.).

Im Fall der Tyrosinkinase-Hemmer kann es außerdem – beispielsweise durch die Hemmung der Tyrosinkinase-Aktivität auch in gesunden Zellen – zu unerwarteter Toxizität kommen. Nach Chu et al. [Lancet 2007;370:2011–9] liegt darin vermutlich die Ursache für die Kardiotoxizität des Multikinase-Hemmers Sunitinib. Die veröffentlichten Daten dieser retrospektiven Analyse zur Kardiotoxizität von Sunitinib stammen von 75 Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren, die in einer Phase-I/II-Studie mit Sunitinib behandelt wurden. Es zeigte sich, dass bei 36 Patienten, die Sunitinib über mehrere Zyklen in der zugelassenen Dosierung erhielten, die linksventrikuläre Auswurfraction im Lauf der Behandlung signifikant sank ( $p = 0,007$ ). 47% aller eingeschlossenen Patienten entwickelten eine Hypertonie. Chu et al. beschreiben die Kardiotoxizität als beherrschbar.

In weiteren Studien sollten die Mechanismen, die zu einer Kardiotoxizität führen, untersucht und die Risikofaktoren, die eine solche unerwünschte Wirkung begünstigen, identifiziert werden. Außerdem gilt es herauszufinden, wie der Kardiotoxizität vorgebeugt und wie sie bestmöglich behandelt werden kann.

Eine sorgfältig durchgeführte Post-Marketing-Surveillance ist unbedingt erforderlich, um das Potenzial dieser wertvollen Therapeutika optimal nutzen zu können und so die zielgerichtete Therapie auch wirklich gezielt einsetzen zu können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser individualisierten Therapie ist die Kenntnis von Faktoren, die für einen Therapieerfolg stehen, wie die Charakterisierung von Subgruppen, die besonders von einer Therapie profitieren. Dies hat im Fall von Panitumumab – um ein aktuelles Beispiel zu nennen – dazu geführt, dass die Zulassung allein für eine bestimmte Patientensubgruppe erfolgte.

Dr. Annemarie Musch,  
Stuttgart

# Lenalidomid

## Therapie des multiplen Myeloms

Hartmut Goldschmidt, Ulrike Klein, Heidelberg, und Annemarie Musch, Stuttgart

Lenalidomid (Revlimid®) wurde in Europa am 19. Juni 2007 als erster Vertreter einer neuen Klasse immunmodulatorischer Wirkstoffe (= IMiDs®) zur Therapie des rezidivierten oder therapierefraktären multiplen Myeloms zugelassen. Lenalidomid hat zusätzlich zur Immunmodulation verschiedene andere Effekte, die genaue Wirkungsweise und der Beitrag der einzelnen Effekte zur Gesamtwirkung werden untersucht. Beim multiplen Myelom könnte die antiproliferative und die immunmodulatorische Wirkung von Lenalidomid sowie die Beeinflussung einer Interaktion von Myelomzellen mit Knochenmarkstromazellen durch diese Substanz besonders wichtig sein. In zwei doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführten Phase-III-Studien profitierten Patienten mit rezidivierter oder therapierefraktärer Erkrankung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Das Fortschreiten der Erkrankung wurde verzögert im Vergleich zur Therapie mit Dexamethason allein. Viel versprechende erste Daten liegen auch bereits für die Behandlung von neudiagnostizierten Myelompatienten vor.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:42-8.*

### Multiples Myelom

Das multiple Myelom ist eine relativ seltene Erkrankung, die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa 4 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr (= altersadjustierte Inzidenz). Betroffen sind vor allem Menschen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren, Männer erkranken häufiger als Frauen.

Das multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems, die vor allem das Knochenmark betrifft. Die Erkrankungsursache ist unklar, verschiedene Umweltfaktoren (z.B. Chemikalien) und eine genetische Prädisposition werden diskutiert.

Charakteristisch für das multiple Myelom ist die monoklonale, gesteigerte Proliferation entarteter Plasmazellen im Knochenmark. Durch die gesteigerte Proliferation der Myelomzellen kommt es zur Verdrängung des blutbildenden Gewebes im Knochenmark, als Folge können bei den Patienten Anämie, Infektanfälligkeit und verstärkte Blutungsneigung auftreten. Weiterhin kann es zur Zerstörung des umliegenden Knochens durch die Aktivierung von Osteoklasten und/oder Nierenschäden unter anderem durch die Freisetzung und Ablagerung von Paraproteinen (d. h. monoklonalen Immunglobulinen ohne Antikörperfunktion, die von den Myelomzellen produziert werden) in den Nieren kommen. Zu Nierenschäden kann auch das durch Knochenabbau vermehrt freigesetzte Calcium führen.

Die Prognose der Erkrankung ist schlecht, unbehandelt liegt das mediane Überleben unter einem Jahr. Durch die konventionelle Chemotherapie wurde das mediane Überleben auf zwei bis vier Jahre verlängert.

Ein großer Fortschritt in der Therapie des multiplen Myeloms wurde nach jahrelanger Stagnation vor etwa fünfzehn Jahren mit Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit

Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation erreicht. Diese Therapie sollte nach der nationalen Leitlinie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei jüngeren Patienten, d. h. bei Patienten unter 65 Jahren, angewendet werden. Die mediane Überlebenszeit der so behandelten Patienten beträgt vier bis fünf Jahre.

Für Patienten über 65 Jahre wird die Gabe von Melphalan und Prednison (MP, „Alexanian-Schema“; oder Bendamustin/Prednison [BP]) empfohlen, alternativ kann mit einer Kombination von Vincristin, Adriamycin (= Doxorubicin [INN]) und Dexamethason behandelt werden (= VAD-Schema). Die mediane Überlebenszeit beträgt hier zwei bis drei Jahre. Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison hat die Prognose des multiplen Myeloms in zwei Studien verbessert.

Die Behandlung wird bei symptomatischer Erkrankung begonnen, wenn also die Patienten beispielsweise an einer Anämie leiden oder Schmerzen aufgrund der Knochenzerstörung haben; bei asymptomatischer Erkrankung dagegen nur, wenn die Erkrankung rasch fortschreitet oder Komplikationen drohen. Eine besonders ungünstige Prognose haben Patienten im Stadium III (Stratifizierung nach den Kriterien der International Myeloma Working Group, siehe Tab. 1).

Eine dauerhafte Heilung der Patienten ist nach derzeitigem Wissensstand nur sehr selten möglich. Selbst nach Ansprechen auf eine initiale Behandlung muss in der Regel damit

*Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Dr. med. Ulrike Klein, Medizinische Klinik V: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, E-Mail: hartmut\_goldschmidt@med.uni-heidelberg.de*

*Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart*

Tab. 1. International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group aus dem Jahr 2005; aufgrund der Konzentration von  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Albumin werden die Patienten in Risikogruppen stratifiziert (Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe)

Stadium	Kriterien	Definition	Medianes Überleben [Monate]
I	Niedriges $\beta$ 2-Mikroglobulin ( $\beta$ 2-M) und normales Albumin	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
II	Niedriges $\beta$ 2-Mikroglobulin und erniedrigtes Albumin oder intermediär erhöhtes $\beta$ 2-Mikroglobulin	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l und Albumin < 3,5 g/dl oder $\beta$ 2-M = 3,5 mg/l bis < 5,5 mg/l	44
III	Hohes $\beta$ 2-Mikroglobulin	$\beta$ 2-M $\geq$ 5,5 mg/l	29

gerechnet werden, dass Rezidive auftreten. Dank neuer Entwicklungen wie Bortezomib (Velcade®), Thalidomid (Thalidomide®), bislang zugelassen in den USA [hier auch Primärtherapie], Australien, Neuseeland, Türkei, Israel, Südkorea und Thailand [rezidiviertes oder therapierefraktäres multiples Myelom]) und Lenalidomid (Revlimid®) können den Patienten in der Rezidivsituation neue Behandlungsoptionen angeboten und ihre Prognose damit verbessert werden.

## Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Lenalidomid (CC-5013) gehört zu einer Gruppe patentgeschützter immunmodulatorisch wirkender Arzneistoffe (IMiDs® = immunomodulatory drugs), die bei der systematischen chemischen Modifikation von Thalidomid entstanden und entstehen (Abb. 1) [1–3].

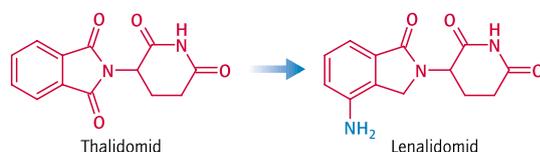


Abb. 1. Lenalidomid – chemische Modifikation von Thalidomid

Der Einsatz von Thalidomid beim multiplen Myelom wurde zunächst aufgrund seiner angiogenesehemmenden und immunmodulatorischen Wirkungen (z. B. Hemmung der TNF- $\alpha$ -Synthese in Endotoxin-aktivierten Monozyten, T-Zell-Kostimulation/-Aktivierung) erwogen und untersucht. Bei Patienten mit multiplen Myelom waren eine verstärkte Gefäßneubildung im Knochenmark und ein Effekt des Immunsystems zur zeitweiligen Kontrolle des Myelomklons beschrieben worden.

Es zeigte sich, dass Myelomzellen und umgebende Knochenmarkstromazellen durch Thalidomid vielfältig beeinflusst werden. Die Wirksamkeit der Therapie wurde sowohl bei Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer Erkrankung als auch in der First-Line-Therapie belegt. Dies hat in den USA bereits zur Zulassung geführt.

Ursächlich für die Entwicklung der IMiDs® aus Thalidomid als Ausgangsverbindung war und ist die Suche nach Substanzen mit stärkerer immunmodulatorischer und antineoplastischer Wirkung und zugleich besserer Verträglichkeit. Zu Beginn wurde hierbei versucht, den hemmenden Effekt von Thalidomid auf die TNF- $\alpha$ -Synthese zu verstärken, der als Hauptmechanismus der immunmodulatorischen, aber auch der antiangiogenen Wirkung von Thalidomid betrachtet wurde. Diese Entwicklung hat zu Lenalidomid geführt,

das eine etwa 2000fach stärkere Wirkung auf die Produktion von TNF- $\alpha$  in Endotoxin-aktivierten Monozyten hat. IMiDs® haben viele verschiedene Wirkungen, bei den einzelnen Vertretern dieser Wirkstoffklasse können jeweils unterschiedliche Wirkungen besonders ausgeprägt sein. **Abbildung 2** zeigt, welche Wirkungen von Lenalidomid zur Antitumoraktivität beim multiplen Myelom beizutragen scheinen. Hervorzuheben ist nochmals die Wirkung auch auf die Knochenmarkstromazellen. Diese Wirkung ergänzt die direkte Aktivität gegen die Tumorzellen und trägt vermutlich entscheidend zur Antitumoraktivität bei. Die genaue Wirkungsweise von Lenalidomid beim multiplen Myelom ist aber noch unklar.

Im Vergleich zu Thalidomid, bei dem die Angiogenesehemmung einen wichtigen Effekt darstellt, wirkt Lenalidomid unter anderem stärker antiproliferativ und stärker immunmodulierend (stärkere T-Zell-Kostimulation/-Aktivierung und NK-Zell-Aktivierung).

Genannt werden sollte zudem die proerythrozytäre Aktivität von Lenalidomid in hämatopoetischen Vorläuferzellen. Diese Aktivität kann die Erythropoese stimulieren und einer Anämie entgegenwirken.

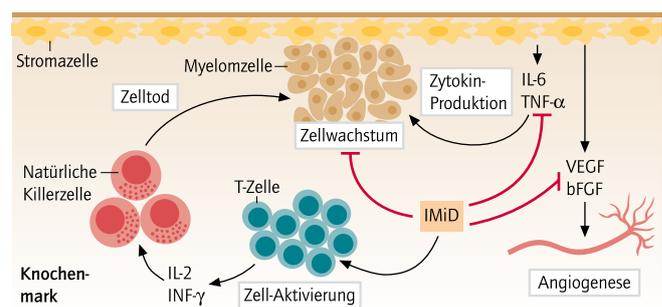


Abb. 2. Wirkungen der IMiDs®, die zur Antitumoraktivität beim multiplen Myelom beitragen:

Direkte Induktion eines Wachstumsstopps und/oder von Apoptose; indirekte Hemmung des Wachstums von Tumorzellen dadurch, dass die Produktion von Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) in Stromazellen des Knochenmarks gehemmt wird, hinzu kommt eine verminderte Adhäsion der Tumorzellen an die Knochenmarkstromazellen; Angiogenesehemmung durch verringerte Produktion von VEGF (vascular endothelial derived growth factor) und bFGF (basic fibroblast growth factor) in Stromazellen; verstärkte T-Zell-Kostimulation/-Aktivierung und -Proliferation und indirekte nachfolgende Aktivierung natürlicher Killerzellen durch die von T-Zellen freigesetzten Zytokine Interleukin 2 (IL-2) und Interferon gamma (INF- $\gamma$ ), Lyse der Tumorzellen; vermutlich auch direkte Stimulation natürlicher Killerzellen [nach 1]

Tab. 2. Pharmakokinetische Daten von Lenalidomid [nach 4]

Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ )	0,625–1,5 h bei Gesunden, bei Patienten mit multiplem Myelom 0,5 bis 4 h
Plasmaproteinbindung	Durchschnittlich 22,7 % bei Patienten mit multiplem Myelom und 29,2 % bei Gesunden
Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ )	Steigt mit der Dosis: Etwa 3 h bei 5 mg, etwa 9 h bei 400 mg Steigt mit abnehmender Nierenfunktion: Etwa 3,5 h bei Creatininclearance > 50 ml/min, etwa 9 h bei Creatininclearance < 50 ml/min
Elimination	Hauptsächlich unverändert über die Nieren; etwa zwei Drittel

**Pharmakokinetik**

Die wichtigen pharmakokinetischen Daten von Lenalidomid sind in **Tabelle 2** zusammengestellt [4]. Lenalidomid hat eine lineare Pharmakokinetik. Es wird nach der Einnahme rasch resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden bei Gesunden nach maximal 1,5 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verändert die Resorption nicht. Das Steady State wird am Tag 4 erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen wurde nicht publiziert, die relative Bioverfügbarkeit liegt bei 56 % für das R-Enantiomer und 44 % für das S-Enantiomer. Die Plasmaproteinbindung ist mit <30 % gering.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel verlängert sein (bis maximal 4 h), auch scheinen die Plasmaspiegel im Vergleich zu denen bei Gesunden leicht erhöht zu sein. Dies kann eventuell auf die oft eingeschränkte Nierenfunktion der Myelompatienten zurückzuführen sein. Mit abnehmender Nierenfunktion sinkt die Clearance des Arzneistoffs. Etwa zwei Drittel einer verabreichten Lenalidomid-Dosis werden unverändert renal ausgeschieden.

Aus präklinischen und In-vitro-Untersuchungen geht hervor, dass Lenalidomid nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. In präklinischen Studien waren Hydrolysemetaboliten und N-Acetyl- und Glucose-Konjugate in Urin und Fäzes nachweisbar.

**Wirksamkeit**

**Vorbehandelte Patienten**

Viel versprechende Ergebnisse zur Therapie mit Lenalidomid liegen aus zwei Phase-III-Studien mit Patienten mit

rezidiviertem oder therapierefraktärem multiplen Myelom vor [4–7]. Die beiden Phase-III-Studien (MM-009 n = 353; MM-010 n = 351) wurden multizentrisch durchgeführt, in beiden Studien wurde doppelblind, randomisiert und Plazebo-kontrolliert die Gabe von Lenalidomid plus Dexamethason mit der Gabe von Dexamethason verglichen. In die Studie eingeschlossen werden konnten Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter Erkrankung, die mindestens eine, maximal drei Therapieregime zuvor erhalten haben.

Die Ausschlusskriterien dieser Studie waren eine Dexamethason-Resistenz, definiert als Resistenz gegenüber der Gabe von mehr als 200 mg Dexamethason über mehr als einen Monat, sowie eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, definiert als eine um mehr als 3fach gegenüber dem oberen Normalwert erhöhte Leberenzym-Aktivität im Serum und ein Creatinin-Wert von größer 2 mg/dl.

Die Patienten der Lenalidomid-Dexamethason-Gruppe erhielten jeweils 4 Zyklen Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg täglich (Tag 1–21), gefolgt von Plazebo (Tag 22–28) sowie Dexamethason in einer täglichen Dosis von 40 mg (Tag 1–4, 9–12, 17–20). Die Patienten der Dexamethason-Gruppe erhielten jeweils 4 Zyklen Dexamethason in dem beschriebenen Applikationsmuster und Plazebo an den Tagen 1 bis 28. Mit Zyklus 5 wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 alle 28 Tage reduziert. Die Behandlung erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Bladé-Kriterien) [8]. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Ansprechraten und das Gesamtüberleben. Eine erste Zwischenauswertung sollte stattfinden, wenn bei 50 % der Patienten die Erkrankung fortschritt.

Die Charakteristika der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre. In der Studie MM-009 wurden die Patienten median 17,1 Monate, in der MM-010-Studie 16,5 Monate behandelt. In der geplanten Zwischenanalyse der Studien zeigte sich, dass Patienten, die mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, im primären Endpunkt signifikant besser abschnitten. Daraufhin wurde die Studie entblindet, Patienten der Dexamethason-Gruppe wurde ermöglicht, ebenfalls mit der Kombination von Lenalidomid und Dexamethason behandelt zu werden.

Durch die kombinierte Gabe von Lenalidomid und Dexamethason konnte bei den meist umfassend vorbehandelten

Tab. 3. Vorbehandlung der Patienten in den Phase-III-Studien MM-009 und MM-010 (Auszug; unter den vor Studieneinschluss erhaltenen Therapien war z. B. die Gabe von Thalidomid, Dexamethason, Bortezomib, Melfhalan und Doxorubicin sowie Bestrahlung) [nach 5]

Therapie	MM-009		MM-010	
	Lenalidomid/Dexamethason (n = 177)	Plazebo/Dexamethason (n = 176)	Lenalidomid/Dexamethason (n = 176)	Plazebo/Dexamethason (n = 175)
Hochdosis-Chemotherapie/ Stammzelltransplantation [n]	109 (61,6 %)	108 (61,4 %)	97 (55,1 %)	95 (54,3 %)
Anzahl der bereits erhaltenen Therapien vor Studieneinschluss				
1	68 (38,4 %)	67 (38,1 %)	56 (31,8 %)	57 (32,6 %)
2 oder 3	109 (61,6 %)	109 (61,9 %)	120 (68,2 %)	118 (67,4 %)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

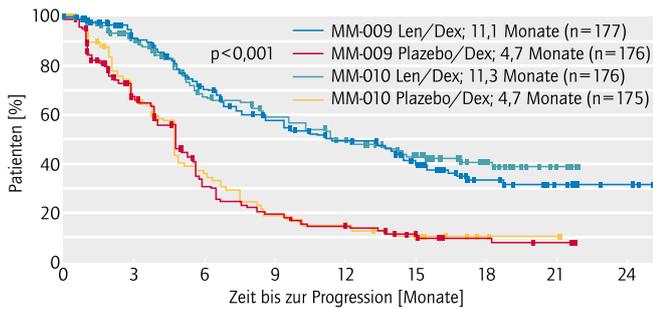


Abb. 3. Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem multiple Myelom, die in den Phase-III-Studien MM-009 und MM-010 Plazebo-kontrolliert Lenalidomid plus Dexamethason (Len/Dex) oder Plazebo plus Dexamethason (Plazebo/Dex) allein erhielten [nach 5-7]

Tab. 4. Wirksamkeit der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiple Myelom im Vergleich zur Dexamethason-Monotherapie – Ergebnisse im primären Endpunkt, der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, abhängig von der Anzahl der Vortherapien [nach 12]

Vorbehandlungen [n]	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, median [Monate]		
	Lenalidomid/Dexamethason	Dexamethason	p-Wert
1	16,3	4,6	<0,0001
≥ 2	9,4	4,6	<0,0001

Patienten (Tab. 3) die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung gegenüber der alleinigen Gabe von Dexamethason signifikant verlängert werden (Abb. 3). Hierbei konnte zudem gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dexamethason-Monotherapie in der MM-010-Studie unabhängig von der Zahl der Vorbehandlungen (1 vs. > 1) die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung signifikant verlängerte (Tab. 4).

Die Ansprechraten waren in den beiden Gruppen, die Lenalidomid und Dexamethason erhielten, signifikant höher als in den Dexamethason-Gruppen: 61,0% und 60,2% versus 19,9% und 24,0% ( $p < 0,001$ ). Eine komplette Remission beispielsweise zeigten 14,1% und 15,9% versus 0,6% und 3,4% in der MM-009- bzw. der MM-010-Studie.

Das mittlere Gesamtüberleben wurde durch die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Gabe von Dexamethason plus Plazebo verlängert (Abb. 4): in der MM-009-Studie deutlich um 9,4 Monate, in MM-010 war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.

### Nicht vorbehandelte Patienten

Sehr viel versprechende erste Daten liegen auch bereits zum Einsatz von Lenalidomid bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiple Myelom vor [9].

412 Patienten wurden in dieser Studie mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt. Lenalidomid wurde jeweils in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 in 28-tägigem Zyklus eingenommen. Dexamethason wurde in zwei unterschiedlichen Dosierungen gegeben:

- 40 mg täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 (Hochdosis-Gruppe, insgesamt 480 mg Dexamethason pro Zyklus)

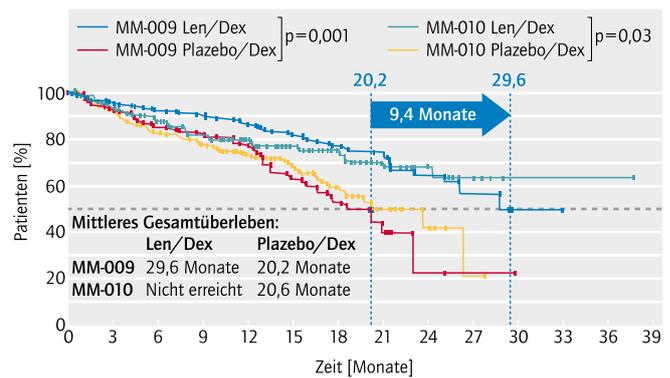


Abb. 4. Gesamtüberleben bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem multiple Myelom, die in den Phase-III-Studien MM-009 und MM-010 Plazebo-kontrolliert Lenalidomid plus Dexamethason (Len/Dex) oder Plazebo plus Dexamethason (Plazebo/Dex) allein erhielten [nach 5-7]

- 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 (Niedrigdosis-Gruppe: insgesamt 160 mg Dexamethason pro Zyklus)
- Bei fortschreitender Erkrankung erhielten die Patienten eine Salvage-Therapie mit Thalidomid (200 mg täglich an den Tagen 1 bis 28) plus fortgesetzte Gabe von Dexamethason.

Die Patienten waren im Median 65 Jahre alt. Bei Patienten, die Lenalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason erhielten, wurde nach einem Jahr eine signifikant größere Gesamtüberlebensrate festgestellt als bei Patienten der Hochdosis-Gruppe (96% vs. 87%;  $p = 0,0001$ ).

### Verträglichkeit

Die Daten zur Verträglichkeit der Therapie mit Lenalidomid stammen aus den beiden Phase-III-Studien MM-009 ( $n = 353$ ) und MM-010 ( $n = 350$ ). Die Patienten waren in diesen Studien durchschnittlich  $53,9 (\pm 38,76)$  und  $29,7 (\pm 26,41)$  Wochen behandelt worden. Nachfolgend sind gepoolte Daten beider Studien beschrieben [nach 5].

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten in beiden Behandlungsgruppen, also der Lenalidomid-Dexamethason- und Dexamethason-Gruppe, gleich häufig auf (24,9% vs. 18,0%).

Unerwünschte Wirkungen, die bei Patienten der Lenalidomid-Dexamethason- im Vergleich zur Dexamethason-Gruppe signifikant häufiger auftraten, waren: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Obstipation, Pneumonie, Gewichtsverlust, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Tremor, Hautausschlag und tiefe Venenthrombosen.

Neutropenien und Thrombozytopenien waren der häufigste Grund für eine Dosisreduktion in der Lenalidomid-Dexamethason-Gruppe. 35,4% der Patienten, die mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, hatten eine Neutropenie vom Schweregrad 3/4 (vs. 3,4% bei Gabe von Dexamethason allein), bei 13,0% der Patienten trat eine Thrombozytopenie ebenfalls vom Schweregrad 3/4 auf (vs. 6,3% in der Dexamethason-Gruppe).

Die schwersten unerwünschten Wirkungen bei der Therapie waren Grad-4-Neutropenie (1,4% vs. 0,3%) und tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien.

Tab. 5. Lenalidomid-Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung [nach 4]

Nierenfunktion	Dosisanpassung
Leichte Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance $\geq 50$ ml/min)	25 mg einmal täglich (gesamte Dosis)
Mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq$ Creatinin-Clearance $< 50$ ml/min)	10 mg einmal täglich (nach 2 Zyklen kann die Dosis auf 15 mg erhöht werden, wenn kein Ansprechen erreicht, die Therapie aber vertragen wird)
Schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance $< 30$ ml/min, keine Dialyse erforderlich)	15 mg jeden zweiten Tag
Terminale Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance $< 30$ ml/min, Dialyse erforderlich)	15 mg 3-mal pro Woche, nach jeder Dialyse

Das Risiko für thromboembolische Ereignisse war mit Lenalidomid plus Dexamethason 2- bis 3fach erhöht verglichen mit Dexamethason allein: Tiefe Venenthrombosen traten bei 9,1 bzw. 4,3% der Patienten auf, eine Lungenembolie bei 4,0 und 0,9% der Patienten.

Periphere Neuropathie (als häufige unerwünschte Wirkung der Therapie mit Thalidomid) trat nur vereinzelt und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf, bei 5% in der Lenalidomid-Dexamethason-Gruppe und 8% in der Dexamethason-Gruppe.

### Wechselwirkungen

Die Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason ist mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Erkrankungen verbunden [4, 5]. Die gleichzeitige Gabe von Arzneistoffen, die das Thromboserisiko erhöhen (z. B. Hormonersatztherapie), oder von erythropoeseestimulierenden Arzneistoffen sollte nur mit besonderer Vorsicht erfolgen. Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert werden, sind unwahrscheinlich. Es gibt bislang keine Hinweise darauf, dass Lenalidomid über diese Enzyme abgebaut wird oder diese in ihrer Aktivität beeinflusst.

Allerdings kann durch die Gabe von Dexamethason, das beispielsweise CYP3A4 schwach bis mäßig stark induziert, die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden (CAVE: Andere Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft müssen ergriffen werden!).

### Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Lenalidomid wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA am 19. Juni 2007 zur Therapie des multiplen Myeloms zugelassen: Lenalidomid muss entsprechend der EMA-Zulassung mit Dexamethason in Kombination eingesetzt werden, es ist indiziert zur Behandlung von Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten [4, 5]. Zum Behandlungsbeginn wird eine Dosierung von 25 mg Lenalidomid einmal täglich empfohlen. Die Einnahme sollte an den Tagen 1 bis 21 des 28-tägigen Zyklus möglichst zur gleichen Tageszeit erfolgen. Lenalidomid kann zu einer Mahlzeit oder mahlzeitenunabhängig eingenommen werden. Wird die Einnahme vergessen, kann sie innerhalb von bis zu 12 Stunden nachgeholt werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, wird die Therapie am nächsten Tag zur gewohnten Zeit fortgesetzt.

Zusätzlich ist die Einnahme von täglich 40 mg Dexamethason entsprechend dem EMA-Zulassungstext erforderlich: jeweils an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des Zyklus. Nach vier Zyklen wird die Dexamethason-Dosis reduziert, so dass die Dexamethason-Einnahme nur noch an den Tagen 1 bis 4 erforderlich ist.

Die Therapie sollte an klinischen und Laborbefunden orientiert durchgeführt werden. Zu bedenken ist die möglicherweise eingeschränkte Nierenfunktion der Patienten.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird je nach Ausmaß der Funktionsstörung eine reduzierte Dosierung empfohlen (Tab. 5).

Zur Anwendung bei Kindern oder Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor, es können keine Empfehlungen gegeben werden.

Eine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn unerwünschte Wirkungen der Schweregrade 3 und 4, insbesondere Neutropenie und Thrombozytopenie bei den Patienten auftreten. Zu Beginn der Therapie muss daher wöchentlich ein komplettes Blutbild gemacht werden, anschließend ist dies mindestens einmal monatlich erforderlich. Häufigere Blutbildkontrollen werden zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen [11].

Die Therapie sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl  $< 1,0 \times 10^9/l$  und/oder einer Thrombozytenzahl  $< 75 \times 10^9/l$  (oder abhängig von der Knochenmarksinfiltration durch Plasmazellen:  $< 30 \times 10^9/l$ ) nicht oder nach sorgfältiger Abwägung der Risiken gegenüber einem Behandlungseffekt begonnen werden.

Für Patienten mit Neutropenie oder Thrombozytopenie durch die Lenalidomid-Therapie wird eine an der Schwere der Reaktion ausgerichtete Dosisreduktion empfohlen. Die Dosis wird in der ersten Stufe von 25 mg Lenalidomid auf 15 mg Lenalidomid gesenkt, in der zweiten und dritten auf 10 und 5 mg (Tab. 6, 7 und 8).

In den Studien wurde vereinzelt Hypothyreoidismus als unerwünschtes Ereignis berichtet; die Schilddrüsenfunktion der Patienten sollte dementsprechend überwacht werden, gegebenenfalls sind Kontrollen erforderlich.

Tab. 6. Dosisstufen für die Dosisanpassung entsprechend der Myelosuppression bei der Therapie mit Lenalidomid (angegeben ist die tägliche Dosis an den Tagen 1 bis 21 des 28-tägigen Zyklus) [nach 4]

Initialdosis	25 mg einmal täglich
Dosisstufe 1	15 mg einmal täglich
Dosisstufe 2	10 mg einmal täglich
Dosisstufe 3	5 mg einmal täglich

Tab. 7. Dosisanpassung: Reduktion der Lenalidomid-Dosis je nach Schweregrad einer Neutropenie [nach 4]

Veränderung der Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$ Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Neutropenie als einziger beobachteter unerwünschter Wirkung	Unterbrechung der Lenalidomid-Gabe Fortsetzung der Lenalidomid-Gabe mit der Initialdosis
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer hämatologischer unerwünschter Wirkungen außer Neutropenie	Fortsetzung der Lenalidomid-Gabe auf Dosisstufe 1
Bei jedem weiteren Abfall $< 0,5 \times 10^9/l$ Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Gabe Fortsetzung der Lenalidomid-Gabe auf der nächst niedrigeren Dosisstufe, also Dosisstufe 2 oder 3 (nicht $< 5$ mg dosieren)

Tab. 8. Dosisanpassung: Reduktion der Lenalidomid-Dosis je nach Schweregrad einer Thrombozytopenie [nach 4]

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 30 \times 10^9/l$ Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Gabe Fortsetzung der Lenalidomid-Gabe auf Dosisstufe 1
Bei jedem weiteren Abfall $< 30 \times 10^9/l$ Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Gabe Fortsetzung der Lenalidomid-Gabe auf der nächst niedrigeren Dosisstufe, also Dosisstufe 2 oder 3 (nicht $< 5$ mg dosieren)

Aufgrund der Strukturverwandtschaft mit Thalidomid ist eine teratogene Wirkung von Lenalidomid nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Patienten müssen vor Therapiebeginn umfassend aufgeklärt werden. Bei Patientinnen in gebärfähigem Alter darf die Therapie nur begonnen werden, wenn eine zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt: Diese muss bereits vier Wochen vor Therapiebeginn angewendet werden und bis vier Wochen nach einem Therapieende fortgesetzt werden.

Kombinierte orale Kontrazeptiva sind aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse nicht Mittel der Wahl bei einer Lenalidomid-Therapie. Empfohlen wird daher die Umstellung auf beispielsweise eine reine Progesteron-Pille mit ovulationshemmender Wirkung oder ein Hormonimplantat. Bedacht werden sollte, dass die Wirkung der kontrazeptiven Hormontherapie bei der gleichzeitigen Gabe von Dexamethason verringert sein kann.

Schwangerschaftstests werden alle vier Wochen während der Therapie sowie vier Wochen nach der Therapie durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Lenalidomid in die Samenflüssigkeit übertritt; männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung durchführen, müssen während der Therapiedauer und für eine Woche nach dem Ende der Therapie Kondome verwenden.

Weiterhin ist vor der Therapie mit Lenalidomid das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse zu bedenken. Als zusätzliche Risikofaktoren wurden in den Studien die gleichzeitige Behandlung mit Erythropoetin, frühere Thrombose und auch beispielsweise höheres Lebensalter

ermittelt [12]. Alle Patienten sollen eine Thromboseprophylaxe erhalten. Das Risiko der Patienten sollte individuell sorgfältig beurteilt werden. Abhängig davon sind Acetylsalicylsäure bei Niedrigrisiko oder niedermolekulares Heparin bei Hochrisiko zu empfehlen. Prospektiv randomisierte Studien zur Thromboseprophylaxe im Rahmen einer Therapie mit Lenalidomid liegen nicht vor.

### Kosten der Therapie

Die reinen Arzneimittelkosten für einen Therapiezyklus mit Lenalidomid allein betragen bei einer täglichen Dosis von 25 mg Lenalidomid wie in den Studien MM-090 und MM-010 7 911,73 Euro (Apothekenverkaufspreis; Rote Liste, Stand Januar 2008).

### Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Lenalidomid ist eine neue Behandlungsoption für Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer Myelomkrankung. Bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in Studien erhielten, konnte eine Lebensverlängerung im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Dexamethason erreicht werden.

Das Sicherheitsprofil ist bei Beachtung der Sicherheitsvorschriften insgesamt als gut beherrschbar zu beurteilen. Hierzu gehören unbedingt die zuverlässige Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die regelmäßige Kontrolle des Blutbilds sowie eine Thromboseprophylaxe. Ein breit angelegtes Programm für die Information von Ärzten, Apothekern und Patienten sowie eine strikt geregelte Verordnung von Lenalidomid durch den Arzt und die Abgabe durch den Apotheker sollen dafür sorgen, das Risiko für die Patienten zu minimieren. Auf Seiten der Ärzte sieht dieses Programm zur Risikominimierung die umfassende Aufklärung des Patienten vor der Therapie vor sowie die Einleitung und Kontrolle einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei der Therapie mit Lenalidomid. Apotheker dürfen auf der anderen Seite Rezepte nur beliefern, auf denen vermerkt ist, dass die Sicherheitsbestimmungen gemäß der Fachinformation eingehalten wurden.

Können die Daten zum Einsatz bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom bestätigt werden, ist der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie als erste Wahl in der Therapie jüngerer Patienten mit multiplem Myelom zu überprüfen.

Möglicherweise ist ein „Aufsparen“ dieser gesicherten Therapieoption für einen späteren Zeitpunkt sinnvoll.

### Lenalidomide – multiple myeloma treatment

Lenalidomide (Revlimid®) in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of patients with refractory or relapsed multiple myeloma. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) approved lenalidomide on 19 June 2007. Lenalidomide is a thalidomide derivative, it is a member of a novel class of immunomodulatory compounds (IMiDs®). Several pharmacologic actions seem to contribute to the efficacy in the treatment of multiple myeloma. The drug showed for example immunomodulatory, anti-proliferative and anti-angiogenic effects. The molecular target of lenalidomide is unknown.

In two randomized, doubleblind and placebo-controlled phase III studies treatment with lenalidomide in combination with dexamethasone delayed significantly time to disease progression in patients with refractory or relapsed disease compared with dexamethasone alone.

**Keywords:** Lenalidomide, multiple myeloma, refractory or relapsed disease

### Literatur

1. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–22.
2. Crane E, List A. Immunomodulatory drugs. *Cancer Invest* 2005;23:625–34.
3. Knight R. IMiDs: A novel class of immunomodulators. *Semin Oncol* 2005;32(Suppl 5):S24–S30.
4. Fachinformation Revlimid®, Stand: Juni 2007.
5. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revlimid/H-717-en6.pdf>
6. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
8. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115–23.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 2):LBA8025.
10. Niesvizky R, Spencer A, Wang M, Weber D, et al. Increased risk of thrombosis with lenalidomide in combination with dexamethasone and erythropoietin. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):Abstract 7506.
11. Klein U, Hundemer M, Egerer U, Hegenbart U, et al. Behandlung von stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom mit Lenalidomid. *Onkologie* 2006;29(Suppl 3):P764.
12. Stadtmauer E, Weber D, Dimopoulos M, Belch A, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone at first relapse in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2006;108:Abstract 3552.

## Bücherforum

### Neurologische Leitsymptome und diagnostische Entscheidungen

Herausgegeben von Helmut Buchner. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2007. 201 Seiten, 15 Abbildungen, 44 Tabellen. Kartoniert 29,95 Euro.

Dieses Buch stellt eine willkommene Ergänzung zu herkömmlichen Lehrbüchern der Neurologie dar, indem alle wesentlichen Symptome und Syndrome neurologischer Erkrankungen beschrieben werden. Die 15 Leitsymptome erlauben ein schnelles Nachschlagen, ohne auf das Sachverzeichnis im Anhang zurückgreifen zu müssen, was jedoch bei bekannter Diagnose gegebenenfalls erforderlich ist. Aufgrund der Symptome und der obligatorischen neurologischen Untersuchung können eine Arbeitsdiagnose sowie Differenzialdiagnosen gestellt werden. Speziell zur Durchführung der Untersuchung werden am Anfang des Kapitels zusätzliche Angaben gemacht. Anschließend werden konkrete Vorschläge zur weiteren Abklärung sowie Diagnostik unter-

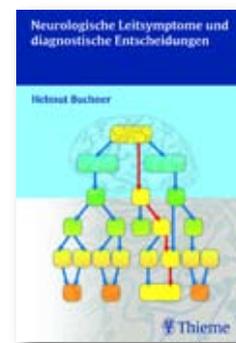
breitet und inwieweit diese ambulant oder stationär erfolgen sollte oder es sich um einen (möglichen) Notfall handelt.

Die differenzialdiagnostisch denkbaren Ursachen der Leitsymptome und die Diagnose werden am Ende eines Kapitels in tabellarischer Form prägnant beschrieben.

Die Abbildungen sind klar gestaltet und erklären meist schwierige neurophysiologische Zusammenhänge oder anatomische Gegebenheiten.

Angaben zur möglichen Therapie werden verständlicherweise nicht gemacht. In diesem Fall muss auf entsprechende Standardwerke oder auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zurückgegriffen werden. Dieses Taschenbuch will keine vollständige Übersicht über bestimmte neurologische Erkrankungen bieten, sondern den Arzt zur Diagnostik anleiten.

Hervorzuheben ist die übersichtliche Gliederung aller Kapitel sowie die gelungene Vernetzung mit anderen Leitsymptomen innerhalb des Buchs.



Im Gegensatz zu vielen Lehrbüchern wird der praktische Aspekt im ärztlichen Alltag betont. Das Buch richtet sich insbesondere an Anfänger in der Neurologie oder interessierte Kollegen aller Fachrichtungen. Ebenso gut eignet es sich für neurologisch interessierte Studenten, die ein problemorientiertes Lernen bevorzugen. Erfahrene Neurologen werden dieses Buch wahrscheinlich allenfalls im Sinne einer Checkliste bei differenzialdiagnostischen Überlegungen zu Rate ziehen.

Dr. med. Christoph F. Schorn,  
Essen

# Lenalidomid

## Multiples Myelom (MM)

### Fragen zum Thema

**1. Welche Aussage zum MM ist falsch?**

- A Männer erkranken häufiger als Frauen.
- B Das Knochenmark ist meist nicht betroffen.
- C Nierenschäden können verschiedene Ursachen haben.
- D Unbehandelt überleben Patienten im Median < 1 Jahr.

**2. Primärtherapie des MM: Was trifft nicht zu?**

- A Die Therapie muss bei allen Patienten direkt nach der Diagnose eingeleitet werden.
- B Patienten < 65 Jahre sollten eine Hochdosis-Chemotherapie, anschließend autologe Stammzelltransplantation erhalten.
- C Patienten > 65 Jahre erhalten meist MP oder VAD.
- D Patienten mit MM können bislang nur sehr selten dauerhaft geheilt werden.

**3. Welche Aussage zu Lenalidomid und Thalidomid ist falsch?**

- A Thalidomid ist in den USA zur MM-Therapie zugelassen.
- B Thalidomid diente als Ausgangssubstanz für Lenalidomid.
- C Lenalidomid wirkt im Vergleich zu Thalidomid lediglich stärker immunmodulierend.
- D Lenalidomid und Thalidomid beeinflussen Myelomzellen und umgebende Knochenmarkstromazellen.

**4. Wirkungsmechanismus: Welche Aussage trifft nicht zu? Lenalidomid**

- A wirkt antiproliferativ
- B wirkt immunmodulierend (z. B. NK-Zell-Aktivierung)
- C kann die Erythropoese stimulieren
- D hemmt die Angiogenese nicht

**5. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist richtig?**

- A Lenalidomid wird intravenös verabreicht.
- B Lenalidomid wird überwiegend über die Fäzes ausgeschieden.
- C Lenalidomid wird nicht über CYP-Enzyme metabolisiert (präklinische und In-vitro-Daten).
- D Lenalidomid liegt im Plasma größtenteils an Proteine gebunden vor.

**6. Welche Aussage zu Phase-III-Studien ist falsch?**

- A Es wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter Erkrankung untersucht.
- B Lenalidomid wurde in Kombination mit Dexamethason eingesetzt.
- C Die Patienten wurden nach der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung mit der Studienmedikation behandelt.
- D Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

**7. Welche Aussage zu den Ergebnissen in Phase-III-Studien ist falsch?**

- A Lenalidomid verlängerte verglichen mit der Kontrolle die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung signifikant.
- B In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass nur Patienten, die erst 1 Vorbehandlung erhalten hatten, von der Therapie mit Lenalidomid profitierten.
- C Das Gesamtüberleben war mit Lenalidomid verlängert.
- D Ein Teil der Patienten erreichte in den Studien eine komplette Remission.

**8. Verträglichkeit: Was trifft nicht zu?**

- A Periphere Neuropathie trat häufig auf.
- B Die schwersten unerwünschten Wirkungen waren Neutropenie, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien.
- C Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen traten in den Studienarmen vergleichbar häufig auf.
- D Neutropenien und Thrombozytopenien waren der häufigste Grund für eine Dosisreduktion bei Gabe von Lenalidomid und Dexamethason.

**9. Wechselwirkungen: Was trifft nicht zu?**

- A Wechselwirkungen von Lenalidomid mit CYP-Enzymen sind unwahrscheinlich.
- B Lenalidomid kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva abschwächen.
- C Bei gleichzeitiger Gabe von erythropoesestimulierenden Arzneistoffen kann das Thromboserisiko steigen.
- D Bei Gabe von Lenalidomid und Dexamethason ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.

**10. Welche Aussage zur Anwendung ist falsch?**

- A Lenalidomid wird in Kombination mit Dexamethason eingesetzt.
- B Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist stets eine Dosisreduktion erforderlich.
- C Patienten, die Lenalidomid erhalten, sollten auch eine Thromboseprophylaxe erhalten.
- D An eine geeignete Empfängnisverhütung ist u. a. bei Patientinnen im gebärfähigen Alter zu denken.

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

**Lösungen aus Heft 12**

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Lenalidomid

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 Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnen<sup>t</sup>tennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Februar 2008 bis  
15. März 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2008** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Bei der Behandlung von Tumorpatienten handelt es sich in aller Regel um eine Polypharmakotherapie – bereits das verwendete Chemotherapieschema besteht häufig aus mehreren Substanzen. Aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite und der erheblichen Toxizität sind Zytostatika für Interaktionen prädestiniert [3, 5, 18, 29]. Arzneimittelwechselwirkungen bei Zytostatika lassen sich dabei als erwünscht und unerwünscht klassifizieren. Positive Arzneimittelwechselwirkungen entstehen durch die Kombination verschiedener Zytostatika oder die Kombination von Zytostatika mit anderen Wirkstoffen, die die Antitumorwirkung erhöhen. Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen können dadurch entstehen, dass die Antitumorwirkung von Zytostatika reduziert wird oder es zu einer signifikanten Toxizitätssteigerung kommt, ohne dass die zytostatische Wirkung beeinflusst wird. Dabei stellt einerseits eine Wirkungsminderung mit unzureichender Antitumorwirkung und auf der anderen Seite eine Wirkungsverstärkung mit erheblicher Toxizität ein potenziell tödliches Risiko für den Patienten dar. Nicht immer ist dabei klar, dass es sich bei der verminderten Wirkung oder der erhöhten Toxizität um die Folgen einer klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkung handelt [3, 5, 18, 29].

Der vorliegende Artikel beschäftigt sich in erster Linie mit pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Zytostatika und den zahlreichen anderen Arzneistoffen, die häufig gleichzeitig erforderlich sind und verordnet werden oder von Patienten im Rahmen der Selbstmedikation eingenommen werden. Pharmakokinetische Wechselwirkungen unter Beteiligung von Zytostatika haben auch deshalb an Bedeutung zugenommen, weil mit neuen Zytostatika wie den Tyrosinkinase-Hemmern eine ganze Reihe von Arzneistoffen auf den Markt gekommen ist, die aufgrund ihrer Verstoffwechslung und ihrer Beeinflussung metabolisierender Enzyme und Abläufe in erheblichem Ausmaß die Gefahr in sich bergen, an therapielevanten Arzneimittelwechselwirkungen beteiligt zu sein. Pharmakokinetische Wechselwirkungen können während der gesamten Passage eines Arzneistoffs durch den Körper auftreten. Im Gegensatz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen ist die Voraussage pharmakokinetischer Interaktionen schwieriger, da diese Prozesse

nur in Ausnahmefällen arzneistoffspezifisch sind. Hinzu kommt, dass sich mit dem Alter die Resorption, die Verteilung, der Metabolismus und die Elimination verändern können. Zu hierdurch veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen bei älteren onkologischen Patienten ist kaum etwas bekannt. Im Folgenden werden zunächst allgemeine Prinzipien möglicher pharmakokinetischer Wechselwirkungen abgehandelt und anschließend die mögliche Therapierelevanz beleuchtet.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:51–61.*

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen [3, 5, 7, 16, 18, 23, 29]

Die Konzentration eines Arzneistoffs im Organismus wird durch das Ausmaß der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt (nach oraler Gabe), Verteilung im peripheren Gewebe (z. B. Fettgewebe), dem hepatischen und extrahepatischen Stoffwechsel und der renalen und biliären Ausscheidung bestimmt. Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneistoffe kann diese Faktoren und damit die Plasmakonzentration des Arzneistoffs entscheidend beeinflussen. Im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie spielen neben der Resorption pharmakokinetische Interaktionen im Bereich der Arzneistoffmetabolisierung die größte Rolle.

### Wechselwirkungen bei der Resorption

Hierbei handelt es sich teilweise um Wechselwirkungen im so genannten *milieu exterieur*, das heißt, um Interaktionen vor der Resorption von Arzneistoffen. Interaktionen zwischen oral applizierten Arzneistoffen untereinander sowie zwischen Arzneistoffen und Nahrungsbestandteilen können eintreten oder begünstigt werden durch

- pH-Wert-Verschiebungen
- Verlängerung oder Verkürzung der Verweildauer im Inneren des Gastrointestinaltrakts
- Komplexbildung
- Art der Nahrung
- Beeinflussung der Darmflora

Markante Beispiele für Interaktionen dieser Art sind die Chelatbildung und Inaktivierung von Tetracyclinen oder

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer, Apotheke der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden, E-Mail: wolfgang.kaemmerer@hsk-wiesbaden.de

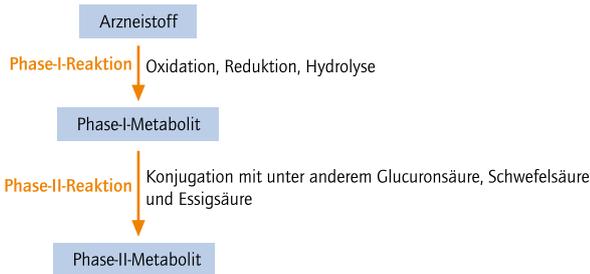


Abb. 1. Biotransformation von Arznei- und Fremdstoffen – wichtige Vorgänge [nach Mutschler, Arzneimittelwirkungen, WVG Stuttgart, 2001]

Fluorchinolonen durch polyvalente Kationen wie  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  oder  $\text{Al}^{3+}$  oder die verminderte Resorption von Cumarin-Derivaten bei gleichzeitiger Einnahme mit Colestyramin. Die Inaktivierung von Fluorchinolonen durch zweiwertige Kationen (z.B. Antazida) stellt die häufigste Wechselwirkung dar, die auf einer Normalstation des Krankenhauses beobachtet wurde.

### Wechselwirkungen durch Beeinflussung der Proteinbindung

Befinden sich gleichzeitig mehrere Arzneistoffe im Blut, so besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Bindungsstellen an die Plasmaproteine, wobei neben der Bindung an Albumin bei basischen Substanzen das saure  $\alpha$ -1-Glykoprotein am bedeutsamsten ist. Dies ist allerdings nur dann klinisch relevant, wenn Arzneistoffe mit hoher Proteinbindung, geringer therapeutischer Breite und verhältnismäßig kleinem Verteilungsvolumen betroffen sind. Wichtig für die Wirkung ist dabei die Konzentration des freien (ungebundenen) Arzneistoffs, der sich in einem Gleichgewichtszustand mit dem an Plasmaproteine gebundenen Wirkstoff befindet. Der proteingebundene Anteil des Arzneistoffs fungiert dabei als eine Art Depotform, aus der jederzeit freier Arzneistoff mobilisiert werden kann. Die Veränderung der freien Konzentration eines Arzneistoffs durch Interferenz mit anderen proteingebundenen Arzneistoffen ist ein klinisch relevanter Interaktionsmechanismus. Bedeutungsvoll ist etwa die Erhöhung der Blutungsneigung durch Verdrängung von Cumarin-Derivaten aus ihrer Proteinbindung durch einige nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Sulfonamide und Clofibrat. Klinisch relevant sind solche Interaktionen vor allem bei Arzneistoffen mit steilen Dosis-Wirkungs-Kurven und geringer therapeutischer Breite. Die Bedeutung dieser Wechselwirkung wurde lange Zeit allerdings überschätzt. Die klinische Relevanz dieses Mechanismus ist heute als eher gering einzuschätzen [4].

### Wechselwirkungen bei der Biotransformation

Da lipophile Substanzen nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend rückresorbiert werden, können sie nur langsam renal ausgeschieden werden. Um die Elimination fettlöslicher Stoffe zu beschleunigen, stehen im Körper Enzymsysteme zur Verfügung, die diese Stoffe in hydrophilere und somit leichter ausscheidbare Substanzen umwandeln. Fremdstoffe werden vor allem in der Leber und nur in untergeordnetem Maß in anderen Organen (z. B. Darm, Nieren, Lungen) metabolisiert.

Die Biotransformation von Arznei- und Fremdstoffen in der Leber umfasst Reaktionen der Phase I, wie Oxidationen, Reduktionen und Hydrolysen, sowie Reaktionen der Phase II, die sich als Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Liganden wie Glucuronsäure, Schwefelsäure, Glutathion, Glycin oder Essigsäure in der Regel an einen Metabolisierungsschritt der Phase I anschließen (Abb. 1). In ähnlicher Weise wie bei den Plasmaalbuminen ist eine Konkurrenz um die Bindungsstellen der für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme, insbesondere von Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen, möglich. Die CYP-Enzyme sind als mikrosomale mischfunktionelle Oxygenasen für die Oxidation von Arzneistoffen von großer Bedeutung. Aufgrund von Proteinsequenzhomologien werden verschiedene CYP-Enzym-Familien, -Unterfamilien und -Isoenzyme unterschieden. Für mögliche Arzneimittelwechselwirkungen sind insbesondere folgende CYP-Enzyme von Bedeutung:

- CYP3A4/5
- CYP2D6
- CYP2C19/C9
- CYP1A2
- CYP2B6

CYP3A4 ist dabei das wichtigste Enzym der oxidativen Metabolisierung von Arzneistoffen in Leber und Dünndarm. CYP-Enzyme können durch Arzneistoffe, Nahrungsmittel oder Ethanol in ihrer Aktivität moduliert werden (Enzyminduktion, Enzyminhibition) (Tab. 1). Wird ein Inhibitor eines CYP-Enzyms verabreicht, werden Konzentration und Eliminationshalbwertszeit der von diesem CYP-Enzym verstoffwechselten Substrate erhöht; durch Einnahme eines Induktors werden sie erniedrigt. Hierdurch kann es zu therapierelevanten Wirkungsverstärkungen und -vermindierungen kommen. In Tabelle 2 sind Zytostatika, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden, zusammengestellt.

Für einige CYP-Enzyme existieren genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede. Die Variabilität der Funktion dieser CYP-Enzyme ist Ursache dafür, dass bei gleicher Dosierung eines Arzneistoffs Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können. Für mehrere dieser Enzyme sind pharmakogenetische Faktoren beschrieben worden, die zum völligen Funktionsverlust oder einer erheblich herabgesetzten Aktivität des Enzyms führen. Erhalten Patienten mit solchen Enzymdefekten die Standarddosis eines Arzneistoffs, kommt es zur Kumulation im Organismus. Daraus resultieren verstärkte Wirkungen, Nebenwirkungen oder Toxizität. Eingehendere Untersuchungen zur klinischen Relevanz liegen für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 vor. So wurde für CYP2D6 gezeigt, dass etwa 7 bis 10% der mitteleuropäischen Bevölkerung schlechte Metabolisierer (poor metabolizer) mit fehlender oder reduzierter Funktion sind und etwa 1,5% der mitteleuropäischen Bevölkerung übermäßige Metabolisierer (hyperextensive metabolizer) mit einer gesteigerten Enzymaktivität. Bei etwa 1 bis 3% der deutschen Bevölkerung liegt eine genetische Variante von CYP2C9 vor, die eine nur unzureichende Metabolisierung bewirkt. Etwa 2 bis 5% der deutschen Bevölkerung sind defiziente Metabolisierer für CYP2C19 und zeigen eine fehlende Metabolisierungskapazität [10].

Tab. 1. Inhibitoren und Induktoren von CYP-Enzymen (Auswahl) [1, 3, 5, 6, 11, 18, 22, 26, 29, 31, 32]

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
<b>Inhibitoren</b>	Amiodaron	Clopidogrel	Amiodaron	Cimetidin	Amiodaron	Disulfiram	Amiodaron
	Fluorchinolone (nicht Moxifloxacin)	Thiotepa	Fluconazol	Esomeprazol	Chinidin	Ethanol	Aprepitant
	Fluvoxamin	Ticlopidin	Isoniazid	Fluconazol	Cimetidin		Cimetidin
	Ticlopidin		Ticlopidin	Fluoxetin	Clomipramin		Clarithromycin
			Voriconazol	Fluvoxamin	Fluoxetin		Delavirdin
				Ketoconazol	Haloperidol		Diltiazem
				Lansoprazol	Methadon		Erythromycin
				Omeprazol	Paroxetin		Fluconazol
				Ticlopidin	Ranitidin		Grapefruitsaft
				Valproinsäure	Ritonavir		Indinavir
				Voriconazol			Itraconazol
							Ketoconazol
							Nefazodon
							Nelfinavir
							Posaconazol
						Ritonavir	
						Saquinavir	
						Valproinsäure	
						Verapamil	
						Voriconazol	
<b>Induktoren</b>	Broccoli/Kohl	Carbamazepin	Barbiturate	Carbamazepin	(Dexamethason)	Isoniazid	Barbiturate
	Johanniskraut	Phenobarbital	Johanniskraut	Phenobarbital	(Rifampicin)		Bosentan
	Tabak	Rifampicin	Rifampicin	Phenytoin			Carbamazepin
							Johanniskraut
							Phenytoin
							Rifabutin
						Rifampicin	

Auffallend ist, dass gerade die meisten der neu auf den Markt gekommenen *Tyrosinkinase-Hemmer* aufgrund ihrer intensiven Metabolisierung durch CYP-Enzyme sowie ihrer Fähigkeit, diese Enzyme zu hemmen, besonders für Arzneimittelinteraktionen prädestiniert sind und daher besonderer Aufmerksamkeit bedürfen. Hinzu kommt, dass sie häufig auch Substrate von Transportern sind, was gleichfalls ein erhebliches Interaktionspotenzial mit sich bringen kann.

### Wechselwirkungen mit Transportern

Es existiert eine Reihe bekannter und klinisch relevanter Interaktionen, die früher nicht oder nur unvollständig erklärbar waren. Beispiele dafür sind die vielfältigen Interaktionen des herzwirksamen Glykosids Digoxin, das nur gering metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden wird. Wie mittlerweile bekannt ist, spielen für diese Wechselwirkungen Transporter wie *P-Glykoprotein* eine wichtige Rolle, wobei unter anderem Resorptions- und Ausscheidungsprozesse von Arzneistoffen beeinflusst werden. Transporter dieser Art wurden erstmals im Rahmen der primären oder sekundären Resistenz gegenüber Zytostatika beschrieben. In **Tabelle 3** wird eine Übersicht über Zytostatika, die Substrate von Transportproteinen sind, gegeben. Diese Proteine besitzen die Funktion, einen Arzneistoff, der das Zellinnere erreicht hat, in einem *gerichteten Transport* wieder aus der Zelle herauszubefördern. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist *P-Glykoprotein (P-gp)* als Produkt des MDR1-Gens (ABC1-Gen; MDR=Multi-Drug-Resistance-Gen). Es ist mittlerweile nachgewiesen, dass P-gp nicht nur

in Tumoren, sondern in vielen Geweben des Organismus vorkommt. Für den Transport von Arzneistoffen ist dabei besonders im Darm exprimiertes P-gp verantwortlich. Mit Hilfe dieses Transportproteins kommt es zu einer Verminderung der intrazellulären Konzentration verschiedener Arzneistoffe. Fremdstoffe werden entweder nicht oder nur in geringerem Umfang in den Organismus aufgenommen. Weiterhin werden auf diese Weise empfindliche Organe geschützt. So kann zum Beispiel im Dünndarm vorkommendes P-gp Substanzen zurück in das Darmlumen transportieren und deren Bioverfügbarkeit reduzieren. In Analogie zu den CYP-Enzymen kann die gleichzeitige Gabe von zwei Substraten, die über dasselbe Protein transportiert werden, zu Arzneimittelinteraktionen führen (**Tab. 4**).

### Spezifische Interaktionen von und mit Zytostatika

Die nachfolgende Aufstellung stellt das Ergebnis von Literaturrecherchen und damit eine Momentaufnahme dar [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

#### Alkylanzien [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29, 31–33]

Cyclophosphamid (Endoxan®), Ifosfamid (Holoxan®)

Cyclophosphamid wird durch CYP2B6 und 3A4 bioaktiviert, Ifosfamid durch CYP3A4. Bei Vorbehandlung mit Enzyminduktoren besteht die Möglichkeit der verstärkten Metabolisierung.

Tab. 2. Zytostatika als Substrate von CYP-Enzymen [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29, 31]

Bortezomib (und schwacher Inhibitor)	CYP3A4, 2C19
Busulfan	CYP3A4
Capecitabin (und Inhibitor)	CYP2C9
Cyclophosphamid	CYP2B6, 3A4, 2C19
Cytarabin	CYP3A4
Dasatinib (und Inhibitor)	CYP3A4
Doxorubicin	CYP3A4
Docetaxel	CYP3A4
Erlotinib	CYP3A4, 1A2
Etoposid	CYP3A4
Flutamid	CYP1A2
Ifosfamid	CYP3A4
Irinotecan	CYP3A4
Imatinib (und Inhibitor)	CYP3A4, (CYP3A4, 2C19, C9, D6)
Lapatinib (und Inhibitor)	CYP3A4, (CYP3A4, 2C8)
Nilotinib (und Inhibitor)	CYP3A4, (CYP3A4, 2C8, C9, D6)
Paclitaxel	CYP3A4, 2C8
Sorafenib	CYP3A4
Sunitinib	CYP3A4
Tamoxifen	CYP3A4
Thiotepa	CYP2B6
Vinblastin	CYP3A4
Vincristin	CYP3A4
Vinorelbin	CYP3A4

Bei vorausgehender oder gleichzeitiger Behandlung mit Enzyminduktoren wie *Phenobarbital*, *Phenytoin* oder *Johanniskraut* besteht die Möglichkeit einer Wirkungsverstärkung. Zu beachten ist die Wechselwirkung von *Grapefruitsaft* bei der oralen Gabe von Cyclophosphamid. Durch Grapefruit kann über eine CYP-Enzyminhibition die Bioaktivierung eingeschränkt werden, so dass mit einer verminderten Wirksamkeit gerechnet werden muss.

**Busulfan (Busilvex®, Myleran®)**

Busulfan wird hauptsächlich über eine Konjugation mit Glutathion metabolisiert. Dieses Konjugat unterliegt einer extensiven oxidativen Metabolisierung über CYP3A4 in der Leber. *Itraconazol* verringert die Busulfan-Clearance bis zu 25% [27].

*Phenytoin* erhöht die Clearance von Busulfan um 15% oder mehr.

*Paracetamol* vermag die Glutathion-Konzentration in Blut und Gewebe zu reduzieren. Da Busulfan über die Konjugation mit Glutathion eliminiert wird, kann es bei der Gabe von Paracetamol bis zu 72 Stunden vor der Busulfan-Gabe zu einer reduzierten Clearance von Busulfan kommen. Obgleich die klinische Bedeutung dieser Interaktion unklar ist, sollte aus Sicherheitsaspekten die gleichzeitige Gabe vermieden werden.

Bei einer Koadministration mit *Metronidazol* kann es zu einer signifikanten Erhöhung der Busulfan-Blutkonzentration kommen.

Tab. 3. Zytostatika als Substrate von Transportproteinen [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]

Dactinomycin	Lapatinib (und Inhibitor)
Daunorubicin	Mitomycin (und Inhibitor)
Doxorubicin (und Induktor)	Mitoxantron
Docetaxel	Nilotinib
Erlotinib	Paclitaxel (und Induktor)
Etoposid	Sorafenib
Imatinib	Sunitinib
Irinotecan	Vinca-Alkaloide

Tab. 4. Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]

<b>Inhibitoren</b>	Amiodaron	Methadon
	Atorvastatin	Nefazodon
	Carvedilol	Nelfinavir
	Chinin, Chinidin	Nicardipin, Nifedipin, Nitrendipin
	Ciclosporin	Omeprazol
	Clarithromycin	Pantoprazol
	Diltiazem	Pentazocin
	Erythromycin	Ritonavir
	Esomeprazol	Saquinavir
	Felodipin	Simvastatin
	Grapefruitsaft	Spironolacton
	Itraconazol	Tacrolimus
	Ketoconazol	Tamoxifen
	Knoblauch?	Verapamil
	Lansoprazol	
<b>Induktoren</b>	Amprenavir	Levothyroxin
	Carbamazepin	Morphin
	Dexamethason	Nelfinavir
	Flavonoide (z. B. Quercetin)	Rifampicin
	Indinavir	Ritonavir
	Johanniskraut	Saquinavir

tration kommen. Der Mechanismus dieser Interaktion ist bislang ungeklärt, die gleichzeitige Gabe sollte vermieden werden.

**Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)**

Dacarbazin wird durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1 metabolisiert. Dies sollte berücksichtigt werden, falls andere Arzneimittel zusammen mit Dacarbazin gegeben werden, die durch dieselben Leberenzyme metabolisiert werden.

Enzyminduktoren wie *Barbiturate*, *Johanniskraut*, *Rifampicin* oder *Phenytoin* sind theoretisch in der Lage, den Abbau von Dacarbazin zu beschleunigen und können eine Dosisanpassung erforderlich machen. Die klinische Relevanz ist bislang nicht untersucht.

Für eine gemeinsame Verabreichung mit *Mercaptopurin*, *Azathioprin* und *Allopurinol* gilt: Dacarbazin inhibiert die Xanthinoxidase und vermag theoretisch die Aktivität dieser Arzneistoffe zu erhöhen.

*Aldesleukin* (IL-2) erhöht die Clearance von Dacarbazin um 38% und kann somit dessen Aktivität verringern. Der Mechanismus dieser Interaktion ist unbekannt.

**Temozolomid (Temodal®)**

Temozolomid wird nicht über die Leber metabolisiert. Daher sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen unwahrscheinlich.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Thiotepa (Thiotepa „Lederle“ 15 mg)**

Ist ein Substrat und ein irreversibler Inhibitor von CYP2B6. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP2B6-Substraten wie *Efavirenz* und *Bupropion* kann es zu Interaktionen kommen.

Wird Thiotepa vor *Cyclophosphamid* angewendet, kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Cyclophosphamid (Sequenzabhängigkeit).

**Anthracycline [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]****Doxorubicin (Caelyx®)**

Doxorubicin wird über CYP3A4/5 rasch (innerhalb von 1 Stunde) in der Leber zu Adriamycinol, dem aktiven Hauptmetaboliten, abgebaut. Doxorubicin ist ein P-gp-Substrat. Grundsätzlich ist daher Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Inhibitoren und Induktoren von CYP-Enzymen und P-gp angezeigt.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit *Ciclosporin* kann es zu Koma und Krämpfen in Folge einer verminderten Metabolisierung und Clearance kommen. *Phenobarbital* verstärkt die Elimination von Doxorubicin, *Phenytoin-Konzentrationen* waren während einer Doxorubicin-Therapie erniedrigt.

Im Tierversuch kam es bei gleichzeitiger Gabe mit *Verapamil* zu einer verstärkten Kardiotoxizität von Doxorubicin.

**Epirubicin (z. B. Farmorubicin®)**

Von Epirubicin sind keine relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bekannt, seine Metabolisierung verläuft größtenteils über eine Glucuronidierung.

**Antimetabolite [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]****Folsäureantagonisten****Methotrexat (z. B. Methotrexat „Lederle“)**

Erhöhte Methotrexat-Konzentrationen wurden bei gleichzeitiger Gabe von *Omeprazol* beschrieben. Die Autoren schließen auf eine Hemmung der aktiven renalen Sekretion von Methotrexat durch *Omeprazol*.

Methotrexat ist stark proteingebunden und kann durch Arzneistoffe wie *Salicylsäurederivate*, *Sulfonamide*, *Hypoglykämika*, *Diphenylhydantoin*, *Tetracycline* sowie die sauren NSAR aus der Proteinbindung verdrängt werden, was zu einer erhöhten Toxizität führen kann.

Vorsicht ist geboten, falls NSAR inklusive *Salicylsäurederivate* zusammen mit Methotrexat verabreicht werden. Diese Arzneistoffe reduzieren im Tierversuch nachweisbar die tubuläre Sekretion von Methotrexat und verstärken dadurch dessen Toxizität [8, 24]. Der renale tubuläre Transport wird auch durch *Probenecid* und andere schwache organische Säuren gehemmt; eine gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat mit diesen Arzneistoffen soll daher sorgfältig überwacht werden.

**Pemetrexed (Alimta®)**

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion können *hohe NSAR-Dosen* (z. B. *Ibuprofen* > 1 600 mg/d, *Acetylsalicylsäure* ≥ 1,3 g/d) zu einer verringerten Pemetrexed-Ausscheidung mit der Folge eines vermehrten Auftretens von Nebenwirkungen führen.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die gleichzei-

tige Anwendung von Pemetrexed und NSAR (z. B. *Ibuprofen*) oder *Acetylsalicylsäure* in hoher Dosierung für mindestens 2 Tage vor bis mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermieden werden.

Da keine Daten zum Interaktionspotenzial von NSAR mit langer Halbwertszeit (z. B. *Piroxicam*) vorliegen, muss die gleichzeitige Anwendung mit Pemetrexed für mindestens 5 Tage vor bis mindestens 2 Tage nach der Therapie mit Pemetrexed vermieden werden.

Pemetrexed wird nur gering hepatisch metabolisiert. Ergebnisse aus In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass keine klinisch signifikante Inhibition der metabolischen Clearance von Arzneistoffen zu erwarten ist, die von den Cytochromen CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 und CYP1A2 metabolisiert werden.

**Pyrimidinanaloga [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]****Fluorouracil (z. B. 5-FU „Lederle“)**

Am Metabolismus von Fluorouracil ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) beteiligt, für die ein genetischer Polymorphismus bekannt ist. Die Metabolisierung von Fluorouracil ist bei Patienten mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Insuffizienz verlangsamt. Fluorouracil darf nicht zusammen mit *Brivudin*, einem irreversiblen Inhibitor der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, angewendet werden, da die Enzymhemmung zu einer Akkumulation und verstärkter Toxizität von Fluorouracil führt. Ferner muss zwischen einer Behandlung mit *Brivudin* und dem Beginn einer Therapie mit Fluorouracil ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

**Capecitabin (Xeloda®)**

Capecitabin und/oder seine Metabolite können wahrscheinlich CYP2C9 hemmen.

Eine Veränderung der Gerinnungsparameter und/oder Blutungen wurden bei Patienten beobachtet, die Capecitabin zusammen mit *Cumarin-Derivaten* wie *Warfarin* und *Phenprocoumon* (CYP2C9-Substrate) einnehmen. Diese unerwünschten Wirkungen traten innerhalb mehrerer Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung mit Capecitabin und in wenigen Fällen bis zu einem Monat nach Absetzen von Capecitabin auf. In einer klinischen Interaktionsstudie wurde nach einer Einmalgabe von 20 mg *Warfarin* die Area under the Curve (AUC, Gesamtplasmakonzentration) von S-*Warfarin* durch die Behandlung mit Capecitabin um 57% erhöht, und es wurde ein Anstieg des INR-Werts um 91% beobachtet. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Capecitabin Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ einnehmen, müssen regelmäßig die Gerinnungsparameter kontrolliert werden (Thromboplastinzeit oder INR) und die Antikoagulanzen-Dosis entsprechend angepasst werden.

Erhöhte Plasmakonzentrationen von *Phenytoin* (CYP2C9-Substrat) sind bei der gleichzeitigen Anwendung von Capecitabin mit *Phenytoin* beobachtet worden. Bei Patienten, die gleichzeitig *Phenytoin* einnehmen, sollten regelmäßig die *Phenytoin-Plasmakonzentrationen* und damit verbundene klinische Symptome überwacht werden.

Interaktionsstudien mit anderen CYP2C9-Substraten wurden nicht durchgeführt. Bei Verabreichung dieser Arzneistoffe zusammen mit Capecitabin ist Vorsicht geboten [21].

Da Capecitabin zu Fluorouracil metabolisiert wird, ist mit weiteren Wechselwirkungen zu rechnen (z. B. mit Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Inhibitoren; siehe Fluorouracil).

**Gemcitabin (Gemzar®)**

Bislang sind keine Interaktionen von Gemcitabin mit anderen Medikamenten bekannt.

**Purinanaloga [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

**Fludarabin (Fludara®)**

Bislang sind keine pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen bekannt.

**Nelarabin (Atriance®)**

In In-vitro-Untersuchungen zeigte Nelarabin keine signifikante Hemmung der Aktivität der wichtigsten hepatischen CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4.

**Monoklonale Antikörper [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

Es wurden verschiedene Abbauege beschrieben, die beim Metabolismus von Antikörpern beteiligt sind. Alle diese Wege beinhalten die Biodegradation des Antikörpers zu kleineren Molekülen, wie kleinen Peptiden oder Aminosäuren.

**Alemtuzumab (MabCampath®)**

Bisher wurden keine formellen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Alemtuzumab mit anderen Arzneistoffen durchgeführt. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Interaktionen zwischen Alemtuzumab und anderen Arzneistoffen beobachtet.

**Bevacizumab (Avastin®)**

Es existieren bislang keine Arzneimittelinteraktionsstudien mit anderen Zytostatika. In einer Phase-III-Studie bei metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums waren die Konzentrationen von *Irinotecan* bei den Patienten, die *IFL (Irinotecan/Fluorouracil/Leucovorin)* allein oder in Kombination mit Bevacizumab erhielten, vergleichbar. Die Konzentrationen von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, wurden in einer Untergruppe von Patienten analysiert (etwa 30 pro Behandlungsarm). Die SN-38-Konzentrationen waren bei den Patienten, die IFL in Kombination mit Bevacizumab erhielten, im Durchschnitt um 33% höher als bei den Patienten, die nur IFL erhielten. Wegen der hohen interindividuellen Variabilität und der kleinen Stichprobe ist unklar, ob die festgestellte Erhöhung der SN-38-Konzentration auf Bevacizumab zurückzuführen ist. Bei den mit IFL plus Bevacizumab behandelten Patienten waren unerwünschte Wirkungen wie Diarrhö und Leukopenie (bekannte Nebenwirkungen von Irinotecan) etwas häufiger, und es waren auch häufiger Dosisreduktionen von IFL erforderlich.

**Cetuximab (Erbix®)**

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten keinen Hinweis auf mögliche therapeutisch relevante Interaktionen mit anderen Arzneistoffen.

**Rituximab (MabThera®)**

Zurzeit liegen nur wenige Daten über mögliche Wechselwirkungen zwischen Rituximab und anderen Arzneimitteln vor. Insbesondere sind die Interaktionen von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (z. B. *CHOP-Schema* [Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison], *CVP-Schema* [Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison]) nicht untersucht worden.

**Trastuzumab (Herceptin®)**

Es existieren bislang keine Untersuchungen zu möglichen Arzneimittelinteraktionen beim Menschen. Relevante Wechselwirkungen mit den Begleitmedikationen, die in klinischen Prüfungen eingesetzt wurden, sind nicht beobachtet worden.

Bei der Gabe von *Paclitaxel* in Kombination mit Trastuzumab kam es zu einer Abnahme der Trastuzumab-Clearance auf die Hälfte bei Versuchen an Primaten und zu einer Zunahme der Trastuzumab-Serumkonzentration in klinischen Studien um das 1,5fache. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung gilt als gering.

**mTOR-Hemmer [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

**Temsirolimus (Torisel®)**

Temsirolimus und sein aktiver Metabolit Sirolimus sind CYP3A4/5-Substrate. Die gleichzeitige Gabe mit *Rifampicin*, einem potenten CYP3A4/5-Induktor, hatte keinen signifikanten Effekt auf die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die AUC von Temsirolimus, aber es kam zu einer um 65% verringerten  $C_{max}$  und 56% verringerten AUC von Sirolimus. Deshalb kann eine Dosisanpassung bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A4/5-Induktoren erforderlich sein.

**Platin-Derivate [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

**Carboplatin (z. B. Carboplat®)**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und *Phenytoin* kann die Phenytoin-Plasmakonzentration reduziert sein. Grund hierfür ist wahrscheinlich eine verminderte gastrointestinale Resorption.

**Cisplatin (z. B. Platinex®)**

Cisplatin kann die renale Clearance von einigen Arzneistoffen wie *Methotrexat*, *Bleomycin*, *Ifosfamid* und *Etoposid* verzögern. Gegebenenfalls sollte die Dosis dieser Substanzen reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Phenytoin wurden verringerte Phenytoin-Serumkonzentrationen beobachtet. Grund hierfür ist wahrscheinlich ein erhöhter Metabolismus von Phenytoin.

**Oxaliplatin (z. B. Eloxatin®)**

In vivo wird Oxaliplatin nicht über CYP-Enzyme metabolisiert, und es findet auch keine Hemmung dieser Enzyme statt. Es ist keine Interaktion mit Arzneistoffen, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

**Proteasom-Inhibitor [1, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

**Bortezomib (Velcade®)**

Bortezomib wird vorwiegend in der Leber hauptsächlich über CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert. Deswegen muss

die Therapie besonders intensiv überwacht werden, wenn Patienten gleichzeitig potente *CYP3A4-Inhibitoren* (z.B. Ketoconazol, Ritonavir), *CYP2C19-Inhibitoren* (z.B. Fluoxetin) oder *CYP3A4-Induktoren* (z.B. Rifampicin, Johanniskraut) erhalten. Auch bei einer Kombination von Bortezomib mit *CYP3A4-* oder *CYP2C19-Substraten* ist Vorsicht geboten. Bortezomib selbst ist nur ein schwacher Inhibitor von CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4, so dass durch Bortezomib induzierte pharmakokinetische Wechselwirkungen eher unwahrscheinlich sind.

### **Taxane [1, 2, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

#### **Docetaxel (Taxotere®)**

Docetaxel wird über CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-gp. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Docetaxel durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die CYP3A induzieren, hemmen oder P-gp hemmen (z.B. Ciclosporin, Johanniskraut), verändert werden kann [15, 28].

Docetaxel sollte – wenn überhaupt – nur vorsichtig zusammen mit *CYP3A-Inhibitoren*, *-Induktoren* sowie *P-gp-Inhibitoren* und *-Induktoren* eingesetzt werden.

Obwohl die Plasmaproteinbindung von Docetaxel hoch ist (> 95%), wurden bislang keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die eine starke Plasmaproteinbindung aufweisen, beobachtet.

#### **Paclitaxel (z. B. Taxol®)**

Paclitaxel wird über CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat und Induktor von P-gp. Demzufolge sind Interaktionen mit Induktoren und Inhibitoren von CYP-Enzymen und P-gp möglich, und Paclitaxel vermag den Transport von P-gp-Substraten zu verändern. So konnte in In-vitro-Studien gezeigt werden, dass Ketoconazol die Metabolisierung von Paclitaxel über CYP-Enzyme hemmen kann. Daher sollten *Azol-Antimykotika* und andere *CYP-Enzym-inhibitoren* und *-induktoren* – wenn überhaupt – nur vorsichtig gleichzeitig eingesetzt werden.

Fallberichte lassen vermuten, dass die Plasmakonzentration von *Doxorubicin* (und seinem aktiven Metaboliten Doxorubicinol) erhöht sind, wenn Paclitaxel und Doxorubicin kombiniert angewandt werden.

In einer Phase-I-Studie mit Paclitaxel und *Cisplatin* konnte gezeigt werden, dass die Myelosuppression höher ist, wenn Paclitaxel nach *Cisplatin* gegeben wurde und nicht in umgekehrter Reihenfolge. Die pharmakokinetischen Daten zeigten eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance von etwa 33%.

### **Topoisomerase-I-Hemmer [1, 2, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

#### **Topotecan (Hycamtin®)**

In vitro bewirkte Topotecan weder eine Hemmung von CYP1A2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 oder 4A noch der zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin-Dehydrogenase und Xanthinoxidase. In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Gabe von Granisetron, Ondansetron, Morphin oder Glucocorticoiden keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Topotecan.

### **Irinotecan (Campto®) [13, 17, 31]**

Irinotecan wird über CYP3A4 oxidativ zu einem Glutaminsäurederivat und einem primären Amin abgebaut und/oder hydrolytisch durch Carboxylesterasen zum aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt. SN-38 wird größtenteils glucuronidiert. Im Plasma liegt hauptsächlich unverändertes Irinotecan vor, gefolgt vom Glutaminsäurederivat, SN-38-Glucuronid und von SN-38.

*CYP3A4-Inhibitoren:* Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan mit Ketoconazol führt zu einer statistisch signifikanten Verringerung der AUC des Glutaminsäure-Metaboliten und zu einem deutlichen Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38), verglichen mit einer alleinigen Gabe von Irinotecan. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Irinotecan mit anderen *CYP3A4-Inhibitoren* wie Proteasehemmern kann die systemische SN-38-Exposition ebenfalls erhöht sein.

*CYP3A4-Induktoren:* Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin führt zu verminderten Plasmakonzentrationen von Irinotecan und seinen Metaboliten SN-38 und SN-38-Glucuronid. In einer pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut-Extrakt (*Hypericum perforatum*) angewendet wurden, sank die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42%. Während einer Behandlung mit Irinotecan ist die Einnahme von Johanniskraut-Präparaten daher kontraindiziert. Wechselwirkungen mit anderen Zytostatika, bei deren Metabolismus CYP-Enzyme und P-gp eine Rolle spielen, sind möglich.

*Inhibitoren der Glucuronidierung:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Irinotecan mit Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase-1A1 (UGT1A1)-Inhibitoren wie Atazanavir oder Erlotinib (Atazanavir hemmt zusätzlich CYP3A4) besteht die Gefahr einer erhöhten SN-38-Exposition. Dies sollte in Betracht gezogen werden, falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneistoffe erfolgt.

### **Topoisomerase-II-Hemmer [1, 2, 3, 5, 6, 12, 18, 29]**

#### **Etoposid, VP-16 (z. B. Vepesid®) [14, 20]**

Etoposid ist ein Substrat von P-gp und CYP3A4. Vorsicht ist daher bei der gleichzeitigen Anwendung mit Substanzen geboten, die *CYP3A4* oder *P-gp* zu induzieren oder zu hemmen vermögen. Entsprechende Befunde liegen für den *CYP3A4-Inhibitor* Ketoconazol vor.

Ähnliche Befunde gibt es auch für *Ciclosporin*, bei der gleichzeitigen Gabe kann es zu einer Aktivitätssteigerung von Etoposid kommen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Etoposid und Grapefruitsaft kam es zu einer um 25% reduzierten Bioverfügbarkeit von Etoposid [25].

### **Tyrosinkinase-Hemmer [1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 18, 19, 29]**

#### **Dasatinib (Sprycel®)**

Dasatinib ist ein *CYP3A4-Substrat* und *-Inhibitor* (Tab. 5). Andere Arzneistoffe, die durch *CYP3A4-Hemmung* oder *-Induktion* die Dasatinib-Plasmakonzentration erhöhen oder verringern könnten, sollten nur unter äußerster Vorsicht und enger Beobachtung angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe mit *CYP3A4-Inhibitoren* und *-Induktoren* (Tab. 1) sollte vermieden werden.

Die Löslichkeit von Dasatinib ist pH-abhängig. Die gleichzeitige Gabe von Dasatinib mit *Antazida* sollte daher nicht oder aber im Abstand von zwei Stunden vor oder nach der Dasatinib-Applikation erfolgen.

Die gleichzeitige Gabe von  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Protonpumpenhemmern wird nicht empfohlen, da es zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Dasatinib kommen kann.

Grapefruitsaft könnte über eine intestinale CYP-Enzyminhibition die Dasatinib-Plasmakonzentration erhöhen.

Dasatinib vermag selbst CYP3A4 zu hemmen. CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie Alfentanil, Terfenadin, Ciclosporin, Fentanyl, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus oder Ergotalkaloide sollten daher nur sehr vorsichtig gleichzeitig angewandt werden.

#### Erlotinib (Tarceva®)

Erlotinib wird in der Leber über CYP3A4 und CYP1A2 und in der Lunge möglicherweise über CYP1A1 metabolisiert. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass etwa 70% des Metabolismus von Erlotinib durch CYP3A4 erfolgen.

Der *CYP3A4-Inhibitor* Ketoconazol (zweimal täglich 200 mg p. o. während 5 Tagen) führte zu einer Zunahme der AUC von Erlotinib um 86% und der  $C_{max}$ -Werte um 69%. Daher ist Vorsicht geboten und die Dosis soll reduziert werden, wenn Erlotinib mit CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird. Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln wie Ciprofloxacin und Fluvoxamin, welche sowohl CYP3A4 als auch CYP1A2 hemmen, liegen nicht vor. Die gleichzeitige Anwendung sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

*CYP3A4-Induktoren:* Die gleichzeitige Therapie mit Rifampicin (täglich 600 mg p. o. während 7 Tagen) führte zu einer Abnahme der AUC von Erlotinib um 69%. Nach Möglichkeit sollte die gleichzeitige Behandlung mit potenten CYP3A4-Induktoren vermieden werden.

Erlotinib ist ferner ein Substrat des Wirkstoff-Transporters P-gp. Die gleichzeitige Gabe von *P-gp-Inhibitoren* wie Ciclosporin und Verapamil kann zu einer veränderten Verteilung und/oder zu einer veränderten Elimination von Erlotinib führen. Die Auswirkungen dieser Interaktion, beispielsweise auf die ZNS-Toxizität, sind nicht untersucht. Daher ist in diesen Situationen Vorsicht geboten.

#### Imatinib (Glivec®)

Imatinib ist ein Substrat von CYP3A4 und ein Inhibitor von CYP3A4, 2D6, 2C9 und 2C19 und kann somit den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Medikamente beeinflussen. Imatinib ist ein Inhibitor der Glucuronidierung.

*Induktoren von CYP3A4:* Während und vor einer Behandlung mit Imatinib ist die Einnahme von Johanniskraut-Präparaten kontraindiziert. In einer Interaktionsstudie bei Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut-Extrakt während zwei Wochen zu einer

- Abnahme der AUC von Imatinib um 32% und der Halbwertszeit von 12,8 auf 9,0 Stunden
- Senkung von  $C_{max}$  um 18%
- Erhöhung der Clearance von Imatinib um 43%

Diese Veränderungen waren statistisch signifikant und wurden in einer anderen Studie bestätigt. Bei Probanden, die mit Rifampicin behandelt wurden, wurde die Clearance von Imatinib um das 3,8fache (90%-Konfidenzintervall 3,5–4,3) erhöht und  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  und  $AUC_{0-\infty}$  um 54%, 68% und 74% reduziert. In klinischen Studien wurde gefunden, dass bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin die Imatinib-Konzentration reduziert war. Dies hatte ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie zur Folge. Ähnliche Probleme sind mit anderen CYP3A4-Induktoren (z. B. Dexamethason, Carbamazepin, Phenobarbital) zu erwarten. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Induktoren (Tab. 1) und Imatinib vermieden werden.

*Inhibitoren von CYP3A4:* Bei Probanden zeigte sich bei der Behandlung mit Imatinib und gleichzeitiger Einmalgabe von Ketoconazol eine signifikante Erhöhung der Imatinib-Konzentration (Zunahme der mittleren  $C_{max}$  und AUC von Imatinib um 26% und 40%). Mit anderen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin) liegen keine Erfahrungen vor. Grapefruitsaft könnte über eine intestinale CYP-Enzyminhibition die Imatinib-Plasmakonzentration erhöhen.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib verändert werden können: Imatinib erhöht die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Simvastatin (*CYP3A4-Substrat*) 2- bzw. 3,5fach. Eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von anderen über CYP3A4 metabolisierten Arzneistoffen (z. B. Benzodiazepinen, Calciumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ, CSE-Hemmern) durch Imatinib ist in Betracht zu ziehen.

Die Anwendung von Imatinib mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (Tab. 6) sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen. In vitro hemmt Imatinib die Aktivität von CYP2D6 bei den gleichen Konzentrationen, die auch die CYP3A4-Aktivität beeinflussen. Die systemische Exposition gegenüber *Substraten von CYP2D6* ist daher möglicherweise bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib erhöht. Da keine speziellen Studien durchgeführt wurden, wird Vorsicht empfohlen. In vitro hemmt Imatinib ebenfalls die Aktivität von CYP2C9 und CYP2C19. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin wurde eine Verlängerung der Prothrombin-Zeit gefunden. Die Behandlung mit *Cumarinen* sollte daher unter kurzfristiger Kontrolle der Prothrombin-Zeit bei Beginn und beim Beenden der Behandlung mit Imatinib und ebenso bei Änderungen der Dosis erfolgen.

Weiterhin hemmt Imatinib in vitro die O-Glucuronidierung von Paracetamol. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Gebrauch von Arzneimitteln, die Paracetamol enthalten, zu vermeiden.

#### Lapatinib (geplanter Handelsname Tykerb®)

Lapatinib ist ein Substrat von CYP3A4 und hemmt in vitro CYP3A4 und CYP2C8.

Bei gleichzeitiger Gabe des CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol und Lapatinib war die systemische Exposition gegenüber Lapatinib ungefähr um das 3,6fache gesteigert und die Halbwertszeit verlängerte sich auf das 1,7fache. Bei gleichzeitiger Gabe des CYP3A4-Induktors Carbamazepin und Lapatinib war die systemische Exposition von Lapatinib um ungefähr 72% gesenkt. Die gleichzeitige Verabreichung von

Tab. 5. Tyrosinkinase-Hemmer als Substrate und Inhibitoren von CYP-Enzymen und P-Glykoprotein

Arzneistoff	Substrat von	CYP-Enzyminhibitor	P-Glykoprotein-Substrat	P-Glykoprotein-Inhibitor
Dasatinib	CYP3A4	CYP3A4		
Erlotinib	CYP3A4, 1A1, 1A2		+	
Imatinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6	+	
Lapatinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C8/9	+	+
Nilotinib	CYP3A4	CYP3A4, 2C8/9, 2D6	+	
Sorafenib	CYP3A4	(CYP2C19, 2D6 und 3A4)	+	+
Sunitinib	CYP3A4		+	

Tab. 6. CYP-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, bei denen Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit Tyrosinkinase-Hemmern geboten ist (Auswahl)

CYP1A2	CYP2C19	CYP2C8/9	CYP2D6	CYP3A4, 5, 7
Clozapin	Amitriptylin	Celecoxib	Amitriptylin	Alfentanil
Coffein	Diazepam	Diclofenac	Clozapin	Atorvastatin
Imipramin	Lansoprazol	Ibuprofen	Codein	Benzodiazepine
Olanzapin	Omeprazol	Fluoxetin	Clomipramin	Chinidin
Riluzol	Pantoprazol	Fluvastatin	Fluoxetin	Clarithromycin
Theophyllin	Phenobarbital	Naproxen	Haloperidol	Ciclosporin
	Phenytoin	Phenprocoumon	Imipramin	Clozapin
		Phenytoin	Metoprolol	Diazepam
		Sulfonharnstoffe	Ondansetron	Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ
		Sulfamethoxazol	Propranolol	Diltiazem
		Tamoxifen	Paroxetin	Ergotalkaloide
		Torasemid	Risperidon	Erythromycin
		Warfarin	Tamoxifen	Fentanyl
			Timolol	Imipramin
			Venlafaxin	Indinavir
				Lovastatin
				Methadon
				Midazolam
				Orale Kontrazeptiva (Estrogen-Komponente)
				Ritonavir
				Sildenafil
				Sirolimus
				Simvastatin
				Tacrolimus
				Tadalafil
				Terfenadin
				Tamoxifen
				Vardenafil
				Verapamil
				Vincristin

Lapatinib mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollte daher nach Möglichkeit nicht erfolgen.

Grapefruitsaft könnte über eine intestinale CYP-Enzyminhibition die Lapatinib-Plasmakonzentration erhöhen.

Besondere Vorsicht ist auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Lapatinib und Substraten von CYP3A4 oder CYP2C8 mit einer geringen therapeutischen Breite geboten, da diese Enzyme von Lapatinib gehemmt werden. Lapatinib ist ein Substrat der Transportproteine BCRP (Breast cancer resistance protein) (ABC-Transporter ABCG2) und P-gp und hemmt diese Effluxtransporter sowie den hepatischen Aufnahmetransporter OATP 1B1 (Organic anion transporting polypeptide). Die klinische Relevanz dieser Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe oder die phar-

makologische Aktivität anderer Chemotherapeutika ist nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe mit P-gp-Inhibitoren wie Chinidin kann es zu einer Erhöhung der Lapatinib-Plasmakonzentration kommen.

#### Nilotinib (Tasigna®)

Nilotinib wird in der Leber über CYP3A4 metabolisiert und ist auch ein Substrat von P-gp. Daher ist Vorsicht beim gleichzeitigen Einsatz mit Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp geboten.

**CYP3A4-Inhibitoren:** Bei gleichzeitiger Verabreichung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol war die Bioverfügbarkeit von Nilotinib bei gesunden Probanden um das 3fache erhöht. Die gleichzeitige Behandlung mit Ke-

toconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Calrithromycin, Ritonavir und weitere Proteasehemmer) sollte daher vermieden werden. Als Alternative sollte eine Komedikation mit Arzneistoffen, die CYP3A4 nicht oder nur schwach hemmen, erwogen werden.

**CYP3A4-Induktoren:** Die gleichzeitige Verabreichung von Nilotinib und CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) kann die Exposition gegenüber Nilotinib verringern. Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit CYP3A4-Induktoren angezeigt ist, sollten alternative Arzneimittel mit geringerem Interaktionspotenzial in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel, deren Serumkonzentration durch Nilotinib verändert werden kann: In vitro ist Nilotinib ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4, 2C8, 2C9 und 2D6. Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Nilotinib mit Midazolam an gesunde Probanden erhöhte die Plasmakonzentration von Midazolam um 30%. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Nilotinib mit Substraten dieser Enzyme, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen (Tab. 6), ist Vorsicht geboten. Bei Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (Substrate von CYP2C9 und CYP3A4) sollte der INR-Wert vermehrt kontrolliert werden. Prinzipiell sollten andere Antikoagulanzen bevorzugt eingesetzt werden. Interaktionen mit Nahrungsmitteln: Grapefruitsaft und andere Lebensmittel, die CYP3A4 hemmen, sollten vermieden werden.

#### Sorafenib (Nexavar®)

Sorafenib wird in der Leber nur wenig metabolisiert. Es erscheint zu 70 bis 85% unverändert im Plasma. Der Metabolismus erfolgt sowohl durch oxidativen Abbau via CYP3A4 als auch durch Glucuronidierung via UGT1A9 und UGT1A1. Bisher sind acht Sorafenib-Metaboliten identifiziert worden, fünf davon konnten im Plasma nachgewiesen werden. Der Hauptmetabolit im Plasma, das Pyridin-8-oxid von Sorafenib, zeigt in vitro eine mit Sorafenib vergleichbare Aktivität. Dieser Metabolit entspricht etwa 9 bis 16% der zirkulierenden Sorafenib-Metaboliten.

Sorafenib hemmt die Glucuronidierung über UGT 1A1 und UGT 1A9. Die gleichzeitige Gabe von Sorafenib mit Substraten von UGT1A1 und UGT1A9 könnte somit zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sorafenib mit Arzneimitteln, welche hauptsächlich glucuronidiert werden (z. B. Barbiturate, Irinotecan, Paclitaxel, Estradiol, Propofol), ist deshalb Vorsicht geboten.

Sorafenib hemmt in vitro CYP2C19, 2D6 und 3A4. In einer Interaktionsstudie konnte bei gleichzeitiger Gabe von Sorafenib und Midazolam (Substrat von CYP3A4), Dextromethorphan (Substrat von CYP2D6 und 3A4) oder Omeprazol (Substrat von CYP2C19) hingegen keine Beeinflussung der Kinetik dieser Substrate festgestellt werden. Aus diesem Grunde erscheint eine pharmakokinetische Interaktion mit Substraten der genannten CYP-Enzyme wenig wahrscheinlich. Weiterhin hemmt Sorafenib in vitro CYP2B6, 2C8 und 2C9. Die gleichzeitige Verabreichung von Sorafenib mit Substraten dieser CYP-Isoenzyme könnte zu einer erhöhten

systemischen Exposition dieser Substrate führen. Bei Kombination mit Cumarin-Präparaten ist Vorsicht geboten.

Die Einnahme des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (1-mal täglich während 7 Tagen) hatte keinen Einfluss auf die AUC bei Einnahme einer Einzeldosis von 50 mg Sorafenib. Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Sorafenib und CYP3A4-Inhibitoren erscheint deshalb unwahrscheinlich.

Grapefruitsaft könnte über eine intestinale CYP-Enzyminhibition die Sorafenib-Plasmakonzentration erhöhen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Sorafenib das Transportprotein *P-Glykoprotein* hemmt. Erhöhte Plasmakonzentrationen von *P-gp-Substraten* wie Digoxin können bei gleichzeitiger Behandlung mit Sorafenib nicht ausgeschlossen werden.

#### Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib wird über CYP3A4 zu einem N-Desethyl-Metaboliten metabolisiert. Dieser Metabolit besitzt in präklinischen Tests die gleiche biologische Aktivität wie Sunitinib und macht 23 bis 37% der Gesamtexposition aus. Der Metabolit wird dann über CYP3A4 metabolisiert. Des Weiteren entsteht ein N-Oxid-Metabolit.

**CYP3A4-Inhibitoren:** Wurde Sunitinib (Einzeldosis) gemeinsam mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol verabreicht, erhöhten sich die  $C_{max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  von Sunitinib bei gesunden Probanden um 59% und 74%. Die Gabe von Sunitinib zusammen mit anderen CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Proteasehemmern, Cimetidin, Diltiazem könnte die Sunitinib-Konzentrationen ebenfalls erhöhen und sollte daher vermieden werden. Falls eine solche Komedikation erforderlich ist, sollte die Sunitinib-Dosis auf 37,5 mg reduziert werden.

Grapefruit-Saft könnte über eine intestinale CYP-Enzyminhibition die Sunitinib-Plasmakonzentration erhöhen.

**CYP3A4-Induktoren:** Wurde Sunitinib (Einzeldosis) gemeinsam mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin verabreicht, verminderten sich die  $C_{max}$  und AUC von Sunitinib bei gesunden Probanden um mehr als 56% und 78%. Die Gabe von Sunitinib zusammen mit Rifampicin oder anderen CYP3A4-Induktoren wie Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut-Präparaten (*Hypericum perforatum*) könnte die Sunitinib-Wirkung aufheben. Falls eine solche Komedikation erforderlich ist, kann unter sorgfältiger Beurteilung des Nutzen-Risikos die Sunitinib-Dosis in 12,5-mg-Schritten bis auf 75 mg erhöht werden. Bei Absetzen der Begleitmedikation ist die Sunitinib-Dosis zu reduzieren.

Klinische Untersuchungen mit *P-gp*-Inhibitoren liegen nicht vor. Sunitinib sollte zusammen mit *P-gp*-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden, da aufgrund von In-vitro-Daten angenommen werden kann, dass die Plasmakonzentration von Sunitinib erhöht werden kann.

#### Vinca-Alkaloide [1, 2, 3, 5, 6, 12, 18, 29]

##### Vinorelbin (z. B. Navelbine®)

Vinorelbin ist ein CYP3A4- und *P-gp*-Substrat. Pharmakokinetische Interaktionen mit *CYP-Enzyminduktoren* und *-inhibi-*

toren und *P-gp-Inhibitoren* sind daher möglich, aber bislang nicht beschrieben.

#### Vinblastin (z. B. Vinblastinsulfat-GRY)

Vinblastin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat und -Inhibitor. Bei gleichzeitiger Gabe von *Phenytoin* mit Vinblastin-haltigen Schemata wurde über reduzierte Serumkonzentrationen des Antikonvulsivums und erhöhte Krampfneigung berichtet. Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der fortlaufenden Überwachung der Serumkonzentration erfolgen. Ein Zusammenhang mit Vinblastin und dieser Wechselwirkung ist nicht gesichert. Die Wechselwirkung könnte sich aus einer reduzierten Resorption von Phenytoin und einer gesteigerten Metabolisierung und Elimination ergeben. Erythromycin vermag den Metabolismus von Vinblastin über eine CYP-Enzymhemmung zu hemmen. So wurde bei drei Patienten nach gleichzeitiger Applikation eine schwere Vinblastin-Toxizität beobachtet, die beim Absetzen von Erythromycin verschwand und bei einer erneuten Verabreichung wieder auftrat. Beide Arzneistoffe sollten daher nicht gleichzeitig gegeben werden.

#### Vincristin (z. B. Vincristin medac)

Vincristin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat. Bei gleichzeitiger Gabe von *CYP3A4-Inhibitoren* oder einer *P-gp-Inhibition* kann es durch eine verlängerte Halbwertszeit von Vincristin oder durch einen gehemmten Transport von Vincristin nach extrazellulär zu einer gesteigerten Neurotoxizität kommen.

### Fazit

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass pharmakokinetische Interaktionen eine hohe Bedeutung für Wirksamkeit und Toxizität von Zytostatika besitzen können. Im Interesse der Patienten sollte vermehrt auf solche Wechselwirkungen geachtet werden. Dies wird umso wichtiger, als mit den neuen zielgerichteten Therapeutika wie den Tyrosinkinase-Hemmern verstärkt Wirkstoffe therapeutisch genutzt werden, die ein hohes Interaktionspotenzial aufweisen.

#### Drug-drug interactions in systemic cancer therapy

Due to a narrow therapeutic index and inherent toxicity of anticancer agents drug-drug interactions in systemic cancer therapy are of particular importance. Furthermore patients often receive multiple medications. Interactions with other drugs can cause changes in the pharmacokinetic or pharmacodynamic properties of an anticancer agent that could significantly alter its efficacy or toxicity. Additionally anticancer agents are capable of altering especially pharmacokinetic properties of other drugs. The importance of these potential interactions has been growing since the introduction of tyrosine kinase inhibitors, which have a wide range of possible interactions.

The paper presents an overview of pharmacokinetic drug-drug interactions that can occur in oncology and outlines the underlying types and mechanisms giving some examples.

**Keywords:** Anticancer agents, drug-drug interactions, pharmacokinetic interactions, tyrosine kinase inhibitors

#### Literatur

1. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:111–45.
2. Baker AF, Dorr RT. Drug interactions with the taxanes: clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2001;27:221–33.
3. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489–96.

4. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115–21.
5. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:117–42.
6. Datenbank: Micromedex® Healthcare Series: Drugdex® System. Stand 30.09.2007
7. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450-3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41–57.
8. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992;26:234–47.
9. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323–9.
10. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450-2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5:6–13.
11. Internet: Cytochrome P450 Drug Interaction Table: <http://medicine.iupui.edu/flockhart>
12. Internet: Fachinformationen. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
13. Kehrer DF, Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002;20:3122–9.
14. Kobayashi K, et al. A phase I study of CYP3A4 modulation of oral etoposide with ketoconazole in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:a1489.
15. Komoroski BJ, Parise RA, Egorin MJ, et al. Effect of the St. John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism by human hepatocyte cultures. *Clin Cancer Res* 2005;11:6972–9.
16. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361–90.
17. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1247–9.
18. McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:539–44.
19. Ozvegy-Laczka C, et al. High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter. *Mol Pharmacol* 2004;65:1485–95.
20. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:491–4.
21. Reigner B, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:941–8.
22. Relling MV, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000;356:285–90.
23. Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005;6:780–9.
24. Takeda M, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:666–71.
25. Veronese ML, et al. Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice. *J Clin Pharmacol* 2003;43:831–9.
26. Xie HG, Kim RB. St John's wort-associated drug interactions: short-term inhibition and long-term induction? *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:19–24.
27. Buggia I, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). *Anticancer Res* 1996;16:2083–8.
28. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, et al. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Res* 1996;56:58–65.
29. Lam MSH, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. *J Oncol Pharm Practice* 2003;9:45–85.
30. Innocenti F, et al. A phase I trial of pharmacologic modulation of irinotecan with cyclosporine and phenobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:490–502.
31. Zanger UM, Klein K, Saussele T, Bliedernicht J, et al. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics* 2007;8:743–59.
32. Richter T, Schwab M, Eichelbaum M, Zanger UM. Inhibition of human CYP2B6 by N,N'-triethylenethiophosphoramidate is irreversible and mechanism-based. *Biochem Pharmacol* 2005;69:517–24.
33. Huitema AD, Kerbusch T, Tibben MM, Rodenhuis S, et al. Reduction of cyclophosphamide bioactivation by thioTEPA: critical sequence-dependency in high-dose chemotherapy regimens. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:119–27.

# Benzydamin – Empfehlungen und Erfahrungen bei oraler Mukositis

Dirk Keiner, Suhl, Carsten Möller, Katzhütte, und Rolf Pöhlmann, Suhl

Mukositis – die Entzündung der Mundschleimhaut – ist eine der häufigsten Komplikationen der zytostatischen Chemo- und/oder Radiotherapie. Mehr als 40 verschiedene Substanzen wurden bisher auf ihre Wirksamkeit zur Prävention und zur Therapie der Mukositis evaluiert. Ausgehend von der komplexen Pathophysiologie wird der Einsatz von Benzydamin bei Mukositis näher beleuchtet.

*Arzneimitteltherapie 2008;26:62-7.*

Allein in den USA rechnet man in diesem Jahr mit über 400 000 Patienten, die unter einer Krebstherapie eine Mukositis (siehe **Kasten**) im Mund oder in der Speiseröhre entwickeln. Besonders hoch ist das Risiko für Menschen mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich. Schleimhautschädigend wirken auch bei empfohlener Dosierung Anthracycline (Epirubicin, Doxorubicin), Antimetabolite (Methotrexat, Fluorouracil) sowie Vinca-Alkaloide. Bei den Podophyllin-Derivaten (Etoposid, Teniposid) und den Alkylanzien kommt es dosisabhängig und vor allem bei Hochdosistherapie zur Mukositis [1, 2].

Die Mukositis erhöht nicht nur die Morbidität, sondern auch die Therapiekosten [3, 4]. Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen verschlechtern das Behandlungsergebnis bei den Patienten [5]. Die sehr schmerzhafteste Mukositis veranlasst die Patienten oftmals dazu, nur eine unzureichende Mundhygiene zu betreiben [21]. Eine umfassende Prävention und Aufklärung ist daher auch im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten notwendig, etwa bei der Auswahl geeigneter Mundspüllösungen [6].

## Pathophysiologie der Mukositis

Die Mundschleimhaut ist ein typisches Umsatzgewebe [7]. Die Epithelien sind durch eine hohe Proliferationsaktivität und kurze Zellzyklusdauer gekennzeichnet. Sowohl durch die zytostatische Chemotherapie als auch durch die Bestrahlung (Radiotherapie) wird die physiologische schnelle Zellenerneuerung der Mundschleimhaut (Turnover 5 bis 14 Tage) geschädigt. Die fehlende Regeneration der abgestorbenen Zellen kann zu Mundsoor führen.

In der Vergangenheit wurde die Entstehung der Mukositis allein der direkten Einwirkung von zytostatischer Chemo- und/oder Radiotherapie auf proliferierende Epithelzellen zugeschrieben. Jüngere Forschungsergebnisse belegen jedoch, dass es sich um einen weit komplexeren, dynamischen Prozess handelt. Das Mukositis-Modell unterscheidet 5 Phasen, deren Mechanismen in **Tabelle 1** näher beschrieben sind [8–10].

Die medikamentöse DNS-Synthesehemmung betrifft auch die sich teilenden Zellen des Mukosaepithels. Zellzyklus-spezifische Antimetabolite (S-Phase des Zellzyklus) haben

### Begriffsbestimmungen

**Mukositis:** Die Entzündung der Mundschleimhaut ist eine häufige Nebenwirkung der zytostatischen Chemo- und/oder Radiotherapie, die die Lebensqualität der Betroffenen reduziert. Erste Anzeichen wie Rötungen und Schwellungen treten bei der Strahlentherapie nach etwa 2 Wochen auf, bei der Chemotherapie meist 5 bis 7 Tage nach der Zytostatika-Gabe (abhängig von der Schleimhauttoxizität des Zytostatikums). 70 bis 100% der Patienten, die eine Hochdosistherapie erhalten, leiden darunter. Es werden verschiedene Schweregrade je nach Erfassungsinstrument eingeteilt.

**Xerostomie:** Darunter wird die subjektiv empfundene Trockenheit der Mundhöhle und Lippen verstanden. Dieses Symptom kann bei verschiedenen Erkrankungen auftreten, aber auch als Nebenwirkung von über 400 Arzneimitteln. Auch Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich führen zu einer ausgeprägten Mundtrockenheit. Die Prävalenz bei hospitalisierten, palliativ behandelten Patienten liegt bei 77%.

eine höhere Mukosatoxizität. Die epitheliale Erneuerung ist vermindert, die Mundschleimhaut bildet sich zurück, meist 4 bis 5 Tage nach der zytostatischen Chemo-/Radiotherapie. Erste Ulzera werden sichtbar [11].

Der Patient beschreibt die ersten Symptome als leichtes Brennen oder als rauhe Stellen in der Mundhöhle. Nach Auftreten von Läsionen werden alltägliche Aktivitäten wie Essen, Sprechen und Schlafen stark beeinträchtigt [12].

Das individuelle Risiko wird von vielen weiteren Faktoren bestimmt. Dazu zählen unter anderem

- defekte metabolische Enzyme (z.B. Dihydropyrimidin-dehydrogenase),
- DNS-Reparaturmechanismen,
- Defizite an Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> sowie
- verzögerte Elimination antineoplastischer Substanzen durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen [13].

Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm. Dirk Keiner, Dr. rer. nat. Rolf Pöhlmann, Zentralapotheke der SRH Zentralklinikum Suhl gGmbH, Albert-Schweitzer Str. 2, 98527 Suhl, E-Mail: dirk.keiner@zs.srh.de  
Carsten Möller, Schwarzatal-Apotheke, Neuhäuser Str. 4, 98746 Katzhütte (bis März 2007 Mitarbeiter der Zentralapotheke Suhl)

Tab. 1. Phasen der Mukositis-Entstehung

1. Initiierung (akute Phase)	Die zytostatische Chemo-/Radiotherapie setzt Zytokine aus dem Epithel und subepitheliale Gewebe frei, die den Untergang von Zellen des Epithels und der Submukosa einleiten. Das Schlüsselereignis scheint dabei die erhöhte intrazelluläre Bildung von reaktiven Sauerstoff-Spezies (reactive oxygen species, ROS) zu sein, die direkt Zellen, Gewebe und Blutgefäße schädigen.
2. Hochregulierung und Erzeugung von Messenger-Signalen	Die ROS aktivieren verschiedene proinflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interleukin[IL]-1 beta, IL-6). Der Zellfaktor NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B) ist der zentrale Ausgangspunkt, der eine Heraufregulation von bis zu 200 Genen verursacht, viele von diesen haben einen Mukosa-toxischen Effekt (Gewebeschädigung, Apoptose). Antiinflammatorische Zytokine wie IL-11 wirken der frühen Entzündungsantwort entgegen. Die zytostatische Chemo-/Radiotherapie führt über die Aktivierung von Sphingomyelinasen und über den Ceramid-Pathway ebenfalls zur Apoptose. Makrophagen aktivieren Matrixmetalloproteasen (MMP1, MMP3).
3. Signalübertragung und Amplifikation	Der Mukositis-Prozess wird über positive Rückkopplungen verstärkt. TNF- $\alpha$ aktiviert den Ceramid- und Caspase-Pathway.
4. Ulzeration und Inflammation (etwa 10 Tage nach zytostatischer Chemotherapie oder Bestrahlung mit etwa 30 Gy)	Der Verlust der mukosalen Integrität führt zu extrem schmerzhaften Läsionen. Durch die fehlende Barriere steigt das Infektionsrisiko mit Bakterien, Pilzen (Candida-Spezies) und auch Viren (HSV).
5. Wundheilung (nach 2-3 Wochen)	Nach Beendigung der zytostatischen Chemo-/Radiotherapie beginnt die Heilung. Stark geschädigte Mundschleimhaut erreicht allerdings nicht wieder den ursprünglichen Zustand. Bei einer erneuten Therapie wird diese immer anfälliger bleiben als eine nicht vorgeschädigte Schleimhaut.

## Prävention und Therapie der Mukositis

Mehr als 40 Substanzen finden sich in der Literatur, die für die Prävention oder Therapie beschrieben sind [13, 14]. **Abbildung 1** zeigt mögliche Therapieoptionen mit ihren pharmakologischen Angriffspunkten.

Für die meisten dieser Substanzen muss die Evidenzlage als unzureichend bezeichnet werden. Ihr Einsatz basiert häufig lediglich auf Erfahrungswerten und vor allem mangelnden therapeutischen Alternativen.

Beispielhaft seien an dieser Stelle die in vielen Kliniken verwendeten Individualrezepturen genannt, die unter Namen wie „Düsseldorfer Mundspüllösung“ oder „Magic Mouthwash“ hergestellt werden. Enthalten sind Lokalanästheti-

ka, Antibiotika, Antimykotika, Antiseptika, Glucocorticoide oder auch Antihistaminika.

Generell werden aber gemischte Mundspülungen mit 2 oder mehr Wirkstoffen als ungeeignet betrachtet, ebenso Salbei- und Kamillentee [12].

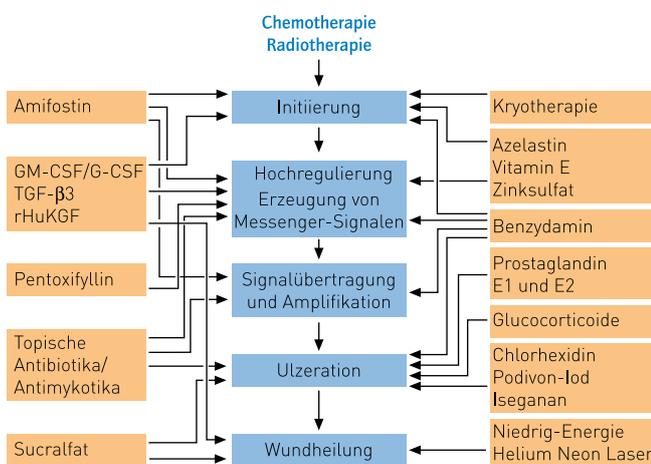
Die häufig praktizierte Herstellung durch Mischen entsprechender Fertigarzneimittel ist abzulehnen: Zum einen lassen sich Wechselwirkungen besonders der zahlreichen Hilfsstoffe nicht ausschließen, zum anderen liegen die Wirkstoffkonzentrationen durch die Verdünnung der Einzelkomponenten oft unterhalb des therapeutischen Bereichs [16].

Durch die Herstellung aus Rezeptursubstanzen lassen sich diese Probleme zwar umgehen [17], dennoch bleibt das Dilemma der mangelnden Evidenz dieser Therapien.

Einen großen Fortschritt bedeuten daher Leitlinien, die aus der Vielzahl der diskutierten Optionen Evidenz-basierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis herausarbeiten. Die bedeutendste stellt die 2004 veröffentlichte und zuletzt 2005 überarbeitete Leitlinie der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC-Guideline) dar [18]. **Tabelle 2** gibt die zentralen Empfehlungen der Leitlinie wieder. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass derzeit nur für wenige, spezielle Therapieprotokolle ausreichend geprüfte Optionen zur Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis zur Verfügung stehen.

Die in der Praxis häufig verwendeten Chlorhexidin-Lösungen haben sich in klinischen Studien mit Patienten unter Radiotherapie als unwirksame Mukositis-Prophylaxe erwiesen [19, 20].

In der Literatur finden sich verschiedenste Mundspülungen mit dem Ziel einer deutlichen Verbesserung der Mukositis sowie der Xerostomie [21]. Benzydamin-Spülungen stellen dabei eine der wenigen Evidenz-basierten Optionen dar.



**Abb. 1. Mukositis-Modell und einige Präventionsmöglichkeiten [nach 15]**  
GM-CSF/G-CSF: Granulozyten-(Makrophagen-)Kolonie-stimulierender Faktor; TGF- $\beta$ 3: transformierender Wachstumsfaktor beta 3; rHuKGF: rekombinanter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor

Tab. 2. Evidenz-basierte Optionen zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis und Verfahren mit klinisch nachgewiesener Unwirksamkeit [nach 18]

<b>Mukositis-Prophylaxe unter Strahlentherapie</b>
Sucralfat: nicht empfohlen
Antimikrobielle Lösungen: nicht empfohlen
Chlorhexidin: nicht empfohlen
Empfehlung: Benzydamin bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bei moderater Strahlendosis
Empfehlung: individuelle 3-D-Bestrahlungsplanung
<b>Mukositis-Prophylaxe unter zytostatischer Chemotherapie</b>
Empfehlung: 30 Minuten orale Kryotherapie (Eiswürfel) bei Fluorouracil-Bolus-Therapie
20–30 Minuten orale Kryotherapie (Eiswürfel) bei Bolus-Methotrexat-Therapie
Aciclovir und Analoga: nicht empfohlen zum routinemäßigen Einsatz
<b>Mukositis-Therapie: Standard-Dosis-Chemotherapie</b>
Chlorhexidin: nicht empfohlen
<b>Mukositis-Prophylaxe: Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörper-Bestrahlung plus Knochenmarktransplantation</b>
Empfehlung: Palifermin (Keratinocyten-Wachstumsfaktor 1) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen unter Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörper-Bestrahlung mit autologer Stammzell-Transplantation
Empfehlung: Kryotherapie bei Hochdosis-Melphalan-Protokollen
Empfehlung: Lasertherapie in entsprechend spezialisierten Zentren
Pentoxifyllin: nicht empfohlen
GM-CSF-Mundspülungen: nicht empfohlen

## Pharmakologie von Benzydamin

Benzydamin greift nach experimentellen Daten in 4 der 5 Phasen der Mukositis-Entstehung ein (Abb. 2). Bereits in der Initiierungsphase unterdrückt die Substanz die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) [22–24]. Eventuell erklärt sich aus diesem frühen Angriff die klinisch beobachtete überlegene Wirksamkeit einer prophylaktischen Gabe gegenüber der Therapie bei bereits bestehender Mukositis [25].

Durch Blockade des MAPK-Signalwegs (mitogen-activated protein kinase) wird die Produktion der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) gehemmt, nicht aber der von IL-6 [26–29]. Die endotheliale Expression von Cyclooxygenase 2 (COX-2) wird ebenfalls durch Benzydamin verändert [26]. Die gute und schnelle bakterizide Aktivität der Substanz (0,1%) wurde unter anderem an klinisch mehrfach resistenten Isolaten von Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen [30, 31]. Dadurch kann das Infektionsrisiko in der Ulzerationsphase gesenkt werden.

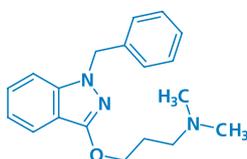


Abb. 2. Benzydamin

Die lokalanästhetische Wirkung erklärt sich aus der Strukturverwandtschaft mit Lokalanästhetika (Abb. 2) und durch die hohe Membranaffinität mit Membran-stabilisierender Wirkung [32]. Diese Eigenschaft ist vor dem Hintergrund der oft schmerzhaften oralen Läsionen bei Patienten, die eine zytostatische Chemo- und/oder Radiotherapie erhalten, vorteilhaft. Aufgrund der Pathophysiologie der oralen Mukositis (s. o.) stellen antiinflammatorisch wirkende Substanzen wie Benzydamin ein viel versprechendes Therapieprinzip dar [33].

## Klinische Untersuchungen

Zur Mukositis-Prophylaxe während und nach einer Radiotherapie wird gemäß der MASCC-Guideline Benzydamin empfohlen (Evidenzgrad 1A) [10, 18].

Diese Empfehlung beruht vor allem auf der multizentrischen, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie von Epstein et al. [29].

172 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden vor und bis 2 Wochen nach Bestrahlung mit 0,15%iger Benzydamin-Mundspüllösung oder einer Placebo-Spülung behandelt. Primärer Endpunkt war die Schwere der Mukositis, definiert als 4-Punkt-Score, der an 14 festgelegten Stellen der Mundhöhle bei jeder klinischen Visite erhoben wurde. Benzydamin führte zu einer signifikanten Reduktion des mittleren Mukositis-Scores um 30%. Im Vergleich zu Placebo hatten die Patienten signifikant weniger Schmerzen, was sich in einem geringeren Analgetika-Bedarf manifestierte. Diese Ergebnisse wurden aktuell in einer ebenfalls Placebo-kontrollierten Studie bestätigt, die bislang nur als Abstract veröffentlicht ist [34].

Die genannten Arbeiten bestätigen die Ergebnisse zahlreicher kleinerer Untersuchungen, in denen sich Benzydamin bei Patienten unter Radio- oder Radiochemo-Therapie ebenfalls als wirksam in der Prävention und Therapie der oralen Mukositis erwies [25, 35–39]. Aufgrund kleiner Patientenzahlen und/oder methodischer Mängel besitzen diese Untersuchungen allerdings wenig Aussagekraft.

Analoge positive Effekte wurden bei Patienten unter zytostatischer Chemotherapie gefunden, bei der Qualität der Daten gelten allerdings die gleichen Einschränkungen [25, 40].

In einer neueren Untersuchung mit 14 Radiotherapie-Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde der Mukositis-präventive Effekt einer 0,15%igen Benzydamin-Mundspülung mit dem einer 0,2%igen Chlorhexidin-Lösung verglichen [41]. In der Benzydamin-Gruppe waren sowohl Mukositis-Score als auch der oropharyngeale Schmerz-Score reduziert, wegen der geringen Patientenzahl erreichten die Unterschiede allerdings keine statistische Signifikanz.

Aus sicherlich gleichen Gründen ließ sich bereits in einer älteren, unverblindeten Vergleichsuntersuchung (n = 25) kein Unterschied in der Effektivität von Chlorhexidin- und Benzydamin-Spülung bei Radiotherapie-Patienten feststellen [42].

In zwei kleineren Studien mit 34 und 40 Kindern, die eine zytostatische Chemotherapie erhielten, erwiesen sich Chlorhexidin-Spülungen sogar als wirksamer in der Muko-

sitis-Prävention als Benzydamin-Lösung [43, 44]. Allerdings wurden die Spüllösungen nur 2-mal täglich angewendet, so dass nicht von der maximalen klinischen Wirkung ausgegangen werden kann (zum Vergleich: In der Arbeit von Epstein et al. spülten die Patienten 4- bis 5-mal täglich [29]).

## Nebenwirkungen

Benzydamin wird seit 1966 topisch in unterschiedlichen Konzentrationen in Form von Salben, Cremes, und Lösungen angewandt, früher war es darüber hinaus als systemisch anzuwendendes Antiphlogistikum auf dem Markt [45].

Dabei kristallisierte sich die Kontakt- oder Photokontakt-Dermatitis als häufigste unerwünschte Wirkung der Substanz heraus. Sie ist sowohl nach systemischer als auch topischer Applikation beschrieben [46–52]. Ihre Inzidenz wird laut Fachinformation mit „gelegentlich“ ( $> 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) angegeben [53].

Es finden sich Hinweise, dass Benzydamin aufgrund des Geschmacks von Patienten häufig abgelehnt wird und so die Compliance verringert ist [54]. Offen ist jedoch, welchen Anteil die Galenik der Lösungen an diesen Störwirkungen besitzt.

Der Alkoholgehalt der auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel erweist sich speziell bei Patienten mit höhergradiger Mukositis als problematisch. Im klinischen Alltag sollten Spülungen ohne Alkohol verwendet werden, da Alkohol die ohnehin „gereizte“ Mundschleimhaut zusätzlich reizt und austrocknet, was zum Teil mit erheblichen Schmerzempfindungen beim Spülen verbunden sein kann. So berichten in einer klinischen Untersuchung 12 von 13 Patienten über Missempfindungen wie Schmerzen und Brennen beim Spülen mit der alkoholhaltigen Benzydamin-Lösung [42].

In einem Fallbericht waren 3 von 9 Kindern wegen dieser Störwirkungen nicht in der Lage, die Lösung wie vorgesehen anzuwenden [55]. Speziell in Fällen mit stärker ausgeprägter Mukositis erwies sich die Lösung als unbrauchbar. In beiden Arbeiten wird ausdrücklich auf den enthaltenen Alkohol der Spülungen als mögliche Ursache hingewiesen.

## Alkoholfreies Benzydamin-Mundspülgel

Im Zentralklinikum Suhl ist eine alkoholfreie Zubereitung mit 0,15% Benzydamin-HCl entwickelt worden, die den meisten empfohlenen Anforderungen gerecht wird [56]:

- Alkoholfreie Zubereitung
- Kein Wachstumsfaktor
- Einfache orale Anwendung
- Angenehmer Geschmack (und damit hohe Patientenakzeptanz)
- Angenehme Konsistenz (und damit lange Verweildauer an der Mundschleimhaut)
- Moderater Preis

Die Zusammensetzung wird in **Tabelle 3** beschrieben. Als Anwendungsgebiete im Klinikum gelten:

- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Reizungen in Mund- und Rachenraum

Tab. 3. Zusammensetzung Benzydamin-Mundspülgel

Benzydamin-HCl	0,3 g
Natriumhydrogencarbonat	0,08 g
Saccharin-Na	0,2 g
Polysorbat 20	1,0 g
Povidon K 25	20,0 g
Glycerol 85 %	30,0 g
HEC-Schleim 4 %	60,0 g
Pfefferminzöl	6 Tr.
Lebensmittelfarbstoff grün	4 Tr.
Wasser für Injektionszwecke	ad 200,0 g

- Prävention der durch eine zytostatische Chemo- und/oder Radiotherapie-induzierten oralen Mukositis
- Therapie der durch eine zytostatische Chemo- und/oder Radiotherapie-induzierten oralen Mukositis

Als Vehikel wurde ein flüssiges Oralgel entwickelt, das neben dem Gelbildner Hydroxyethylcellulose (HEC) den Filmbildner Polyvinylpyrrolidon (Povidon) enthält. Damit soll eine längere Kontaktzeit (Wirkungsdauer) sowie eine abdeckende Wirkung auf die Läsionen erreicht werden.

Die beschriebene Galenik wurde in Anlehnung an das unter anderem in den USA und England vertriebene Medizinprodukt Gelclair® gewählt. Die Hauptinhaltsstoffe bei diesem Oralgel sind Natriumhyaluronat und Polyvinylpyrrolidon. Es soll orale Läsionen abdecken und so vor weiterer schmerzhafter Stimulation schützen [57]. Aussagekräftige klinische Daten existieren allerdings kaum: Lediglich eine unkontrollierte Anwendungsbeobachtung dient als Nutzenbeleg [58].

Dennoch haben wir uns entschlossen, dieses Prinzip aufgrund der zumindest ansatzweise vorhandenen Evidenz in unsere Formulierung einfließen zu lassen, zumal ähnliche gelartige Formulierungen (Speichelersatzmittel) subjektiv unangenehme Nebenwirkungen einer Strahlentherapie wie Mundtrockenheit zu mildern vermögen [21, 59].

Das Netzmittel Polysorbat dient einer besseren Verteilung des Gels auf der Mundschleimhaut. Als hydratisierender Zusatz ist Glycerol enthalten. Ferner enthält das Gel Aromastoffe, Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Werts sowie Lebensmittelfarbstoff und Konservierungsmittel (im HEC-Schleim).

## Praktische Erfahrungen und Zusammenfassung

Im Rahmen einer Piloterhebung zur Wirksamkeit und Sicherheit des Mundgels mit Patienten der HNO-Klinik am Klinikum Suhl (n = 10; 20% weiblich; Alter: 48–65 Jahre, Pharynx-Karzinom) wurde der Geschmack unserer Zubereitung als angenehm oder neutral bewertet. Das Mundspülgel wurde im Mittel 4-mal pro Tag verwendet (Minimum: 3; Maximum: 5). In der Literatur bei größeren Patientenpopulationen beschriebene Nebenwirkungen wie Brennen/Schmerzen gaben die Patienten nicht an [29].

In der Mehrzahl der Fälle lag eine Mukositis Schweregrad 1 (nach WHO) vor. Die Mundschleimhaut vor dem Benzydamin-Einsatz war im Mittel 4 Wochen entzündet. Der mittlere Summenwert der Schmerzintensität im Brief

Pain Inventory (BPI) lag bei 13. Die subjektive empfundene Schmerzlinderung der Hals- und Mundschmerzen, bezogen auf die vergangenen 24 Stunden, ergab im Durchschnitt 40%. Dies verdeutlicht, dass diese Schmerzen andauernde Aufmerksamkeit und ein zusätzliches Schmerzmanagement gemäß den WHO-Richtlinien verlangen. Bei einer 20-jährigen Patientin mit nodulär sklerosiertem Non-Hodgkin-Lymphom konnte unter Chemotherapie (BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [=Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin [=Oncovin], Procarbazine, Prednison) der Mukositis-Schweregrad mit Benzzydamin-Spülung innerhalb weniger Tage von 4 auf 1 verringert werden. Die Patientin wendete das Gel 4-mal täglich an. Die ambulante Weiterverordnung gestaltete sich aufgrund des Rohstoffbezugs seitens der öffentlichen Apotheke allerdings als schwierig. Dass die Patienten mit Mukositis besonderer Aufmerksamkeit bedürfen, steht außer Frage. Die beste Substanz ist allerdings noch nicht gefunden, die Pathogenese noch nicht abschließend erforscht. Wegen des komplexen Pathomechanismus gilt es als unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Arzneimittel die Lösung darstellt [60]. Benzzydamin wird derzeit auf seine schmerzlindernden Effekte weiter untersucht [12]. Topisch eingesetzt, stellt es eine wirksame und interessante Alternative bei der Prophylaxe und Therapie der klinisch bedeutsamen Mukositis im Krankenhaus dar.

### Benzzydamine – recommendations and experiences in oral mucositis

Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis represents a therapeutic challenge frequently encountered in cancer patients. More than 40 different substances were evaluated in terms of prevention and treatment of mucositis. The implementation of benzzydamine is discussed based on the facts of the complex pathogenesis.

**Keywords:** Benzzydamine, mucositis, mouthwash-gel, pharmaceutical care

### Literatur

1. Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer* 2004;12:526–30.
2. Höckel M, Heckel U, Nagel GA. *Der Krebs-Patient in der Apotheke*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2003.
3. Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobrez D, et al. Mucositis in head and neck cancer: Economic and quality-of-life outcomes. *JNCI Monographs* 2001;29:45–51.
4. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:329–36.
5. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253–62.
6. Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, et al. *Manuale zur pharmazeutischen Betreuung*. Band 8: Maligne Erkrankungen. Eschborn: Govi Verlag, 2006.
7. Riesenbeck D, Doerr W. Reaktion der Mundschleimhaut auf Bestrahlung. Supportivtherapie, Folge 7. *Im Focus Onkologie* 2001;3:54–5.
8. Sonis ST, Elting LS, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(Suppl 9):1995–2025.
9. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277–84.
10. Steingraber M, Feyer P, Ortner P. *MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumortherapie*. [http://www.mascc.org/media/Resource\\_centers/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/media/Resource_centers/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)
11. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist* 1998;3:446–51.
12. Margulies A, Bigler-Perrotin L, Cavalli YW, Bachmann-Mettler I. Orale Mukositis bei Patienten unter Tumortherapie. *Onkologie* 2007;13:350–5.

13. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290–315.
14. Buckner CD. Exploring the current management of mucositis. *Current topics in oncology* 2003. [http://professional.cancerconsultants.com/current\\_oncology\\_2003.aspx?id=30366](http://professional.cancerconsultants.com/current_oncology_2003.aspx?id=30366)
15. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006;85:690–700.
16. Westfeld M, Liekweg A, Jaehde U, Freidank A. Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten. *Im Focus Onkologie* 2003;10:62–7.
17. Paoletti J, McCord K. Compounding mouthwashes and rinses for oral ulcerations. *Int J Pharm Comp* 1999;3:8–12.
18. Rubenstein EB, Peterson DE, Keeffe D, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(Suppl 9): 2026–46.
19. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994;12:2630–3.
20. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:154–61.
21. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichlersatzmittel bei Patienten mit Xerostomie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2002;112:1037–48.
22. Baggolini M, Mauderli P, Näf U, Catanese B. Effect of benzzydamine on exocytosis and respiratory burst in human neutrophils and mononuclear phagocytes. *Agents Actions* 1985;16:346–52.
23. Müller-Peddinghaus R, Wurl M, Lenoir G, Houben A, et al. Einfluss von Benzzydamin auf die Bildung und Interaktion von reaktiven Sauerstoffspezies und die Zyklo- und Lipoxigenase. *Arzneimittelforsch/Drug Res* 1987;37:601–5.
24. Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 2005;69:919–29.
25. Schubert MM, Newton RE. The use of benzzydamine HCl for the management of cancer therapy-induced mucositis: preliminary report of a multicenter study. *Int J Tissue React* 1987;9:99–103.
26. Sonis ST, Watkins B, Fey E, Yuschak M, et al. Mechanism of action of benzzydamine in the treatment of oral mucositis. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):8040.
27. Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P, Luini W, et al. Benzzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br J Pharmacol* 2003;140:377–83.
28. Modeer T, Yucel-Lindberg T. Benzzydamine reduces prostaglandin production in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 $\beta$  or tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Acta Odontol Scand* 1999;57:40–5.
29. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, et al. Benzzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92:875–85.
30. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antibacterial activity of benzzydamine and antibiotic-benzzydamine combinations against multifold resistant clinical isolates. *Arzneimittelforschung/Drug Resist* 1996;46:320–3.
31. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. *J Chemother* 1992;4:347–52.
32. Cioli V, Corradino C, Scorza Barcellona P. Review of pharmacological data on benzzydamine. *Int J Tissue React* 1985;7:205–13.
33. Lalla RV, Schubert MM, et al. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Supp Care Cancer* 2006;14:558–65.
34. Kamian S, Kazemian A. Benzzydamine for prophylaxis of radiation induced oral mucositis in head and neck cancers: double blind clinical trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):9042.
35. Kim JH, Chu F, Lakshmi V, Houde R. A clinical study of benzzydamine for the treatment of radiotherapy-induced mucositis of the oropharynx. *Int J Tissue React* 1985;7:215–8.
36. Prada A, Lozza L, Moglia D, Sala L, et al. Effects of benzzydamine on radiochemotherapeutic mucositis of the oral cavity. *Int J Tissue React* 1985;7:237–9.
37. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzzydamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:145–8.
38. Prada A, Chiesa F. Effects of benzzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987;9:115–9.
39. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, et al. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzzydamine hydrochloride rinse. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989;16:1571–5.
40. Sonis ST, Clairmont F. Benzzydamine HCl in the management of chemotherapy-induced mucositis: I. Pilot study. *J Oral Med* 1985;40:67–71.

41. Cheng KK, Yuen JK. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2006;29:423–30.
42. Samaranyake LP, Robertson AG, MacFarlane TW, Hunter IP, et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988;39:291–4.
43. Cheng KKF. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8:341–9.
44. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208–16.
45. Müller-Peddinghaus R. Neue pharmakologische und biochemische Befunde zum Wirkmechanismus des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Benzydamin. Eine Synopsis. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1987;37:635–45.
46. Balato N, Lembo C, Patruno C, Bordone F, et al. Contact dermatitis from benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1986;15:105.
47. Christophersen J. Allergic contact dermatitis to benzydamine. *Contact Dermatitis* 1987;16:106–7.
48. Frosch PJ, Weickel R. Photokontaktallergie durch Benzydamin (Tantum). *Hautarzt* 1989;40:771–3.
49. Vincenzi C, Cameli N, Tardio M, Piraccini BM, et al. Contact and photocontact dermatitis due to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1990;23:125–6.
50. Foti C, Vena AG, Angelini G. Occupational contact allergy to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1992;27:328–9.
51. Bujan JJG, Lorentzen RI, Arechavala RS. Allergic contact dermatitis from benzydamine with probable cross-reaction to indomethacin. *Contact Dermatitis* 1993;28:111–2.
52. Henschel R, Agathos M, Breit R. Photocontact dermatitis after gargling with a solution containing benzydamine. *Contact Dermatitis* 2002;47:53.
53. CSC Pharmaceuticals Germany GmbH, Fachinformation Tantum verde, Stand 09/2005.
54. Doerr W, Groetz KA, Hartmann JT, Riesenbeck D. Orale Mukositis. Experimentelle und klinische Ansätze zur Prävention und Behandlung. *Onkologe* 2007;13:150–7.
55. Lever SA, Dupuis LL, Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:359–61.
56. Orale Mucositis: <http://www.serenex.com/Page105> (zuletzt aufgerufen am 01.10.2007)
57. Smith T. Gelclair: Managing the symptoms of oral mucositis. *Hosp Med* 2001;62:623–6.
58. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: Preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manag* 2002;24:456–7.
59. Grötz KA. Die Mundhöhle des Patienten mit Kopf-Hals-Strahlentherapie. *Im Focus Onkologie* 2003;7–8:58–61.
60. Wright J, Feld R, Knox J. Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:193–200.

# Fungämierisiko durch Gabe von *S. boulardii* bei Intensivpatienten?

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin, und Matthias Trautmann, Stuttgart

Der in mehreren probiotischen Präparaten enthaltene Hefepilz *Saccharomyces boulardii* ist nach neueren Erkenntnissen mit *Saccharomyces cerevisiae*, der Bäckerhefe, identisch. Können die in der Vergangenheit wiederholt berichteten, teilweise klinisch schwer verlaufenden Fungämien durch *S. cerevisiae* bei Intensivpatienten dadurch erklärt werden, dass bei diesen Patienten *S.-boulardii*-Präparate zur unterstützenden Therapie einer *Clostridium-difficile*-Kolitis eingesetzt wurden?

## Hintergrund

In den letzten beiden Jahren wurde in der internationalen Literatur eine erhebliche Zunahme von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen, verursacht durch *Clostridium difficile*, beschrieben. Die Zunahme der Fälle betraf sowohl die USA und Kanada als auch europäische Länder wie England und Frankreich. In Deutschland fällt derzeit ebenfalls eine erheblich steigende Tendenz auf. Die Ursache für die Fallzunahme hängt auf dem amerikanischen Kontinent mit der Ausbreitung eines neuen, hypervirulenten Erregerstammes zusammen, der als Pulsotyp NAP 1 oder Ribotyp 027 bezeichnet wird [1]. Dieser Erregerstamm wurde allerdings in Deutschland noch nicht beschrieben.

## Probiotische Begleittherapie der *C.-difficile*-Kolitis

Zur Therapie der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö verwenden viele Kliniker zusätzlich zu den Standardantibiotika Metronidazol oder Vancomycin probiotisch aktive Präparate. Bevorzugt eingesetzt werden Kapseln, die in lyophilisierter Form Hefepilze der Spezies *Saccharomyces boulardii* enthalten (z. B. Perenterol®, Santax® S). *S. boulardii* wurde früher als eigene, avirulente Hefepilzspezies angesehen, ist aber aufgrund neuerer molekular-genetischer Untersuchungen der Spezies *S. cerevisiae* (Bäcker-, Bier- und Weinhefe) zuzuordnen [2]. Die Bezeichnung *S. boulardii* wird heute

in probiotischen Präparaten nur aus historischen Gründen beibehalten. Untersuchungen zur Virulenz von *S. boulardii/cerevisiae* erbrachten neuerdings Hinweise dafür, dass es sich um eine Stammvariante handelt, die im Vergleich zu Stämmen aus der Nahrungsmittelindustrie etwas erhöhte Virulenzeigenschaften (z. B. Proteaseproduktion, Phospholipaseproduktion) besitzt [3].

Der Einsatz von *S. cerevisiae/boulardii* bei *C.-difficile*-Kolitis beruht auf mehreren Studien, die bei prophylaktischer Anwendung das Risiko einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö verringerten. Zur Frage der Wirkung bei bereits eingetretener, klinisch manifester *C.-difficile*-Erkrankung existieren allerdings nur zwei klinische Studien mit geringer Fallzahl aus den Jahren 1994 und 2000.

In der ersten Studie verringerte sich das Rezidivrisiko nach einer Episode von *C.-difficile*-Kolitis von 45 % auf 26 %, wenn zusätzlich zu den Standardantibiotika Metronidazol oder Vancomycin ein *S.-boulardii*-Präparat in einer Dosierung von 1 g/Tag über vier Wochen verordnet wurde [4].

Dieser Unterschied beruhte allerdings nur auf einem statistisch signifikanten Effekt bei rezidivierender *C.-difficile*-Erkrankung (Reduktion des erneuten Rezidivrisikos von 64,7 % unter Placebo auf 34,6 % unter *S. boulardii*,  $p = 0,04$ ), während bei erstmaliger Manifestation kein nennenswerter Unterschied erkennbar war [4]. Es blieb unklar, worauf der protektive Effekt von *S. boulardii* beruhte und warum dieser

nur ab dem ersten Rezidiv eintrat. Eine nachfolgende Studie der gleichen Arbeitsgruppe, mit der der Effekt von *S. boulardii* abgesichert werden sollte, zeigte keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, wenn *S. boulardii* in Kombination mit Metronidazol oder niedrig dosiertem Vancomycin (500 mg/Tag) eingesetzt wurde. Ein Effekt war lediglich erkennbar, wenn eine hohe orale Vancomycin-Dosis von 2 g/Tag zusammen mit *S. boulardii* eingesetzt wurde [5].

Eine genauere Betrachtung der Daten zeigt allerdings, dass die in der Originalpublikation postulierte statistische Signifikanz für diese Aussage nur begrenzt nachvollzogen werden kann (Tab. 1). Es ist durchaus denkbar, dass die Effekte von *S. boulardii* in beiden Studien lediglich auf Zufallsschwankungen beruhten.

## Fungämie durch *S. cerevisiae*

Inzwischen wurden in den letzten Jahren immer mehr Fälle bekannt, in denen es zu einer Sepsis bzw. Fungämie durch *S. cerevisiae* kam. Eine Übersicht über die bis 2004 publizierten Fälle, einschließlich dreier von den Autoren selbst beobachteter Patienten, gaben

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Leiter des Instituts für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart, E-Mail: m.trautmann@katharinenhospital.de  
Hardy-Thorsten Panknin, Badensche Straße 49, 10715 Berlin, E-Mail ht.panknin@tiscali.de

Tab. 1. Effekt von *S. boulardii* bei rezidivierender *C. difficile*-Kolonitis [nach 5]

Studiengruppe	Rezidivrate unter Therapie mit:		
	Vancomycin, hohe Dosis (2 g/Tag)	Vancomycin, niedrige Dosis (500 mg/Tag)	Metronidazol (1 g/Tag)
Mit <i>S. boulardii</i>	3/18 (16,7 %) <sup>a</sup>	23/45 (51,1 %)	13/27 (48,1 %)
Mit Placebo	7/14 (50,0 %) <sup>b</sup>	17/38 (44,7 %)	13/26 (50,0 %)

<sup>a</sup> versus <sup>b</sup>: In der Originalarbeit wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test verwendet, der Signifikanz ergab ( $p = 0,04$ ). Bei Fallzahlen < 10 wird jedoch die Verwendung des Chi-Quadrat-Tests mit Yates-Korrektur empfohlen. Bei Anwendung eines solchen Tests ergibt sich ein p-Wert von 0,1023 (nicht signifikant). Der exakte Test nach Fisher ergibt ebenfalls keine Signifikanz ( $p = 0,0623$ ). (Nachberechnungen der Autoren, Chi-Square-Tests unter [www.graphpad.com/quickcalcs/](http://www.graphpad.com/quickcalcs/)).

Tab. 2. Klinische Charakteristika bei *S. cerevisiae*-Fungämie [nach 6]

Variable	Patienten [n] (%)
Gesamtzahl bis 2004 publizierter Fungämie-Fälle	60 (100)
Zentraler Venenkatheter vorhanden	55 (91,7)
Intensivaufenthalt dokumentiert	29 (48,3)
Therapie mit <i>S. boulardii</i> -Präparat	25 (41,7)
Therapie eines/mehrerer Bettnachbarn mit <i>S. boulardii</i> -Präparat	7 (11,7)
Metastatische Pilzabszesse innerer Organe	2
Herz-/Gefäßkomplikationen	7
- Native Klappenendokarditis	1
- Neugeborenes mit Ductus-arteriosus-Endokarditis	1
- Prothesenklappen-Endokarditis	4
- Infektion einer Aortenprothese	1
Therapie	
- Amphotericin-B-Monotherapie	24 (40,0)
- Monotherapie mit liposomalem Amphotericin B	2
- Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin	2
- Miconazol plus Flucytosin	1
- Fluconazol	18 (30,0)
- Ketoconazol	1
Operation (z. B. Abszessexzision, Herzklappenersatz)	3
Verstorben	17 (28,3)

im Jahre 2005 Dr. Patricia Munoz und Mitarbeiter aus der Universitätsklinik „Gregorio Maranon“ in Madrid [6]. Aus der Darstellung in **Tabelle 2** wird ersichtlich, dass mehr als die Hälfte aller Patienten, bei denen eine Fungämie durch *S. cerevisiae* dokumentiert wurde, entweder eine Therapie mit *S. boulardii* erhalten hatte oder aber der Bettnachbar mit einem solchen Präparat therapiert wurde. Über 90 % der betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Erkrankung mit einem zentralen Venenkatheter versorgt. Die Erkrankung führte bei einigen Patienten zu metastatischen Absiedlungen im Gefäßsystem oder inneren Organen, bei drei Patienten war deshalb eine Operation erforderlich. Von

den fünf Patienten mit gesicherter und einem Patienten mit wahrscheinlicher Endokarditis durch *S. cerevisiae* verstarb ein Patient trotz chirurgischer Exzision der betroffenen Klappe. Aus **Tabelle 2** ist ersichtlich, dass die Fungämie durch *S. cerevisiae* ein Problem darstellt, welches in erster Linie Intensivpatienten betrifft, die mit einem zentralen Venenkatheter versorgt sind. Eine Immunsuppression scheint nicht bevorzugt mit *S. cerevisiae*-Fungämie assoziiert zu sein. Die Verläufe sind offensichtlich in einem Teil der Fälle komplikationsreich, vor allem besteht in etwa 10 % der Fälle die Gefahr einer Endokarditis oder Gefäßprotheseninfektion.

## Hypothesen zur Fungämie-Pathogenese

Es ist davon auszugehen, dass bisher vielen Klinikern der Zusammenhang zwischen einer oralen *S. boulardii*-Therapie und dem Nachweis von *S. cerevisiae* in einer Blutkultur nicht geläufig war. Möglicherweise ist daher in einem Teil der in **Tabelle 2** zusammengefassten Fälle ein Bezug zu einer solchen Therapie nicht hergestellt worden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit stellt in der Mehrzahl der Fälle von *S. cerevisiae*-Fungämie ein oral verabreichtes *S. boulardii*-Präparat die Erregerquelle dar. Die molekulare Identität zwischen den Blutkulturisolaten von *S. cerevisiae* und dem im Präparat enthaltenen *S. boulardii*-Stamm konnte in der spanischen Studie für die beobachteten drei Fälle bewiesen werden [6], ebenso wie bei einem kürzlich beschriebenen Ausbruch von sieben Fällen, die in einem Intensivbehandlungszimmer bei Nachbarpatienten einiger mit *S. boulardii* behandelter Patienten auftraten [7].

Als Hypothese zur Entstehung derartiger Erkrankungen wurden zwei Mechanismen diskutiert:

1. Bei Intensivpatienten werden die Kapseln des *S. boulardii*-Präparates meist geöffnet und der Inhalt in Flüssigkeit suspendiert. Diese wird in eine Spritze aufgezogen und über die Magensonde verabreicht. Bei dieser Manipulation könnte es zu einer Kontamination der Finger und Hände des Intensivpflegepersonals kommen. Bei nachfolgenden Handgriffen am zentralen Venenkatheter könnten die Erreger in die Blutbahn inokuliert worden sein. Für diesen Weg spricht die Tatsache, dass in einzelnen Fällen auch Nachbarpatienten betroffen waren, die selbst kein *S. boulardii*-Präparat erhielten [7, 8].
2. Die Einschwemmung der Erreger könnte durch intestinale Translokation zustande gekommen sein. Dass die orale Verabreichung von Hefen sehr leicht auf diesem Wege zu einer Fungämie führen kann, wurde durch Freiwilligenversuche bereits in den 1960er Jahren bewiesen [9].

## Konsequenz für die Therapie

Welche Konsequenzen sind aus den klinischen Beobachtungen zu ziehen? Zum einen ist festzustellen, dass *S. boulardii* heute nicht als eigene Spezies, sondern als eine Variante von *S. cerevisiae* angesehen wird. Bei jeder Anzucht von *S. cerevisiae* aus einer Blutkultur sollte deshalb umgehend geprüft werden, ob der Patient – oder seine Bettenachbarn – ein *S. boulardii*-Präparat erhalten. Die orale Verabreichung ist bei Auftreten einer Fungämie sofort zu beenden und eine antimykotische Therapie einzuleiten. Zum zweiten sollte aufgrund des offenbar nicht zu unterschätzenden Risikos einer ernsthaften Fungämie eine Verabreichung von geöffneten *S. boulardii*-Kapseln bei Intensivpatienten mit zentralem Venenkatheter unterbleiben. In der Fachinformation der Präparate Perenterol® und Santax® S ist dieser Hinweis bereits enthalten, wird aber offenbar im klinischen Alltag nicht selten überlesen. Zum dritten sollte kritisch geprüft werden, welcher Wert einer solchen Therapie überhaupt beizumessen ist. Da nur zwei Studien mit kleiner Patientenzahl eine relativ schwache Evidenz für einen protektiven Effekt

von *S. boulardii* bei der Indikation *C. difficile*-Kolitis zeigten und ein Mechanismus, über den die Hefezellen das Rezidivrisiko senken sollten, bisher nicht identifiziert wurde, stellt sich die Frage, ob diese Indikation überhaupt aufrecht zu halten ist.

Die Frage, ob eine Therapie mit *S. boulardii*-Präparaten bei Durchfallerkrankungen anderer Genese wie beispielsweise einer akuten Diarrhö im Kindesalter sinnvoll ist, wird in neueren Übersichten eingeschränkt bejaht, wobei allerdings darauf hingewiesen wird, dass die Qualität der zugrunde liegenden Studien größtenteils zu wünschen übrig lässt [10, 11]. Ob der Einsatz zur Prävention der Reisediarrhö angesichts eines im Mittel erreichbaren Präventionseffektes von 15 % Sinn macht, muss dahingestellt bleiben [12].

### Literatur

1. McDonald LC, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433–41.
2. Edwards-Ingram L, et al. Genotypic and physiological characterization of *Saccharomyces boulardii*, the probiotic strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:2458–67.
3. de Llanos R, et al. A comparison of clinical and food *Saccharomyces cerevisiae* isolates on

the basis of potential virulence factors. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2006;90:221–31.

4. McFarland LV, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–8.
5. Surawicz CM, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012–7.
6. Munoz P, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625–34.
7. Cassone M, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41:5340–3.
8. Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis* 2005;40:1635–7.
9. Volkheimer G, et al. On resorption and excretion of intact yeast cells. *Zentrabl Bakteriol [Orig]* 1964;192:121–5.
10. Johnston BC, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (April 18) CD 004827.
11. Szajewska H, et al. Meta-Analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:257–64.
12. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhoea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97–105.

# Klinische Studien

## Klinische Studien

### Kombinierte Endpunkte können zu irreführenden Ergebnissen führen

In vielen kardiologischen Studien werden kombinierte Endpunkte verwendet. Das kann problematisch für die Interpretation der Studienergebnisse sein, vor allem wenn die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sich stark in ihrer Bedeutung für den Patienten und der Größe des Behandlungseffekts unterscheiden.

In klinischen Studien, insbesondere in der Kardiologie, werden oft *kombinierte Endpunkte* verwendet, um die Zahl der benötigten Probanden zu senken und die Gesamtwirkung der therapeutischen Intervention zu erfassen. Obwohl kombinierte Endpunkte die Ereignisrate und somit die statistische Aussagekraft der Studie erhöhen können, sind irreführende Ergebnisse möglich, wenn die einzelnen Komponentenendpunkte von stark unterschiedlicher Bedeutung für die Patienten sind, die Anzahl der Ereignisse von wichtigeren Komponenten klein ist und die Größe des Behandlungseffekts bei den einzelnen Komponenten stark variiert. So ist beispielsweise die Aussage problematisch, dass eine therapeutische Intervention einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt und Revaskularisierungsmaßnahmen senkt, wenn die meisten Ereignisse aus Letzteren bestanden und die Therapie eine große Wirkung auf die Revaskularisierung, aber nicht auf Tod oder Infarkt erzielte.

#### Studienziel und -design

Zur Untersuchung der Charakteristika von kombinierten Endpunkten wurden randomisierte, kontrollierte Studien ausgewählt, die therapeutische Interventionen in der Kardiologie analysierten und mindestens einen kombinierten Endpunkt hatten. Von besonderem Interesse waren dabei Schwankungen der kombinierten Endpunkte in Bezug auf:

- Die Bedeutung für die Patienten
- Die Häufigkeit von Ereignissen bei den wichtigeren und weniger wichtigeren Komponenten
- Das Ausmaß der Schwankungen bei der relativen Risikoreduktion in den verschiedenen Komponenten

Die Zielpopulation litt bei Studieneintritt an einer Koronarerkrankung, Herzklappenerkrankung, Arrhythmie, Kardiomyopathie oder dekompensierten Herzinsuffizienz. Einbezogen wurden auch Studien, die die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchten.

Ausgewertet wurden Studien, die zwischen Anfang Januar 2002 und Ende Juni 2003 in vier einflussreichen Zeitschriften für allgemeine Medizin (Lancet, Annals of Internal Medicine, JAMA [Journal of the American Medical Association] und New England Journal of Medicine) sowie zwei führenden kardiologischen Zeitschriften (Circulation, European Heart Journal) veröffentlicht worden waren. In standardisierter Form wurden Daten über den primären kombinierten Endpunkt der betreffenden Studie entnommen. Für jeden kombinierten Endpunkt wurden die Anzahl der Einzelkomponenten, die Wirkung der therapeutischen Intervention auf den kombinierten Endpunkt sowie die Anzahl der Ereignisse, die zum kombinierten Endpunkt beitrugen, herausgearbeitet. Für die Einzelendpunkte jedes kombinierten Endpunkts wurden die Wirkung der Intervention und die Anzahl der Patienten, die das Ergebnis erzielten, festgehalten. Außerdem wurden die Er-

eignisse, die in den verschiedenen Studien als Komponenten kombinierter Endpunkte verwendet wurden, nach ihrer Bedeutung für den Patienten als tödlich, kritisch, schwer, mittelschwer und leicht eingestuft.

#### Studienergebnis

Ausgewertet wurden 114 randomisierte, kontrollierte Studien mit einem kombinierten patientenrelevanten Endpunkt. 68% (n=77) davon beinhalteten vollständige Angaben zu den Komponenten des primären kombinierten Endpunkts. Nahezu alle (98%, n=112) kombinierten Endpunkte beinhalteten einen tödlich verlaufenden Endpunkt.

Für 84 kombinierte Endpunkte wurden Daten mindestens zwei der Komponentenendpunkte mitveröffentlicht. Davon hatten 54% (n=45) größere oder mittlere Gradienten sowohl in Bezug auf die Bedeutung der Einzelkomponenten für den Patienten als auch bei der Größe des Behandlungseffekts auf die Einzelkomponenten.

Insgesamt wiesen Komponentenendpunkte mit *gravierender Bedeutung* für den Patienten *niedrigere Ereignisraten* in den Kontrollgruppen auf; die Durchschnittswerte für tödliche, kritische und schwere Ereignisse lagen zwischen 3,3 und 3,7%, für mittelschwere Ereignisse bei 12,3% und für geringfügige Ereignisse bei 8%. Die *Behandlungserfolge* waren bei bedeutenderen Komponentenendpunkten geringer als bei weniger bedeutenden; durch die Studieninterventionen sank das relative Risiko für Tod um 8%, für Komponenten von kleinerer Bedeutung für den Patienten aber um 33%.

#### Fazit

**Die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien mit einem kombinierten Endpunkt sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da die Einzelkomponenten häufig große Unterschiede in ihrer Bedeutung für den Patienten und dem Behandlungseffekt aufweisen. Das Ergebnis des kombinierten**

Endpunkts wird in der Regel von den weniger gravierenden Komponentenendpunkten dominiert, die häufiger sind und deutlichere Behandlungserfolge zeigen. Um Fehlinterpretationen zum Nutzen der untersuchten Intervention vorzubeugen, sollten stets auch die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts mitgeteilt

und betrachtet werden. Soweit bei der Nutzenbeschreibung einer Intervention auf kombinierte Endpunkte Bezug genommen wird, sollte gegebenenfalls darauf hingewiesen werden, dass die Einzelkomponenten nicht gleichmäßig von einer Behandlung profitieren.

#### Quellen

- Freemantle N, Calvert M. Composite and surrogate outcomes in randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:756–7.  
 Ferreira-González, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:786–8.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
 Holzgerlingen

## Chronische Niereninsuffizienz

### Erythropoetin-Substitution: Hohe Hämoglobin-Zielwerte kritisch

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die aufgrund einer Anämie eine Erythropoese-stimulierende Therapie bekamen, ergab sich ein erhöhtes Sterberisiko, wenn hohe Hämoglobin-Werte angestrebt wurden. Dies ergab eine Metaanalyse von neun randomisierten kontrollierten Studien.

#### Hintergrund

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben häufig eine Anämie, die die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt und auch mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Ursache dieser Anämien ist die reduzierte endogene Erythropoetin-Produktion. Eine Erythropoese-stimulierende Therapie mit Epoetin alfa (Erypo®), Epoetin beta (NeoRecormon®) oder Darbepoetin alfa (Aranesp®) ist daher plausibel. In jüngster Zeit gab es allerdings Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei hoch dosierter Erythropoetin-Therapie. Bisher gibt es keine konkreten Empfehlungen, ab welchen Hämoglobin-Werten eine Therapie indiziert ist und welche Hämoglobinkonzentration angestrebt werden soll.

#### Studiendesign

In einer Metaanalyse wurden neun randomisierte, kontrollierte Studien mit jeweils mindestens 100 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Anämie einbezogen. In den Studien wurde eine Erythropoetin-Substitution mit hohen Hämoglobin-Zielwerten mit einer Substitutionstherapie mit niedrigen Zielwerten oder mit Placebo verglichen. Die Beobachtungszeit sollte mindestens zwölf Wochen betragen.

Analysiert wurden schließlich die Daten von 5143 teilweise dialysepflichtigen Patienten, ob eine Therapie mit hohen Hämoglobin-Zielwerten mit erhöhter Sterblichkeit und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist.

#### Ergebnisse

Es ergab sich ein signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei Patienten, bei denen Hämoglobin-Werte von mehr als 12 g/dl erreicht wurden (Risiko-Verhältnis: 1,17; 95%-Konfidenzintervall: 1,01–1,35,  $p = 0,031$ ). Auch das Risiko für Thrombosen arteriovenöser Shunts war erhöht (Risiko-Verhältnis: 1,34; 95%-Konfidenzintervall: 1,16–1,54,  $p = 0,0001$ ). Zudem war der Blutdruck in der Gruppe mit höheren Hämoglobin-Werten häufiger schwer einzustellen. Herzinfarkte waren aber in beiden Gruppen gleich häufig.

#### Diskussion und Fazit

Obwohl auch Hämoglobin-Werte von 12 bis 16 g/dl im physiologischen Bereich liegen, sind sie in der vorliegenden Studie mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Warum die Sterblichkeit erhöht sein könnte, ist unklar. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten: Die eine ist, dass höhere

Hämoglobin-Werte per se zu einer höheren Sterblichkeit führen. Oder aber die Erklärung ist in weiteren Wirkungen der Erythropoese-stimulierenden Substanzen zu suchen, die in den meisten Fällen in höheren Dosen eingesetzt werden.

Empfehlungen zur Erhöhung der Hämoglobin-Werte basieren bisher überwiegend auf Studien mit Fokus auf die Lebensqualität. Durch eine erhöhte Sterblichkeit würden positive Effekte auf die Lebensqualität allerdings negiert.

In den Empfehlungen der „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (NKF/KDOQI) der US-National Kidney Foundation wird zu einem Ziel-Hämoglobin-Wert von mindestens 11 g/dl geraten und vor Werten von über 13 g/dl eher gewarnt, eine absolute Obergrenze ist aber nicht definiert. Eine solche Obergrenze sollte den Studienergebnissen zufolge dringend definiert werden.

#### Quelle

- Phrommintikul A, et al. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381–8.

Bettina Martini,  
 Memmingen

# Aus Forschung & Entwicklung

## Arzneimittel in der klinischen Entwicklung

### Maligne Lymphome

Nachfolgend werden zwei neue Ansätze zur Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen vorgestellt, die sich durch einen neuen oder modifizierten Wirkungsmechanismus auszeichnen und sich bereits in Phase II bzw. III der klinischen Prüfung befinden.

#### CMC-544

##### Stoffgruppe

CMC-544 (UCB Pharma, Wyeth Pharma) ist ein Fusionsmolekül aus einem humanisierten gegen CD22 gerichteten Antikörper und einem Calicheamicin-Derivat, einem zytotoxischen Wirkstoff (Abb. 1). Das Fusionsmolekül soll zur Behandlung von Patienten mit follikulärem oder diffus-großzelligem Non-Hodgkin-Lymphom eingesetzt werden.

##### Wirkungsmechanismus

Durch die Fusion mit dem Anti-CD22-Antikörper kann der zytotoxische Wirkstoff gezielt an den Wirkungsort gelangen und gezielt wirken [z. B. 1, 3]. Dafür bedarf es

- der Bindung des Antikörpers an eine geeignete Zielstruktur,
- der Internalisierung des an den Antikörper gekoppelten Wirkstoffs und
- der intrazellulären Freisetzung des Wirkstoffs.

Die Zielstruktur ist CD22, ein Oberflächenantigen, das auf reifen normalen und malignen B-Lymphozyten, nicht aber auf Lymphozytenvorläuferzellen oder Gedächtniszellen exprimiert wird [2].

CMC-544 bindet über die Antikörperstruktur an CD22. Nach der raschen Internalisierung des Antigen-Antikörper-Komplexes wird das Fusionsmolekül im Zellinnern gespalten und das Calicheamicin-Derivat freigesetzt: Es interagiert mit der DNS und führt zu Doppelstrangbrüchen.

##### Art der Anwendung

Intravenöse Gabe (1,8 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen) [4].

##### Studien

- Phase I abgeschlossen
- Phase II läuft (Patienten mit behandlungsbedürftigem Rückfall eines CD20/CD22-positiven follikulären oder diffus-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphoms; mindestens 2 Vortherapien, Rituximab in mindes-

tens einer Vortherapie): CMC-544 wird in Kombination mit Rituximab eingesetzt

##### Nebenwirkungen

In einer Phase-I-Studie mit Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiertem Non-Hodgkin-Lymphom wurden am häufigsten Thrombozytopenie, Asthenie und Neutropenie und Leberwertveränderungen berichtet (Grad 3–4) [4, 5]. Der Thrombozytenabfall war vorübergehend, schwere Blutungen wurden nicht beobachtet.

##### Besonderheiten, Kurzbewertung

Mit CMC-544 können gezielt maligne (und reife) B-Lymphozyten getroffen und abgetötet werden. Lymphozytenvorläuferzellen und Gedächtniszellen werden dagegen geschont. Erhofft wird eine gesteigerte zytotoxische Wirkung gegenüber Tumorzellen bei gleichzeitig reduzierter Gesamttoxizität. Bislang konnte in Studien die Wirksamkeit auch bei Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung gezeigt werden. In einer Phase-I-Studie lag die Gesamtremissionsrate (komplette und partielle Remission) beispielsweise bei rund 69% bei Patienten mit follikulärem Lymphom und rund 33% bei Patienten mit diffus-großzelligem Lymphom [5]. Die Toxizität wurde als beherrschbar beurteilt [5, 6].

In den USA ist bereits seit Mai 2000 ein ähnliches Fusionsmolekül zur Therapie von Patienten mit rezidivierender akuter myeloischer Leukämie zugelassen (Mylotarg®). In Europa wurde der Zulassung nicht zugestimmt. Im September 2007 kam das wissenschaftliche Komitee der EMEA (CHMP) zu einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung.

##### Ofatumumab

##### Stoffgruppe

Ofatumumab (HuMax-CD20®, Glaxo-SmithKline) ist ein rekombinanter humaner gegen CD20 gerichteter Antikörper. Ofatumumab wird zur Behand-

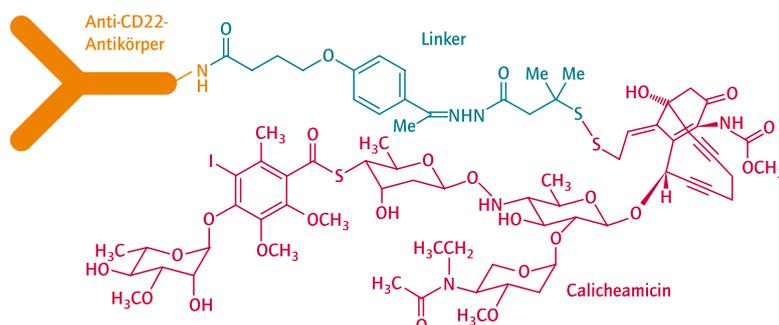


Abb. 1. Struktur von CMC-544: Ein zytotoxisches Calicheamicin-Derivat ist über einen Säure-labilen „Linker“ kovalent an einen humanisierten gegen CD22 gerichteten Antikörper gebunden [nach 1]

lung von Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt. Untersuchungen laufen aber auch zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

**Wirkungsmechanismus**

Ofatumumab bindet wie Rituximab an CD20, allerdings an einer anderen Stelle als Rituximab [7–9]. Rituximab steht seit 1998 zur Therapie zur Verfügung und bedeutete einen großen Fortschritt in der Lymphom-Therapie. CD20 wird von reifen B-Lymphozyten und vom überwiegenden Teil maligner B-Lymphozyten exprimiert (Abb. 2). Die Bindung des Anti-CD20-Antikörpers an CD20 führt zu verschiedenen zytotoxischen Mechanismen wie beispielsweise Komplement-vermittelte Zelllyse, Phagozytose und Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität. Diese Mechanismen können zur beobachteten Antitumorwirkung führen. In vitro wurde eine gegenüber Rituximab stärkere Komplement-Aktivierung und Komplement-vermittelte Zytotoxizität gezeigt [10, 11].

**Art der Anwendung**

Intravenöse Gabe (wöchentlich).

**Studien**

- Phase I/II abgeschlossen
- Phase III läuft: Patienten mit CD20-positivem follikulärem Lymphom, die auf die Therapie mit Rituximab entweder in Kombination mit Chemotherapie oder als Erhaltungstherapie nicht angesprochen haben; Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (therapieresistent oder rezidiert)

**Nebenwirkungen**

Die häufigsten bislang beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Juckreiz, Dyspnoe, Rigor/Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, niedriger Blutdruck, Urtikaria, Fatigue, Fieber und Hautausschlag.

**Besonderheiten, Kurzbewertung**

Viel versprechend ist eine Wirkung bei *Rituximab-Resistenz* in vitro und in vivo, wie beispielsweise hier bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf die Gabe von Rituximab nicht (mehr) ansprechen: 9 von 14 in die Auswertung der offenen Phase-I/II-Studie einbezogenen Patienten, die zuvor bereits Rituximab erhalten hatten, sprachen auf die Therapie mit Ofatumumab an (64%) [12], darunter waren 3 Patienten mit komplettem Ansprechen, 1 Patient mit unbestätigtem komplettem Ansprechen sowie 5 Patienten mit partiellem Ansprechen.

Ofatumumab könnte auch für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie eine neue Therapieoption darstellen. Von 26 Patienten mit therapieresistenter oder rezidivierter Erkrankung, die in die Bewertung einer Phase-I/II-Studie eingeschlossen werden konnten, sprachen 50% im Zeitraum von 19 Wochen nach dem Screening auf die Therapie an, dies waren überwiegend Patienten mit partiellem Ansprechen (46%), 4% zeigten noduläres partielles Ansprechen [13]. Zuversichtlich stimmt auch die Tatsache, dass in den genannten Phase-I/II-Studien bislang keine dosislimitierende Toxizität beobachtet und die maximal tolerierbare Dosis nicht erreicht wurde. Möglicherweise kann so die Wirkung der Therapie durch die in den Studien nun vorgenommene Dosis-

erhöhung insgesamt noch gesteigert werden.

**Quellen**

1. DiJoseph JF, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood* 2004;103:1807–14.
2. Tedder TF, et al. CD22, a B lymphocyte-specific adhesion molecule that regulates antigen receptor signaling. *Annu Rev Immunol* 1997;15:481–504.
3. DiJoseph JF, et al. Potent and specific anti-tumor efficacy of CMC-544, a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin, against systemically disseminated B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:8620–9.
4. Advani A, et al. Preliminary report of a phase 1 study of CMC-544, an antibody-targeted chemotherapy agent, in patients with B-cell non-hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 2005;106: Abstract #230.
5. Fayad L, et al. Clinical activity of the immunoconjugate CMC-544 in B-cell malignancies: preliminary report of the expanded maximum tolerated dose (MTD) cohort of a phase 1 study *Blood* 2006;108: Abstract #2711.
6. DiJoseph JF, et al. Thrombocytopenia induced by CMC-544 and its amelioration using oprelvekin (Neumega®/recombinant human interleukin-11). *Blood* 2006;108: Abstract #694-II.
7. Teeling JL, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 2006;177:362–71.
8. Teeling JL, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004;104:1793–800.
9. van Meerten T, et al. Complement-induced cell death by rituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2006;12:4027–35.
10. Cillessen SAGM, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) are effectively killed by ofatumumab-induced complement-mediated cytotoxicity. *Blood* 2007;110: Abstract #2346.
11. Taylor RP, et al. Complement activation and complement-mediated killing of B-cells promoted by anti-CD20 monoclonal antibodies (mAb) rituximab and ofatumumab are rapid, and ofatumumab kills cells more rapidly and with greater efficacy. *Blood* 2007;110: Abstract #2352.
12. Hagenbeek A, et al. HuMax-CD20, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody: results of a phase I/II trial in relapsed or refractory follicular non-hodgkin's lymphoma. *Blood* 2005;106: Abstract 4760.
13. Coiffier B, et al. Significant correlation between survival endpoints and exposure to ofatumumab (HuMax-CD20) in chronic lymphocytic leukemia. Session Type: Poster Session, Board #71-III.

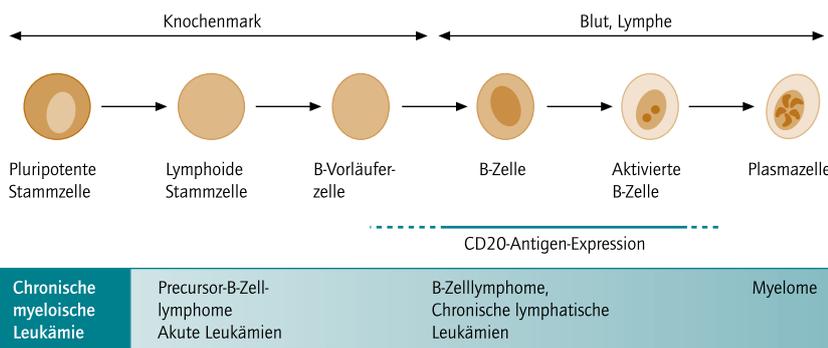


Abb. 2. B-Lymphozyten: Lebenszyklus und CD20-Expression; CD20-Tumorspezifität

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

am

## Kandidämien und invasive Kandidosen

### Wirksame Erstlinien-Therapie mit Micafungin

Das Echinocandin Micafungin erweist sich in der First-Line-Therapie bei Patienten mit Kandidämien oder invasiven Kandidosen der Standardtherapie mit liposomalem Amphotericin B als nicht unterlegen. Die Verträglichkeit des neuen Echinocandins ist etwas besser als die des Standardtherapeutikums, typische Nebenwirkungen sind eine vorübergehende Erhöhung der Aminotransferasen und eine vermehrte Histaminfreisetzung.

Die Prävalenz invasiver Pilzinfektionen bei schwer kranken und immunkompromittierten Patienten hat in den letzten Jahren parallel mit der steigenden Zahl gefährdeter Patienten deutlich zugenommen. Dies gilt speziell auch für Infektionen mit *Candida non-albicans*-Spezies. Klassische Antimykotika wie Amphotericin B und Fluconazol verlieren heute wegen ihrer Nebenwirkungen oder der begrenzten Aktivität an Bedeutung. Neue Substanzen und klassische Substanzen mit verbesserter Galenik führen zu sehr viel besseren Therapieergebnissen. So zeigt liposomales Amphotericin B ein breites Aktivitätsprofil bei verminderter Toxizität. Bei den Azol-Antimykotika hat Voriconazol ein gegenüber Fluconazol erweitertes Aktivitätsspektrum, weist allerdings Wirksamkeitslücken bei Fluconazol-resistenten Stämmen auf. *Echinocandine* wie das neue *Micafungin* (in den USA als *Mycamine™* zugelassen) sind aktiv sowohl gegen *Candida* spp. als auch *Aspergillus* spp. Die Toxizität der Substanzen ist relativ gering, da der Wirkungsmechanismus, über den die Zellwandsynthese der Pilze gehemmt wird, keine Auswirkungen auf die Säugetierzellen hat. Nach ersten erfolgreichen Pilotstudien sollte nun in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie die Nicht-Unterlegenheit von Micafungin gegenüber liposomalem Amphotericin B (*AmBisome®*) gezeigt werden.

#### Material und Methoden

Die multinationale Studie umfasste erwachsene Patienten mit einer klinisch manifesten Kandidämie oder invasiven Kandidose bei mindestens einem positiven *Candida*-Nachweis aus dem Blut oder aus sterilem Gewebe innerhalb der letzten vier Tage. Die Patienten erhielten in einer 1:1-Randomisierung als First-Line-Behandlung entweder Mi-

cafungin (100 mg/d) oder liposomales Amphotericin B (3 mg/kg pro Tag), jeweils gegeben als einstündige Infusion über einen Zeitraum von meist zwei Wochen. Primärer Endpunkt war der Behandlungserfolg, definiert als klinisches und mykologisches Ansprechen am Ende der Behandlungsperiode.

#### Ergebnisse

Die Micafungin-Gruppe umfasste 264 Patienten, die Gruppe unter der Behandlung mit liposomalem Amphotericin B 267 Patienten. In die Per-Protocol-Analyse, die als primäre Auswertungsmethode vorab festgelegt wurde, konnten 202 Patienten aus der Micafungin-Gruppe und 190 Patienten aus der Amphotericin-B-Gruppe einbezogen werden. Unter Micafungin ergab sich dabei ein Behandlungserfolg bei 181 (89,6 %) der Patienten, unter liposomalem Amphotericin B ein Behandlungserfolg bei 170 (89,5 %) der Patienten.

Nach Stratifizierung auf Basis des Neutropenie-Status zu Behandlungsbeginn betrug die Differenz zwischen beiden Medikationen 0,7 %-Punkte (95%-Konfidenzintervall -5,3 bis 6,7). Der Therapieerfolg war unabhängig von der *Candida*-Spezies, der Primärlokalisation der Infektion, dem Neutropenie-Status, dem APACHE-II-Score und dem Verbleib oder Entfernen eines Katheters während der Studie.

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse traten unter Micafungin seltener auf als unter liposomalem Amphotericin B. Das galt auch für die schweren Nebenwirkungen und für die Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten. So traten beispielsweise Hypokaliämien, Rigor-Zustände, erhöhte Serumcreatinin-Spiegel und Rückenschmerzen sowie infusionsbe-

dingte Reaktionen unter liposomalem Amphotericin häufiger auf.

Die Inzidenz eines Aminotransferasen-Anstiegs war insgesamt niedrig, zeigte sich aber unter Micafungin etwas häufiger als unter liposomalem Amphotericin B.

#### Diskussion

Das Echinocandin Micafungin ist in der First-Line-Therapie von Kandidämie und invasiven Kandidosen der Standardbehandlung mit liposomalem Amphotericin B *nicht unterlegen*. Die in der Per-Protocol-Analyse errechneten Ergebnisse sind robust und lassen sich auch in der Intention-to-treat- und der modifizierten Intention-to-treat-Analyse reproduzieren. Die Art der *Candida*-Spezies oder die primäre Lokalisation der Infektion sowie der Neutropenie-Status zu Behandlungsbeginn haben keinen Einfluss auf das klinische und mykologische Ansprechen. Dagegen ist die Verträglichkeit von Micafungin besser als die von liposomalem Amphotericin B.

Die Ansprechraten für Micafungin liegen in denselben Größenordnungen, wie sie in großen Vergleichsstudien mit Caspofungin (*Cancidas®*), Anidulafungin (*Ecalta®*) und Voriconazol (*Vfend®*) gegen ein Amphotericin B/Fluconazol-Regime gesehen wurden. Das Nebenwirkungsprofil von Micafungin entspricht dem anderer Echinocandine und umfasst beispielsweise einen vorübergehenden Anstieg der Lebertransaminasen und Reaktionen aufgrund einer verstärkten Histaminfreisetzung.

#### Quelle

Kuse ER, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

# Therapiehinweise

## Helicobacter-pylori-Infektion

### Ausweitung des Indikationsspektrums fördert Resistenzen

Bei einer Reihe von Magenerkrankungen ist die Eradikation von *Helicobacter pylori* heute Standard. Dazu kommen Erkrankungen, bei denen eine Eradikation empfohlen wird. Doch die Ausweitung des Indikationsbereichs führt zu einem häufigeren Therapieversagen, wofür neben der inkorrekten Medikamenteneinnahme insbesondere eine zunehmende Resistenzentwicklung verantwortlich sein dürfte.

Zu den unbestrittenen Indikationen für eine Eradikation von *Helicobacter pylori* gehören:

- Ulkus ventriculi bzw. duodeni
- MALT-Lymphom
- Atrophische Gastritis
- Zustand nach Magenresektion bei Magenkarzinom
- Magenkarzinom in der Familienanamnese
- Auf Wunsch des Patienten (nach ausführlicher Beratung durch den Arzt)

Im letzten Maastricht Konsensus-Report ist diese Liste um zwei Krankheiten erweitert worden, nämlich die *Eisenmangelanämie* und die *Immunthrombozytopenie*, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind. Darüber hinaus wird eine Eradikation bei folgenden Erkrankungen empfohlen:

- Funktionelle Dyspepsie
- Gastroösophageale Refluxkrankheit unter einer Langzeittherapie mit einem Protonenpumpenhemmer
- Vor Beginn einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika
- Nach einer NSAR-induzierten gastroduodenalen Blutung

Insbesondere unter dem Aspekt der Magenkarzinomprävention dürfte die *Helicobacter-pylori*-Eradikation in Zukunft eine größere Verbreitung finden.

#### Therapieversagen in der Erstlinien-Therapie

Die Ausweitung des Indikationsspektrums führt allerdings zu einem häufigeren Therapieversagen in der Erstlinien-Therapie. Nach neueren Un-

tersuchungen kommt es bei 5 bis 10 % der Patienten – selbst bei optimaler Anwendung und garantierter Patienten-Compliance – zu einem Therapieversagen bei der Erstbehandlung. In Feldstudien, also unter Bedingungen des medizinischen Alltags, wurden sogar Versagerquoten von 30 bis 40 % beschrieben.

Neben der inkorrekten Medikamenteneinnahme wird der Therapieerfolg in erster Linie von der primären Resistenzlage von *Helicobacter pylori* bestimmt. Keine Frage, die zunehmende Anwendung von Antibiotika beschleunigt die Resistenzentwicklung.

Weitere Gründe für ein Versagen der Therapie sind bakterielle Virulenzfaktoren und Polymorphismen des Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19. Dieses Enzym der Leber, das für die Verstoffwechslung der Protonenpumpenhemmer verantwortlich ist, zeigt eine genetisch determinierte unterschiedliche Aktivität, das heißt bei einer raschen Verstoffwechslung ist der Therapieerfolg nicht mehr garantiert.

#### Berücksichtigung der regionalen Resistenzsituation

Zur Erstlinientherapie werden unverändert die bewährten Triple-Schemata bestehend aus einem Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin und Amoxicillin bzw. Metronidazol über sieben Tage empfohlen. Hiermit werden bei empfindlichen Bakterienstämmen Eradikationsraten von über 90 % erreicht. Doch im praktischen Alltag dürfte aus den oben genannten Gründen die Erfolgsrate nur bei etwa 60 %

liegen. Deshalb sollte schon heute bei der Erstlinien-Therapie die regionale Resistenzsituation berücksichtigt werden, insbesondere die Resistenz gegen Clarithromycin und Metronidazol. Bei einer Metronidazol-Resistenz ist der Therapieerfolg um bis zu 38 %, bei einer Clarithromycin-Resistenz sogar um bis zu 66 % verringert.

Nach den aktuellen „ResiNet“-Daten des Nationalen Referenzzentrums *Helicobacter* beträgt die Metronidazol-Resistenz bei nicht vorbehandelten Patienten in Deutschland 26,8 % und die primäre Clarithromycin-Resistenz 5,5 %. Die Resistenzlage von *Helicobacter pylori* gegenüber Metronidazol ist bei Erwachsenen in Deutschland in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben. Doch bei *Clarithromycin* hat sich die Resistenzlage deutlich verschlechtert, was auf den häufigen Einsatz von Makroliden im Kindesalter zurückgeführt wird. Resistenzen von *Helicobacter pylori* gegenüber Amoxicillin wurden in Deutschland bisher nicht beobachtet.

#### Resistenztestung nach zweimaligem Therapieversagen

Die Maastricht-III-Empfehlungen sehen nach einer erfolglosen Erstbehandlung für die Zweitlinien-Therapie entweder eine Bismut-Quadrupel-Therapie (Bismutsubsalicylat oder -subcitrat, Protonenpumpenhemmer, Metronidazol und Tetracyclin über mindestens sieben Tage) oder, wenn wie in Deutschland Bismut nicht verfügbar ist, Kombinationen aus einem Protonenpumpenhemmer, Metronidazol und Amoxicillin oder Tetracyclin vor. Die Therapiedauer sollte bei einer Zweittherapie mindestens zehn und maximal 14 Tage betragen.

Führt auch eine Zweitbehandlung nicht zum Erfolg, so müssen Doppelresistenzen angenommen werden. Jetzt ist eine Antibiotika-Resistenzbestimmung indiziert. Die Resistenztestung erfolgt nach Anzüchtung des Erregers entweder mittels Agar-Dilutionstest oder dem so genannten E-Test und zwar aus endoskopisch entnommenen Biopsien. In solchen Situationen kom-

men dann andere Antibiotikaklassen zum Einsatz, nämlich Fluorchinolone (Levofloxacin) und Rifamycin (Rifabutin).

### Fazit

Die zunehmende Anwendung der antibiotischen Eradikation einer *Helicobacter-pylori*-Infektion fördert die Resistenzentwicklung, wobei insbesondere die Resistenzentwicklung gegenüber Clarithromycin durch den häufigen Einsatz von Makroliden im Kindesalter eine Rolle spielt. Als Zweitlinien-Therapie nach erfolgloser Erst-

behandlung empfehlen sich in Deutschland, wo Bismut-Präparate nicht zur Verfügung stehen, Kombinationen aus einem Protonenpumpenhemmer, Metronidazol und Amoxicillin oder Tetracyclin. Nach dem Versagen einer Zweitlinien-Therapie sollte eine Resistenztestung erfolgen.

### Quellen

Prof. Peter Malfertheiner, Magdeburg „*Helicobacter pylori*-Infektion: Einfluss der Antibiotika-Resistenzentwicklung auf Diagnostik und Therapie“, im Rahmen des 14. Postgraduiertenkurs der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) „Klinische Herausforderungen in der

Gastroenterologie – wissenschaftliche Basis – praktische Umsetzung“, Bochum, 12. September 2007.

Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection; the Maastricht II Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–81.

Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343–57.

Klotz U, Treiber G, Schwab M. Determinants of non-response in *H. pylori* eradication trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1471.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Weichteilsarkome

#### Gute Behandlungsergebnisse mit Trabectedin

Trabectedin (Yondelis®) wurde in Europa am 20. September 2007 zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom zugelassen. Laut Zulassung kann Trabectedin eingesetzt werden bei Patienten, die auf die Therapie mit Anthracyclinen und Ifosfamid nicht mehr ansprechen oder denen diese Behandlungsoptionen beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeiten nicht angeboten werden können. Auf einer von PharmaMar veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel im Oktober 2007 wurde ein Überblick über die aktuelle Datenlage gegeben.

Unter dem Begriff Weichteilsarkome werden mehr als hundert Subtypen von Weichteilneoplasien zusammengefasst, zu den häufigsten zählen Liposarkome, Fibrosarkome, maligne fibröse Histiozytome, Synovialsarkome und Leiomyosarkome. Im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium der Erkrankung ist die Prognose der Patienten im Allgemeinen schlecht, so überleben die Patienten nach der Diagnose von Metastasen median 8 bis 12 Monate. Die zytostatische Chemotherapie ist in dieser Situation die Therapie der Wahl, die Zahl der wirksamen Zytostatika ist jedoch begrenzt: Eingesetzt werden in erster Linie Doxo-

rubicin oder Ifosfamid. Die Ansprechraten liegen bei 10 bis 25%. Durch die Kombination beider Wirkstoffe steigt zwar die Ansprechrate, ein Vorteil im Gesamtüberleben wird aber nicht erreicht.

Die Anwendung beider Zytostatika kann durch die Toxizität eingeschränkt sein. Darüber hinaus stellt sich die dringende Frage nach Behandlungsalternativen für Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die bereits mit Doxorubicin und/oder Ifosfamid behandelt wurden. Eine wirksame Alternative konnte den Patienten lange Zeit nicht angeboten werden. Seit dem 20. September 2007 steht mit Trabectedin (Yondelis®) in

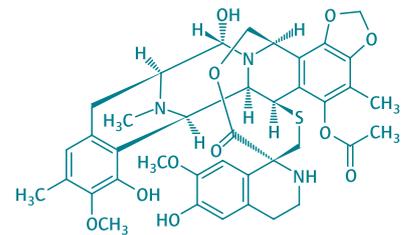


Abb. 1. Trabectedin: Das Ecteinascidin (Alkaloid) wurde ursprünglich aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert, zur Therapie wird der synthetische Wirkstoff eingesetzt.

Europa ein neuer Arzneistoff für die Therapie zur Verfügung.

### Pharmakodynamik

Zur Antitumorwirkung von Trabectedin (Abb. 1) scheinen verschiedene Wirkungen beizutragen: Trabectedin interagiert mit der DNS und mit Proteinen, die an die DNS binden, wie DNS-Reparaturenzymen und Transkriptionsfaktoren. Letztendlich wird der Zellzyklus in der G2/M-Phase gestoppt und Apoptose induziert (p53-unabhängig).

### Phase-II-Studien

In vier Phase-II-Studien wurde die Wirksamkeit von Trabectedin bei bereits vorbehandelten Patienten mit Weichteilsarkomen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium untersucht.

In drei der vier Studien zeigte sich, dass Patienten mit Leiomyosarkom oder Liposarkom möglicherweise besonders von der Therapie mit Trabectedin profitieren. Daraufhin wurden in die vierte Phase-II-Studie nur Patienten mit Leiomyosarkom oder Liposarkom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium eingeschlossen. Die Erkrankung schritt bei den eingeschlossenen Patienten trotz der Behandlung mit Anthrazyklinen und Ifosfamid fort oder es war zu einem Rezidiv gekommen. Sie erhielten randomisiert zwei unterschiedliche Trabectedin-Schemata:

- Trabectedin wöchentlich (i. v. über 3 h, 0,58 mg/m<sup>2</sup>) über 3 Wochen eines insgesamt 4-wöchigen Zyklus
- Trabectedin dreiwöchentlich (i. v. über 24 h, 1,5 mg/m<sup>2</sup>)

Eine Follow-up-Untersuchung fand alle 6 Wochen statt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren unter anderen progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Insgesamt wurden 270 Patienten behandelt, die Intention-to-treat-Gruppe bei wöchentlicher Trabectedin-Gabe schloss 134 Patienten ein, die bei dreiwöchentlicher Gabe 136 Patienten.

Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 2,3 Monate (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 2,0–3,5) bei wöchentlicher Trabectedin-Gabe und 3,7 Monate (95%-KI 2,1–5,4) bei der dreiwöchentlichen Gabe des Arzneistoffs, die aufgrund der Phase-I-Ergebnisse empfohlen wurde (Hazard-Ratio 0,734; p = 0,0302).

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten betrug 2,3 Monate (95%-KI 2,0–3,4) versus 3,3 Monate (95%-KI 2,1–4,6), das mediane

Gesamtüberleben 11,8 Monate (95%-KI 9,9–13,9) versus 13,8 Monate (95%-KI 12,5–17,9) jeweils zugunsten der dreiwöchentlichen Gabe von Trabectedin. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

### Verträglichkeit

Bei der Therapie mit Trabectedin sind vor allem hämatologische Toxizität und Hepatotoxizität zu beachten.

Bei 50% und 41 bis 51% der Behandelten (n = 569; dreiwöchentliche Gabe) wurden eine schwere Neutropenie bzw. eine erhöhte Aktivität der Lebertransaminasen im Serum beobachtet (jeweils Grad 3/4). Diese Leberwertveränderungen traten etwa 4 Tage nach der Gabe von Trabectedin auf und waren innerhalb von 10 bis 15 Tagen reversibel. Übelkeit und Erbrechen wurden als weitere schwere unerwünschte Wirkungen berichtet (Grad 3/4).

### Zusammenfassung, Fazit

Mit Trabectedin wurde erstmals ein Arzneistoff ausschließlich für die Therapie von Weichteilsarkomen zugelassen. Vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, bei denen die Erkrankung trotz der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Ifosfamid fortschreitet oder die ein Rezidiv erlitten haben, oder Patienten, die mit den verfügbaren Arzneistoffen nicht behandelt werden konnten, kann nun eine neue Therapieoption angeboten werden. Erfahrungen liegen bislang allerdings insbesondere zur Therapie von Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkom vor.

Die zugelassene Dosierung ist die dreiwöchentliche Gabe von Trabectedin (1,5 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 24 h).

Der klinische Nutzen der Behandlung liegt insbesondere in einer Kontrolle, einer Stabilisierung der Erkrankung. Die Analyse der gepoolten Daten von drei Phase-II-Studien mit insgesamt 183 Patienten ergab eine Kontrolle der Erkrankung (objektives Ansprechen [partielles und komplettes Ansprechen] und Stabilisierung der Erkrankung) bei etwa der Hälfte der Patienten.

In den klinischen Studien wurden folgende wichtige Beobachtungen zur Verträglichkeit der Therapie mit Trabectedin gemacht:

- Schwere Toxizitäten sind bei Patienten mit Leberwertveränderungen bereits in der Ausgangssituation, d.h. Werten, die oberhalb der oberen Normalgrenze liegen, deutlich häufiger als bei Patienten mit normalen Werten in der Ausgangssituation.
- Die Verträglichkeit der Therapie kann durch die Gabe von Dexamethason gebessert werden; dies zeigte sich im Vergleich der Verträglichkeit der Therapie bei Patienten, die im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe Dexamethason erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die kein Dexamethason erhielten.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Bad Saarow. Presesgespräch „PharmaMar stellt sich vor – Neue Therapieoption bei Weichteilsarkomen (STS)“, veranstaltet von PharmaMar im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Basel, 8. Oktober 2007.

am

Ausführlichere Informationen zu Trabectedin finden Sie in einem der nächsten Hefte der Arzneimitteltherapie

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

**Kolorektalkarzinom**

**K-ras-Mutation und Ansprechen auf Panitumumab**

Patienten mit Kolorektalkarzinom, bei denen der K-ras-Wildtyp nachgewiesen werden kann, sprechen auf eine Monotherapie mit dem monoklonalen Antikörper Panitumumab signifikant besser an als Patienten mit einer Mutation von K-ras. Diese Daten wurden auf einer von der Firma Amgen veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der European Cancer Conference in Barcelona im September 2007 vorgestellt.

Das mediane Gesamtüberleben konnte bei Patienten mit Kolorektalkarzinom in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Therapieformen von 4 bis 6 Monaten auf nunmehr über 20 Monate verlängert werden. Ein wichtiger Angriffspunkt ist der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Proliferation und Wachstum der Tumorzellen können durch Signale stimuliert werden, die über den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor vermittelt werden. Wird die Bindung natürlicher Liganden an diesen Rezeptor verhindert, kann das Wachstum der Tumorzellen gehemmt werden. Der monoklonale humane Antikörper Panitumumab (in den USA Vectibix™, siehe Kasten) hemmt die Bindung des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) an den EGFR. Hierdurch wird die über den EGFR vermittelte Tyrosin-Phosphorylierung verhindert.

**Ergebnisse einer offenen Phase-III-Studie mit Panitumumab**

In einer im Mai 2007 publizierten offenen Phase-III-Studie wurde Panitumumab plus optimierte Supportivtherapie versus optimierte Supportivtherapie allein bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen. Randomisiert wurden die Patienten mit Panitumumab (6 mg/kg alle zwei Wochen) (n=231) oder nur mit optimierter Supportivtherapie behandelt (n=232). Die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper verlängerte das progressionsfreie Überleben signifikant. Ein objektives Ansprechen wurde bei 10% der Patienten der Panitumumab-Gruppe beobachtet, in der Vergleichsgruppe sprach kein Patient an.

**K-ras als prädiktiver Biomarker für das Therapieansprechen**

In einer weiteren Analyse dieser Daten wurde nun die Rolle des Biomarkers K-ras untersucht. Dies ist ein so genannter prädiktiver Biomarker, mit dessen Hilfe Patienten erkannt werden können, die auf eine Behandlung (besser) ansprechen oder nicht reagieren. Bei etwa 40% der Kolorektalkarzinome ist das K-ras-Gen mutiert. In diesen Fällen kann das K-RAS-Protein nicht mehr „abgestellt“ werden, es „feuert“ kontinuierlich. Auch eine Hemmung des EGFR-Rezeptors stoppt die Signalwege bei mutiertem K-ras-Gen nicht mehr. Schon für den monoklonalen Antikörper Cetuximab (Erbix™) konnte gezeigt werden, dass er bei Patienten mit mutiertem K-ras-Gen signifikant weniger wirkt. In der Panitumumab-Studie unterschied sich das progressionsfreie Überleben (7,3 bzw. 7,4 Wochen) zwischen den beiden Gruppen nicht, wenn mutiertes K-ras-Gen nachweisbar war. Bei Patienten mit dem Wildtyp betrug das

**Zulassung in Europa**

Panitumumab (Vectibix®) wurde am 3. Dezember 2007 von der europäischen Arzneimittelagentur EMA zur Therapie von Patienten mit Chemotherapie-refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen. Voraussetzung für die Therapie mit dem rekombinanten humanen EGFR-Antikörper ist laut der Zulassung der Nachweis von EGFR im Tumorgewebe und der Nachweis des K-ras-Gen-Wildtyps.

mediane progressionsfreie Überleben 12,3 Wochen in der Panitumumab-Gruppe und 7,3 Wochen in der Vergleichsgruppe (Abb. 1). Auch das objektive Tumoransprechen war hier deutlich besser.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine K-ras-Genotypisierung vor einer Monotherapie mit Panitumumab bei Patienten mit Kolorektalkarzinom sinnvoll ist.

**Quellen**

- Van Cutsem E. Pressekonferenz der Firma Amgen im Rahmen der 14<sup>th</sup> European Cancer Conference, Barcelona, 26. September 2007.
- Amado RG. Analysis of KRAS mutations in patients with colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. 14<sup>th</sup> European Cancer Conference, Barcelona, 23. bis 27. September 2007.
- Van Cutsem E, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25: 1658–64.

sh

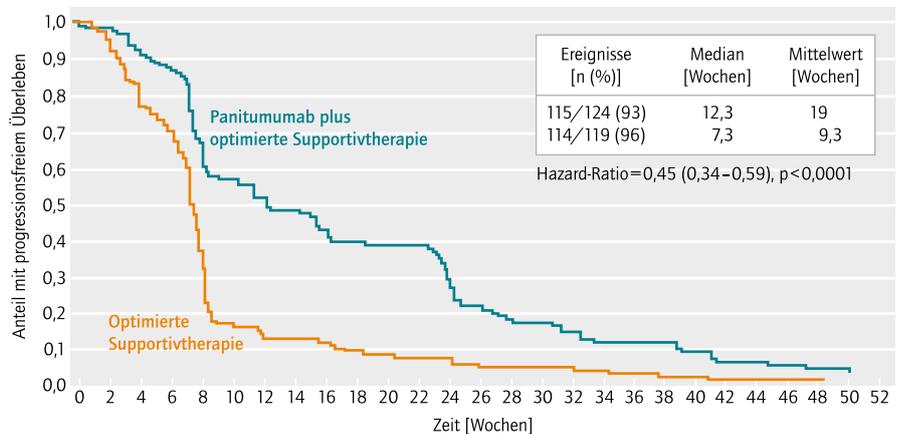


Abb. 1. Progressionsfreies medianes Überleben bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und Wildtyp-K-ras-Gen, die mit Panitumumab und optimierter supportiver Behandlung oder nur mit optimierter supportiver Behandlung therapiert wurden [nach Amado RG. 2007]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Wechselwirkungen

# Voriconazol kann mit Cyclophosphamid gegeben werden

Bei Patienten mit Cyclophosphamid-basierten Therapieregimen, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen, ist eine gleichzeitige Gabe des Antimykotikums Voriconazol (Vfend®) möglich. Die Toxizität von Cyclophosphamid wird dadurch nicht verstärkt.

Dies ergab eine Untersuchung mit 31 Patienten am Dana-Farber Cancer Center in Boston, in der 15 Patienten Voriconazol, 11 Fluconazol, 4 Caspofungin und ein Patient liposomales Amphotericin B erhielten. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den mit verschiedenen Antimykotika behandelten Patienten in der Länge des Krankenhausaufenthalts, in der Schwere der Mukositis und anderen klinischen Parametern. Eine weitere Untersuchung aus Holland mit 10 Patienten zeigte, dass auch die Pharmakokinetik von Voriconazol unter diesen Bedingungen nicht verändert wird.

## Quellen

- Kubiak DW, et al. Safety of voriconazole use during cyclophosphamide-base conditioning regimens in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster M-1159.
- Brüggemann RJM, et al. Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 17. bis 20. September 2007. Poster A-767.

sh

**Beilagenhinweis:** Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, bei. Wir bitten um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt  
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg  
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

### Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)  
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk  
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 mbH  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

### Anzeigen

**Anzeigenleitung:** Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
**Objektbetreuung:** Karin Hoffmann  
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294  
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Anzeigenberatung:** Dr. Axel Sobek  
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

### Abonnenten-Service

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

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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 Re-

daktion 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 Wissenstand 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.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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