

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Intrazelluläre Kinasenhemmung bei rheumatologischen Erkrankungen

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms



Teriflunomid – bald ein orales Medikament für die Basistherapie der schubförmigen multiplen Sklerose?

Tuberöse Sklerose und subependymales Riesenzellastrozytom – zielgerichtete Therapie mit Everolimus

Myelofibrose – JAK1/2-Inhibitor INC424 (Ruxolitinib) in Phase-III-Studien

Notizen

2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 2
Februar 2012

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
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. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Lipidtherapie

Die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit wird größer

37

Übersichten

Matthias Geyer und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Intrazelluläre Kinasenhemmung bei rheumatologischen Erkrankungen

Wie nahe ist der klinische Einsatz?

39

Zeinab Jradi, Thomas Kurt Eigentler und Claus Garbe, Tübingen

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

46

Zertifizierte Fortbildung



53

Klinische Studie

Schubförmige multiple Sklerose:

Teriflunomid – bald ein orales Medikament für die Basistherapie?

55

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

Moderate bis schwere Demenz: Systematische Schmerztherapie dämpft Agitation und Aggression – Clusterkopfschmerz: Subokzipitale Glucocorticoid-Injektionen vermindern die Häufigkeit der Attacken

57

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Depressionen: Mit Duloxetin Psyche und Schmerzen behandeln – Nierentransplantation: Belatacept verspricht Hoffnung für die Langzeittherapie – Metastasiertes Prostatakarzinom: Radium-223-chlorid verlängert Gesamtüberleben – Tuberoöse Sklerose und subependymales Riesenzellastrozytom: Erstes zielgerichtetes Medikament gegen den Tumor zugelassen – B-Zell-Lymphom: Länger erhöhter Rituximab-Plasmaspiegel, bessere Wirkung – Myelofibrose: JAK1/2-Inhibitor INC424 in Phase-III-Studien – Multiples Myelom: Überlebensvorteil mit Bortezomib in der Erstlinientherapie bestätigt

59

Notizen

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

69

Impressum

68

Lipidtherapie

Die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit wird größer

Dass ein erhöhter LDL-Cholesterolverwert (LDL: Low-density-Lipoprotein) einen der entscheidenden Risikofaktoren für die Arteriosklerose darstellt, gilt heute als unbestritten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für eine Senkung des LDL-Cholesterolverwerts sowohl bei Patienten mit manifester Arteriosklerose als auch bei Gefährdeten.

Von der Mehrzahl der nationalen und internationalen Fachgesellschaften wird heute eine zielwertorientierte Lipidsenkung nach dem Motto „treat to target“ propagiert. Die Gabe einer Standarddosis nach dem Prinzip „fire and forget“ lässt sich nach wissenschaftlichen Kriterien nicht rechtfertigen.

Neue Therapieziele

Bisher galt für Patienten mit einem hohen Risiko, also einem 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von über 10%, ein LDL-Cholesterol-Zielwert von <100 mg/dl. Darunter fallen beispielsweise Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder Diabetiker. Bei einem sehr hohen Risiko (z. B. bei Diabetikern mit einer KHK) wurde ein LDL-Cholesterolverwert von <70 mg/dl empfohlen. Bei Patienten mit einem mittleren Risiko (→ 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von 5 bis 10%) sollte der LDL-Cholesterolverwert <130 mg/dl, bei Patienten mit einem geringen Risiko (→ 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis <5%) <160 mg/dl betragen.

Nach der kürzlich veröffentlichten neuen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Arteriosklerose (EAS) [1] werden jetzt noch strengere Zielwerte vorgegeben. Danach gelten Patienten mit gesicherter bzw. manifester KHK, Typ-2-Diabetiker, Typ-1-Diabetiker mit Endorganschäden, Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz und Patienten mit einem SCORE-Risiko (siehe **Infokasten**) von $\geq 10\%$ als mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko behaftet. Bei ihnen

sollte ein LDL-Cholesterol-Zielwert von <70 mg/dl oder eine mindestens 50%ige Reduzierung des LDL-Cholesterolverwerts angestrebt werden. Bei einem SCORE-Risiko zwischen 5 und <10% sowie bei Patienten mit prominenten einzelnen Risikofaktoren wie der familiären Hypercholesterolemie oder einer ausgeprägten Hypertonie wird jetzt ein LDL-Cholesterol-Zielwert von <100 mg/dl propagiert, da bei diesen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko angenommen werden muss. Bei Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko (SCORE-Risiko zwischen 1 und <5%) sollte ein LDL-Cholesterolverwert von <115 mg/dl angestrebt werden.

SCORE (Systematic coronary risk evaluation):

Tabellen zur Bestimmung des 10-Jahres-Risikos [%] für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, systemischem Blutdruck, Gesamtcholesterol und Raucherstatus. Je nach Zugehörigkeit zu einer Population mit niedrigem oder hohem kardiovaskulärem Risiko kommen unterschiedliche Tabellen zur Anwendung: Für Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, Spanien, die Schweiz und Portugal gilt ein „European Low Risk Chart“, für die übrigen europäischen Länder ein „European High Risk Chart“. Für Belgien, Deutschland, Griechenland, die Niederlande, Spanien, Schweden und Polen liegen aktualisierte Versionen vor. Zudem gibt es Tabellen, in denen auch der HDL-Cholesterolverwert berücksichtigt wird.

Grenzen der Machbarkeit

Diese neuen Zielwerte sind sehr ambitioniert und dürften sich kaum umsetzen lassen, zumal für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland die sehr potenten CSE-Hemmer wie Rosuvastatin oder Atorvastatin

nicht zur Verfügung stehen. Dazu kommt, dass die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA jüngst von einer hoch dosierten Therapie mit 80 mg Simvastatin abgeraten hat, weil unter dieser Dosierung in der SEARCH-Studie das Risiko für eine Myopathie stark angestiegen war [2]. Die FDA vertritt die Auffassung, dass eine solche hoch dosierte Simvastatin-Therapie nur bei Patienten, die bereits über eine Dauer von einem Jahr ohne Muskelprobleme 80 mg Simvastatin pro Tag eingenommen haben, unverändert fortgeführt werden kann. Neueinstellungen mit 80 mg Simvastatin sollten jedoch unterbleiben.

Angesichts dieser, zum Teil widersprüchlich erscheinenden Empfehlungen, dürften die neuen, noch strengeren LDL-Cholesterol-Zielwerte kaum erreichbar sein. Kurzum, die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit bei der Lipidtherapie dürfte nur noch größer werden.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quellen

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–818.
2. Armitage J, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Lancet 2010; 376:1658–69.

Intrazelluläre Kinasehemmung bei rheumatologischen Erkrankungen

Wie nahe ist der klinische Einsatz?

Matthias Geyer und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Standen in den Anfängen der pharmakologischen Behandlung rheumatologischer Erkrankungen zunächst ausschließlich nichtsteroidale Antirheumatika und Glucocorticoide zur Verfügung, sehen wir uns heute mit den DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) und insbesondere den mittlerweile zahlreicher gewordenen Biologika einem reichhaltigen Sortiment neuer Medikamente gegenüber, die den klinischen Verlauf der rheumatoiden Arthritis und anderer entzündlicher Erkrankungen verbessert haben. So, wie sich all diese Medikamente dereinst in Entwicklungsstadien befanden, werden heute viele neue Agenzien in präklinischen und klinischen Studien untersucht. Eine neue Substanzklasse unter ihnen sind die sogenannten Kinasehemmer. Sie inhibieren verschiedene intrazelluläre Kinasen, also jene Enzyme, die innerhalb bestimmter Signalübertragungswege auf unterschiedlichen subzellulären Ebenen Botenstoffe in ihrem Aktivierungszustand modifizieren. Ihre Hemmung soll die im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen unerwünschten Effekte bestimmter Entzündungsmediatoren innerhalb einer solchen Signalkaskade minimieren, im Idealfall sogar komplett verhindern. Kinasehemmer sind ihrer chemischen Struktur nach im Vergleich zu den schon seit Jahren im klinischen Einsatz befindlichen Antikörper-Präparaten, die sich ebenfalls gegen Entzündungsmediatoren richten, wesentlich kleiner, weshalb sie auch als „small molecules“ bezeichnet werden. Als vielversprechende Ziele von „small molecules“ haben sich beispielsweise Mitglieder der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), die Januskinasen (JAK) und die Spleen-Tyrosinkinase (SYK) herauskristallisiert. Ihre jeweiligen Hemmstoffe zeigten sich in einer Reihe von klinischen Studien jedoch unterschiedlich wirksam, was im vorliegenden Beitrag anhand aktueller Beispiele einschließlich der dazugehörigen Nebenwirkungen dargestellt wird.

Arzneimitteltherapie 2012;30:39–45.

MAP-Kinase-Inhibitoren

Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) sind stressaktivierte Serin- bzw. Threoninkinase, zu denen die p38-Kinasen, die c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK) und die extrazellulär regulierten Kinasen (ERK) gehören. Die Mitglieder dieser Kinasen-Familien regulieren sowohl die Zytokinproduktion als auch die Reaktionen auf Zytokinstimuli bei vielen rheumatologischen Erkrankungen. Sie teilweise überschneidende Aktivierungssignale laufen bei jedem dieser Signalwege zusammen, wodurch verschiedene Mechanismen angestoßen werden, wie etwa die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die Zellmigration oder die Zellproliferation [1].

p38-MAP-Kinase-Hemmung – BMS-582949

Der duale p38-MAPK-Hemmer BMS-582949 hemmt sowohl die Aktivierung als auch die Aktivität der p38-Kinase. In

einer 16-wöchigen randomisierten Proof-of-concept-Studie mit 121 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unter Methotrexat-Therapie wurde BMS-582949 in einer Dosierung von 300 mg/Tag mit Placebo verglichen [2]. Primärer Studienendpunkt war das ACR20-Ansprechen nach 85 Tagen; zu den sekundären Endpunkten gehörten das ACR50- bzw. -70-Ansprechen und die Verbesserung des HAQ-DI- sowie des DAS28-Werts nach 85 Tagen (Erläuterungen zu den Studienkriterien siehe **Infokasten**). In der Verum-Gruppe hatten nach 85 Tagen signifikant mehr Patienten ein ACR20-Ansprechen erreicht als in der Kontrollgruppe (53,3 vs. 32,8%; $p=0,036$). Auch die Zahl der DAS28- und HAQ-DI-Responder war unter BMS-582949 höher. Beim ACR50-Ansprechen betrug der Quotient des

Dr. med. Matthias Geyer, Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: m.geyer@kerckhoffklinik.de

Infokasten: Studienkriterien

Die **ACR(American College of Rheumatology)-Kriterien** sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus bei rheumatoider Arthritis widerspiegeln. ACR20, -50 oder -70 bedeutet eine Verbesserung um 20, 50 oder 70% in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenksbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchengeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (visuelle Analogskala, VAS) und Funktionseinschränkung nach dem HAQ-Fragebogen.

HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index): Index zur Beurteilung der körperlichen Funktionseinschränkung bei rheumatoider Arthritis; mit einem Fragebogen wird auf 8 Subskalen die Beurteilung durch den Patienten abgefragt: Es werden jeweils Werte zwischen 0 (=keine Funktionseinschränkung) und 3 (=umfassende Funktionseinschränkung) erreicht. Als klinisch bedeutsame Besserung gilt eine Besserung um mindestens 0,22 Einheiten.

DAS28 (Disease activity score 28): Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis. In die Berechnung gehen die Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (28 Referenzgelenke), die Blutkörperchengeschwindigkeit und die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) ein. Eine Remission ist definiert als ein DAS28 < 2,6; als klinisch bedeutsame Besserung gilt ein um mindestens 1,2 gebesserter DAS28.

RAMRIS-Score (Rheumatoid arthritis magnetic resonance image scoring system): Semiquantitatives Scoring-System zur Beurteilung von Erosionen, Knochenödemen und Synovialitis anhand von MRT-Aufnahmen der Hände und Handgelenke von Patienten mit rheumatoider Arthritis.

mRSS (modifizierter Rodnan-Skin-Score): Score zur Beurteilung des Schweregrads bei systemischer Sklerose. Beurteilt wird die Dicke von 17 verschiedenen Hautarealen (Gesicht, Dekolleté/frontaler Thorax, Abdomen sowie jeweils links und rechts Finger, Hände, Unter- und Oberarme, Ober- und Unterschenkel, Füße) anhand einer 4-Punkte-Skala (0=normale Dicke, 1=schwache, 2=mäßige, 3=schwere Hautverdickung). Der Schweregrad ergibt sich durch Addition der Einzelwerte:

- Schweregrad 0 (normal): mRSS 0
- Schweregrad 1 (gering): mRSS 1-14
- Schweregrad 2 (mäßig): mRSS 15-29
- Schweregrad 3 (schwer): mRSS 30-39
- Schweregrad 4 (finales Stadium): mRSS ≥ 40

Effekte bei Verum- versus Placebo-Patienten allerdings nur noch 1,5; ein ACR70-Ansprechen wurde in der Placebo-Gruppe mit sieben Patienten sogar häufiger erreicht als in der Verum-Gruppe (zwei Responder). Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass Patienten, die bei Studienbeginn einen hohen CRP-Wert (> 10 mg/l) hatten, besser auf die Behandlung mit BMS-582949 ansprachen.

Der p38-MAPK-Hemmer war in der Kombination mit Methotrexat gut verträglich. In keiner der Gruppen traten gehäuft internistische Nebenwirkungen oder schwerwiegende Komplikationen (Serious adverse events, SAE) auf.

Auch Leberwerterhöhungen oder unerwünschte zerebrale Effekte waren nicht nachzuweisen.

Mit diesen Ergebnissen positioniert sich der duale p38-MAPK-Hemmer BMS-582949 zwar durchaus als geeigneter Kandidat im Feld neuer vielversprechender Therapeutika, ein langfristig durchschlagender Linderungseffekt auf die Gelenkentzündung ist daraus aber eher nicht abzuleiten.

JNK- und ERK-Hemmer

Die Entwicklung von Inhibitoren von c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK) und extrazellulär regulierten Kinasen (ERK) befindet sich im Umfeld der rheumatologischen Erkrankungen noch im präklinischen Stadium. Es sind lediglich Daten aus Tiermodellen bekannt, in denen für JNK-Inhibitoren bei Arthritiden ein gewisser protektiver Effekt vor Knochendestruktionen nachgewiesen werden konnte [3]. Ebenso waren ERK-Inhibitoren in einigen präklinischen Arthritismodellen wirksam [4]. Allerdings waren in all diesen Studien toxische Effekte aufgrund der vielfältigen Funktionen von ERK zu verzeichnen.

JAK-Hemmer

Januskinasen (JAK) sind mit Zytokinrezeptoren assoziierte, auf der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran gelegene Tyrosinkinasen (Abb. 1). Sie leiten Signale von den Zytokinrezeptoren, die keine eigene Enzymaktivität aufweisen, nach intrazellulär weiter. Es findet sich stets eine paarweise Assoziation zweier Januskinasen, die nach Bindung eines Signalmoleküls an den Rezeptorkomplex durch gegenseitige Phosphorylierung aktiviert werden. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung des sogenannten JAK-STAT-Signalwegs, bei dem STAT(Signal transducer and activator of transcription)-Proteine im Zellkern als Transkriptionsfaktoren die Expression bestimmter Target-Gene bedingen können. Anfangs schlicht als „just another kinase“ bezeichnet, fand sich für das Kürzel JAK später der Vergleich mit dem zweiköpfigen Gott Janus, da die so bezeich-

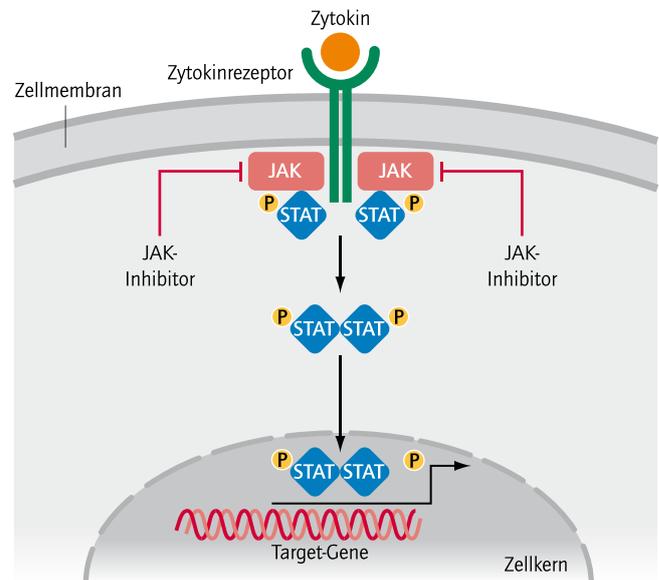


Abb. 1. Hemmung des JAK-STAT-Signalwegs durch JAK-Inhibitoren
 JAK: Januskinasen; STAT: Signal transducer and activator of transcription

neten Kinasen zwei Proteindomänen aufweisen, aber nur eine von ihnen funktionelle Relevanz hat. Zur Familie der Januskinasen gehört neben den Mitgliedern JAK1, -2 und -3 auch die Tyrosinkinase 2 (TYK2) [5, 6].

Die bislang zu JAK-Hemmern vorliegenden Studienergebnisse deuten auf eine den MAPK-Inhibitoren möglicherweise überlegene Wirksamkeit in der Behandlung rheumatologischer Erkrankungen hin. In unterschiedlichen Studien wurden sie sowohl als Monotherapeutika als auch in Kombination mit einem Biologikum oder DMARD verabreicht.

JAK2/3-Hemmung – Tofacitinib (CP-690.550)

In einer Phase-I-Studie mit 12 Patienten mit seit mindestens sechs Monaten bestehender rheumatoider Arthritis war der orale JAK2/3-Inhibitor Tofacitinib (vormals Tasocitinib, CP-690.550) in einer Dosierung von zweimal täglich 30 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Methotrexat (15 bis 25 mg/Woche) gut verträglich [7]. Zwar wurden die Methotrexat-Spiegel durch den JAK-Inhibitor um etwa 10 % verringert, dies war jedoch nicht klinisch relevant und erforderte keine Dosisanpassung. Durch die Kombination ergaben sich zudem auch keine neuen oder eine Häufung bekannter Nebenwirkungen, zu denen leichter Schwindel, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung oder Blutdruckabfall gehörten.

In einer daraufhin durchgeführten doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie mit 507 Patienten, die unzureichend auf Methotrexat angesprochen hatten, wurden sechs Dosisregime von Tofacitinib (1, 3, 5, 10 oder 15 mg zweimal täglich oder 20 mg einmal täglich) über 24 Wochen unter Beibehaltung der Methotrexat-Medikation (7,5–25 mg/Woche) untersucht [8, 9]. Tagesdosen ab zweimal 3 mg führten zu einer signifikanten Verbesserung der Aktivitätsparameter der rheumatoiden Arthritis. Die besten Ansprechraten fanden sich in der Gruppe mit zweimal 10 bis 15 mg Tofacitinib. Die wichtigsten Nebenwirkungen unter Tofacitinib waren Harnwegsinfektionen (6,2%), Kopfschmerzen (5,9%), Diarrhö (5,7%), Nasopharyngitis (5,5%) und Übelkeit (4,8%); sie traten mit steigender Dosis häufiger auf. Bei fünf Patienten wurde ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT; früher GPT) auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwerts festgestellt. Zudem stiegen unter Tofacitinib die LDL(Low-density-Lipoprotein)-, HDL(High-density-Lipoprotein)- und Gesamtcholesterolwerte leicht zwischen Woche 6 und 12. In einer zweiten 6 Monate dauernden, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie erhielten 272 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf DMARDs angesprochen hatten, randomisiert eine Monotherapie mit 1, 3, 5, 10 oder 15 mg Tofacitinib zweimal täglich [10]. Unter zweimal 5, 10 und 15 mg hatten sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein ACR20/50/70-Ansprechen erreicht als unter Placebo. Dabei waren keine bislang unbekanntes unerwünschten Wirkungen aufgetreten. Somit konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Tofacitinib sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit Methotrexat wirksam ist.

In einer sechs Monate dauernden, doppelblinden Phase-III-Studie [11] erhielten 611 Patienten mit aktiver rheumatoi-

der Arthritis (etwa 87% waren Frauen) randomisiert (2:2:1) entweder 5 bzw. 10 mg Tofacitinib zweimal täglich oral als Monotherapie oder Placebo. Nach drei Monaten wurden alle Patienten der Placebo-Gruppe auf das Verum eingestellt. Die Einschlusskriterien umfassten das Vorhandensein von mindestens sechs geschwollenen bzw. schmerzhaften Gelenken, eine Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergren von mehr als 28 mm in der ersten Stunde oder einen CRP-Wert größer als 0,7 mg/dl. Primäre Studienendpunkte waren die ACR20-Ansprechraten, die Veränderung des HAQ-DI und der Anteil der Patienten, die einen DAS28 kleiner als 2,6 erreicht hatten; ausgewertet wurde nach drei Monaten. In den beiden Gruppen, die über den gesamten Studienzeitraum Verum erhielten, erreichten 59,8% (2 × 5 mg/d) bzw. 65,7% (2 × 10 mg/d) der Patienten nach drei Monaten ein ACR20-Ansprechen im Vergleich zu 26,7% unter Placebo (p < 0,0001) (Abb. 2a). Bezeichnenderweise erreichte nach fünf Monaten ein vergleichbar hoher Prozentsatz an Patienten in der Gruppe, die erst später auf das Verum umgesetzt worden war, ein ACR20-Ansprechen. Allerdings fielen deren Werte innerhalb der folgenden vier

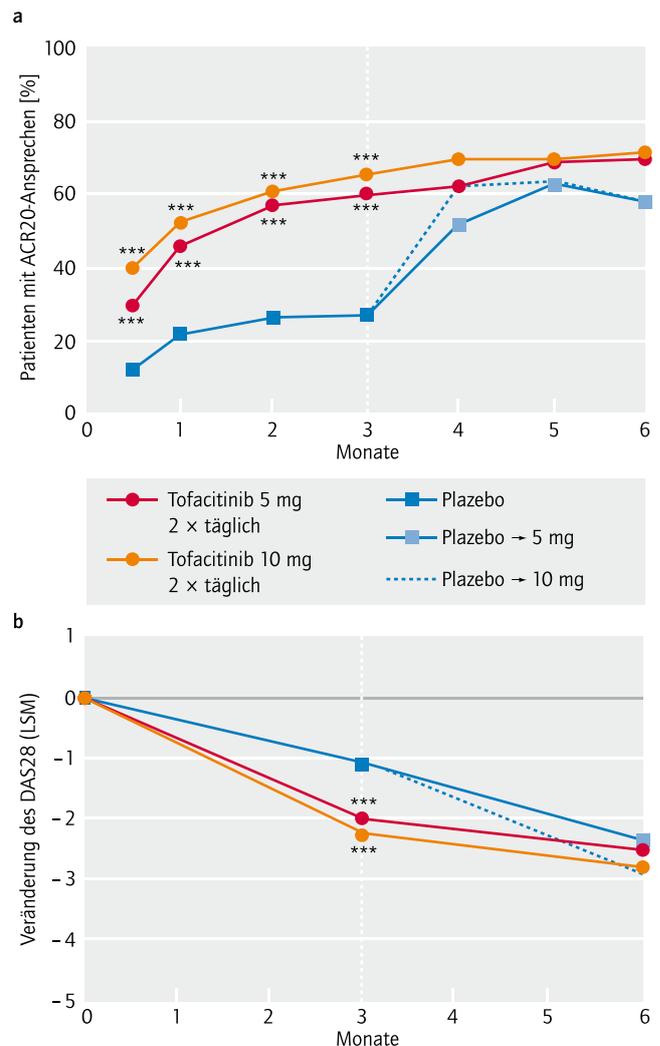


Abb. 2. Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib (5 bzw. 10 mg 2 × täglich) im Vergleich mit Placebo bzw. Placebo gefolgt von Verum (die Patienten der Placebo-Gruppe wurden nach drei Monaten auf Verum eingestellt): a) ACR20-Ansprechraten; b) Veränderungen des DAS28 (LSM, least squares mean) (nach [11]) *** p < 0,0001 vs. Placebo

Wochen wieder und lagen dann merklich unter denen der Vergleichsgruppen, die schon zu Beginn eine der beiden Dosierungen von Tofacitinib erhalten hatten (Abb. 2a). Ähnliche Tendenzen konnten für die Reduktion des DAS28 gezeigt werden (Abb. 2b). Insgesamt konnte in der Studie unter Tofacitinib eine signifikante Verbesserung der klinischen Präsentation von Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden, selbst wenn die Einnahme erst mit drei Monaten Verzug initiiert wurde. Signifikante ACR50/70-Ansprechraten waren nach drei Monaten aber nur in der Verum-Gruppe mit der höheren Dosierung, also mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich, nachweisbar.

Weitaus umfangreicher angelegt war schließlich eine über 24 Monate laufende offene Studie mit 1070 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die bereits im Rahmen einer vorangegangenen Studie Tofacitinib erhalten hatten [12]. Die Dosierung betrug entweder 5 oder 10 mg Tofacitinib oral zweimal täglich. Zu den Studienendpunkten dieser Langzeitbeobachtung gehörten das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, das ACR20/50/70-Ansprechen und Veränderungen des HAQ-DI-Werts sowie des DAS28[ESR] (ESR: Erythrozytensedimentationsrate) nach 12 und 24 Monaten. Es wurden 188 schwerwiegende unerwünschte Effekte (SAE) berichtet – 48 davon wurden als möglicherweise auf die Behandlung zurückführbar eingestuft. Mit 18,1% machten Infektionen den größten Teil der SAEs aus; dies entspricht 2,62 Infektionen pro 100 Patientenjahre. Ein ACR20-Ansprechen wurde von über 70% der Patienten bereits nach einem Monat, nach 24 Monaten von etwa 80% erreicht. Ein ACR50-Ansprechen erreichten 45% der Patienten nach einem Monat und über 55% nach 24 Monaten. Ein ACR70-Ansprechen konnte noch von gut 20% der Patienten nach einem Monat und etwa 35% gegen Ende der Studie erzielt werden. Der DAS28 war dabei rückläufig, die funktionellen Zugewinne waren subjektiv spürbar. Insgesamt konnte damit der Nachweis einer guten Langzeitwirkung von Tofacitinib bei akzeptablen Nebenwirkungen erbracht werden, was möglicherweise die Grundlage für eine Zulassung bieten könnte. Die Zulassung für die Behandlung der moderaten bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis ist bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA beantragt.

JAK1/2-Hemmung

INCB028050

In einer präklinischen Studie mit INCB028050 [13], einem JAK1/2-Hemmer, konnte gezeigt werden, dass der Inhibitor die Signalgebung mehrerer pro-inflammatorischer Zytokine, beispielsweise von IL-6 and IL-23, wirksam hemmt. Dabei zeigten sich in Zellkulturversuchen keine relevanten Interaktionen mit Cytochrom-P450-Enzymen wie etwa 2D6 und 3A4. Die orale Bioverfügbarkeit lag bei über 50%, die Plasmahalbwertszeit bei etwa fünf Stunden. Klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, insbesondere hämatologischer Art, traten nicht auf. Diese positiven Eigenschaften sprachen für die Eignung des Wirkstoffs für einen klinischen Einsatz.

Im Anschluss an die oben genannten Befunde wurden Daten einer Dosisfindungsstudie publiziert [14]. Eingeschlossen waren 127 Patienten mit aktiver rheumatoider

Tab.1. Ansprechen auf eine 12-wöchige Therapie mit dem JAK1/2-Hemmer INCB028050 versus Plazebo bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis trotz DMARD-Therapie (nach [14])

Kriterium	Plazebo (n=31)	INCB028050		
		4 mg (n=31)	7 mg (n=32)	10 mg (n=30)
ACR20-Ansprechen [%]	32	52	59	53
ACR50-Ansprechen [%]	13	35	31	30
ACR70-Ansprechen [%]	3	16	9	10
Veränderung des DAS28[CRP] [%]	-19	-34	-32	-33
DAS28 ≤ 2,6 [%]	16	23	25	17

Arthritis trotz einer Behandlung mit DMARDs (einschließlich Biologika), die mindestens sechs schmerzhafte oder vier geschwollene Gelenke aufwiesen und eine Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit von mindestens 28 mm in der ersten Stunde oder einen CRP-Wert von mehr als 0,7 mg/dl hatten. 80% der Patienten waren Frauen. Die Intervention bestand in der oralen Gabe von 4, 7 oder 10 mg INCB028050 einmal täglich oder Plazebo, jeweils in Kombination mit DMARDs (keine Biologika). Studienendpunkte waren ACR20/50/70-Ansprechen und DAS28-Reduktion nach 12 Wochen. Nach dieser Zeit hatten 59% der mit 7 mg INCB028050 behandelten Patienten ein ACR20-Ansprechen erreicht, in den Gruppen mit 4 bzw. 10 mg waren es 52 bzw. 53% – interessanterweise bestanden zwischen diesen beiden Dosierungen also keine größeren Unterschiede. Beim ACR50- und ACR70-Ansprechen zeigte sich noch deutlicher, dass höhere Dosierungen nicht mit einer verbesserten Wirksamkeit einhergingen (Tab. 1). Die Reduktion des DAS28 war mit jeweils über 30% bei allen drei Dosierungen vergleichbar und damit wiederum deutlich ausgeprägter als in der Plazebo-Gruppe (Tab. 1). Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse nahmen dosisabhängig zu (4 mg: 48,4%; 7 mg: 59,4%; 10 mg: 74,2%; Plazebo: 61,3%). Bei den mit INCB028050 behandelten Patienten kam es zehnmal häufiger zu einem Anstieg der Werte für HDL, LDL und den HDL/LDL-Quotienten als in der Plazebo-Gruppe, was dosisabhängig zu sein schien. Insgesamt war der JAK1/2-Hemmer INCB028050 in allen verwendeten Dosen effektiv in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, niedrigere Dosierungen boten aber keinen Nachteil hinsichtlich der Beeinflussung des Schweregrads der Symptome.

INCB018424 (Ruxolitinib)

Ähnlich gut fielen die Ergebnisse einer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie mit der Kombination von Methotrexat und dem JAK1/2-Hemmer INCB018424 aus [15]. Im Rahmen dieser Phase-I/II-Studie wurden in zwei Kohorten vier Dosisregime bei bis jetzt insgesamt 16 Patienten, die keine DMARDs einnahmen oder nicht ausreichend auf Methotrexat, Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin angesprochen hatten, über 28 Tage untersucht. Während die Ergebnisse der zweiten Kohorte noch ausstehen, liegen die der ersten bereits vor:

Im Gegensatz zur ACR20-Ansprechraten waren die ACR50-, -70- und -90-Ansprechraten mit etwa 60, 25 und 15% in der

Verum-Gruppe (zweimal 15 mg INCB018424/d) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (jeweils <5%). An Nebenwirkungen mussten dafür eine milde Diarrhö, Fieberbläschen und eine Sicca-Symptomatik in Kauf genommen werden. Die Quintessenz bleibt jedoch, dass bereits nach kurzer Zeit eine Wirkung des JAK1/2-Hemmers auf die Aktivitätsparameter der rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden konnte.

JAK3-Hemmung – R348

R348, ein Hemmer der Januskinase 3 (JAK3) und damit eine weitere Substanz zur selektiven Hemmung von Januskinasen, wird gegenwärtig in Phase-I-Studien zur rheumatoiden Arthritis und Psoriasis untersucht. Neben JAK3 hemmt es allerdings auch die Spleen-Tyrosinkinase (SYK), die strukturell mit Zap70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70; ein essenziell an der T-Zell-Signaltransduktion beteiligtes Protein, das auch in T-NK-Zellen vorkommt) verwandt ist und zwei SH₂-Domänen aufweist, über die sie an Fc-, Neurokinin-(NK-) und Integrin-Rezeptoren sowie an Dectin-1 (Dendritic cell-associated C-type lectin 1) bindet [16]. Zwar dürfte es im Hinblick auf die Hemmung der entzündlichen Aktivität günstig sein, zwei Gruppen immunologisch relevanter Kinasen gleichzeitig zu inhibieren, ob aber die relative Toxizität einer kombinierten Hemmung von JAK3 und SYK im Vergleich zu einer selektiveren JAK-Inhibition nicht möglicherweise inakzeptabel ist, gilt es in weiteren Untersuchungen noch zu prüfen.

Hemmung von TYK2, einer „JAK-Verwandten“

Die Identifikation einer homozygoten Mutation, die dazu führt, dass die Tyrosinkinase 2 (TYK2) nicht gebildet werden kann, hat in eindrucksvoller Weise gezeigt, welche potenziellen Nebenwirkungen mit der pharmakologischen Hemmung von Januskinasen einhergehen können [17]. Der betreffende Patient wies ein Hyper-IgE-Syndrom auf, das eindeutig mit der Mutation assoziiert war, und war deutlich anfälliger für diverse Infektionen. Allerdings wurde an diesem Beispiel auch deutlich, dass Zusammenhänge zwischen TYK2 und Interleukin 6, 17 und 23 angenommen werden müssen. Damit stünde mit einem TYK2-Hemmer nicht nur ein neuer Arzneistoff für die Therapie der rheumatoiden Arthritis, sondern möglicherweise auch zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung.

SYK-Hemmung – R788 bzw. Fostamatinib (aktiver Metabolit: R406)

Mit R788 (Fostamatinib), einem Prodrug des SYK-Inhibitors R406, ist eine weitere Substanz in Entwicklung [18]. Die SYK-Kinase ist ein Schlüsselmolekül der Signaltransduktion über Fc- und B-Zell-Rezeptoren von Entzündungszellen, neben B-Zellen also auch von Mastzellen, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Getestet wurde R788 in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, daneben aber auch in der Therapie der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura und von B-Zell-Lymphomen [18].

Für den potenziellen Einsatz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis liegen Daten von Phase-II-Untersuchungen vor [19]. Vorläufige Ergebnisse zeigten eine gewisse Effek-

tivität, allerdings traten dosisabhängig Neutropenien auf. In zwei weiterführenden Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde R788 zum einen bei Patienten mit Methotrexat-, zum anderen bei Patienten mit Biologika-Versagen getestet:

Im einen Fall handelte es sich um eine 6-monatige verblindete, randomisierte, dreiarmlige Studie mit 457 Patienten mit aktiver Erkrankung trotz Methotrexat-Einnahme [20]. Verglichen wurde R788 in zwei Dosierungen (150 mg einmal täglich und 100 mg zweimal täglich) mit Placebo. Der primäre Studienendpunkt war das Erreichen des ACR20-Ansprechens nach sechs Monaten. Die ACR20-Ansprechraten waren mit etwa 50% (einmal 150 mg/d) und über 60% (zweimal 100 mg/d) statistisch signifikant höher als unter Placebo. Auch die ACR50- und ACR70-Ansprechraten waren unter zweimal 100 mg R788 größer als unter Placebo; statistisch signifikant war der Unterschied allerdings nur beim ACR70-Ansprechen. Entsprechend fiel auch die Rate der DAS-Remissionen, also des Rückgangs des Krankheitsaktivitätsindex auf unter 2,6 Punkte, in der Gruppe mit zweimal 100 mg besser aus: Sie lag bei gut 30% im Vergleich zu knapp 20% bei 150 mg R788. R788 war gut verträglich, wobei die wichtigste Nebenwirkung, die etwa 20% der Patienten betraf, Durchfälle waren. Bei 3% der Patienten trat eine transiente Neutropenie (<1500/mm³) auf, bei 4% waren Leberwerterhöhungen auf mindestens das 3-Fache des oberen Normwerts nachweisbar. Eventuelle Blutdruckanstiege, die bei nur sehr wenigen Patienten auftraten, ließen sich durch eine Anpassung der antihypertensiven Medikation gut korrigieren. Die Hemmung der Spleen-Tyrosinkinase führte also insgesamt zu einem signifikanten Ansprechen sowohl hinsichtlich der ACR-Kriterien als auch des DAS28-Ansprechens. Inwieweit sich jedoch mögliche Nebenwirkungen ungünstig auf die Gesamtbeurteilung auswirken, wird letztlich die klinische Anwendung zeigen.

In die zweite, 3 Monate dauernde Studie wurden 219 Patienten mit aktiver Erkrankung eingeschlossen und erhielten randomisiert und verblindet entweder R788 (zweimal täglich 100 mg) oder Placebo. 21% der Patienten des Verum-Arms hatten zuvor nicht auf die Gabe von drei Biologika angesprochen [21]. Primärer Studienendpunkt war die Rate des ACR20-Ansprechens nach drei Monaten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der MRT-RAMRIS-Score der Hände (siehe Infokasten zu den Studienkriterien) und die Veränderung des CRP-Werts. Nach drei Monaten ergab sich kein signifikanter Unterschied in den ACR20-Ansprechraten. Die systemische Entzündungsreaktion (CRP) nahm dagegen in der Verum-Gruppe signifikant stärker ab. Auch die Knochenprotektion (RAMRIS) war in der Verum-Gruppe signifikant ausgeprägter. Unterschiede in den Nebenwirkungen ergaben sich in der kurzen Laufzeit der Untersuchung nicht.

In einer experimentellen Studie an Mäusen konnte darüber hinaus gezeigt werden [22], dass R788 die Entwicklung einer Nierenbeteiligung verhindern und eine vorhandene Lupusnephritis bessern kann. Damit scheint eine Hemmung der Spleen-Tyrosinkinase auch eine aussichtsreiche Therapieoption bei humanem Lupus erythematodes bzw. assoziierten Entitäten zu sein.

AB1010 bzw. Masitinib

Einen von den bisher vorgestellten Substanzen abweichenden Wirkungsmechanismus weist Masitinib auf, ein Tyrosinkinase-Hemmer, der nicht an Januskinasen, sondern an c-KIT angreift. Bei c-KIT handelt es sich um ein in die Zellproliferation involviertes Signalmolekül.

In einer nicht kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Open-Label-Studie der Phase IIa erhielten 43 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf DMARDs angesprochen hatten, über eine Dauer von 12 Wochen Masitinib. Die Dosierung betrug initial 3 oder 6 mg/d p. o. und konnte im Verlauf in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Wirksamkeit angepasst werden [23]. Outcome-Parameter waren das ACR20/50/70-Ansprechen, der DAS28-Wert sowie die Höhe des CRP-Werts nach 12 Wochen im Vergleich zur Ausgangssituation.

54%, 26% und 8% aller mit Masitinib behandelten Patienten erreichten ein ACR20-, -50- bzw. -70-Ansprechen, so dass also in allen Subgruppen eine Wirksamkeit zu verzeichnen war. Eine Anfangsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf zwei Einnahmen, schien dabei aufgrund der Wirksamkeit und Verträglichkeit am besten geeignet zu sein. Etwa die Hälfte des Kollektivs hatte bei Studienende einen um mehr als 50% verbesserten CRP-Wert. Auch nach einer Zeit von mehr als 84 Wochen waren die Verbesserungen stabil, unabhängig davon, ob vorab ein Versagen auf Methotrexat und/oder einen TNF- α -Blocker bestanden hatte.

Die Nebenwirkungsrate war mit 95% sehr hoch, wobei die Mehrzahl von leichter bis mäßiger Stärke war. Nach 12 Wochen nahm die Zahl der Nebenwirkungen allerdings deutlich ab. Insgesamt gab es zwei Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Masitinib scheint über einen längeren Zeitraum generell relativ gut verträglich zu sein und weist den Vorteil auf, im Gegensatz zu anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht kardiotoxisch zu sein oder ein erhöhtes Risiko von Sekundärinfektionen mit sich zu bringen. Aufgrund der Tatsache, dass eine mit 37% relativ hohe Abbruchrate die Notwendigkeit der Extrapolation der Beobachtungsdaten nach sich gezogen hatte, sind jedoch weitere Anwendungsstudien unter Sicherheitsaspekten erforderlich.

Imatinib

Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, dessen Aktivität sich gegen c-Kit/c-Abl, PDGF(Platelet derived growth factor)-Rezeptor und andere Tyrosinkinasen richtet. Aufgrund seiner Fähigkeit, mit dem TGF(Transforming growth factor)-beta- und PDGF-„Signalling“ zu interagieren, stellt er einen interessanten Therapieansatz für die Behandlung der systemischen Sklerose dar. Entsprechende Studien wurden durchgeführt:

In einer einarmigen Phase-IIa-Studie erhielten 30 Patienten mit diffuser kutaner Sklerodermie 400 mg Imatinib pro Tag für 12 Monate [24]. Der modifizierte Rodnan-Skin-Score (mRSS; siehe Infokasten) wurde vierteljährlich überprüft, eine Lungenfunktionsuntersuchung, ein Röntgen-Thorax, eine Echokardiographie und Hautbiop-

sien wurden jeweils zu Beginn und am Ende des Jahres durchgeführt. Sechs Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Es wurden 171 Fälle von möglicherweise wirkstoff-assoziierten Nebenwirkungen registriert, von denen der weitaus größte Teil von milder Natur war. Es traten jedoch auch 24 schwerwiegende Ereignisse auf, von denen zwei der Studienmedikation zugeschrieben werden konnten. Der mRSS fiel um 6,6 Punkte (22,4%) nach 12 Monaten ($p=0,001$). Die Verbesserung war unabhängig vom Erkrankungsstadium bereits nach einem halben Jahr signifikant. Die forcierte Vitalkapazität verbesserte sich um 6,4%. Die Diffusionskapazität blieb auf gleichem Niveau. Der Funktionszugewinn war bei Patienten ohne interstitielle Lungenerkrankung jedoch deutlich größer. Eine verblindete histopathologische Analyse der Hautbiopsien bestätigte einen deutlichen Rückgang der Hautdicke und eine Verbesserung der Morphologie. Damit positioniert sich Imatinib bei relativ guter Verträglichkeit und nur milden bis mittelgradigen Nebenwirkungen als sehr vielversprechender Kandidat in der Entwicklung dringend notwendiger neuer Therapiemöglichkeiten für die systemische Sklerose. Es wäre wünschenswert, dass in weiteren Studien mit größeren Kollektiven ähnlich gute Ergebnisse zustande kommen.

Gleiches bleibt für die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses zu hoffen. Ergebnisse präklinischer Laborexperimente deuten darauf hin, dass durch Beeinflussung des PDGF-Rezeptors die Schwere von Lupusnephritiden minimiert werden kann. Dies ergaben Untersuchungen an New-Zealand-Black/White(NZB/W)-F1-hybriden Mäusen mit manifester Erkrankung [25]. Mit Imatinib in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich wurde der Beginn einer Proteinurie im Vergleich zu Kontrolltieren deutlich hinausgezögert. Die histologischen Untersuchungen ergaben keine glomerulären Zellzunahmen oder Ablagerungen, tubulointerstitiellen Schädigungen oder Anhäufungen mononukleärer Zellen oder Myofibroblasten. Die überschießende TGF- β -Expression in den Nieren wurde herunterreguliert. Wenn klinische Tests zu ähnlichen Ergebnissen führen würden, stünde in Zukunft möglicherweise eine Glucocorticoid-sparende Therapiealternative für lupoide Entitäten mit höhergradiger Organbeteiligung zur Verfügung.

Fazit

Kürzlich durften wir das zehnjährige Bestehen der Anti-TNF-Ära notieren. Mit den TNF-Hemmern sind die therapeutischen Möglichkeiten, die oftmals dramatischen und die Lebensqualität massiv einschränkenden Erkrankungsfolgen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu verhindern, hinauszuzögern oder zu lindern, spürbar größer geworden. Dennoch treten immer wieder Krankheitsverläufe auf, bei denen wir uns nach Durchlaufen sämtlicher Therapieoptionen machtlos den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit irreversiblen Schädigungen am Bewegungsapparat gegenüber sehen. Daher ist die Entwicklung weiterer Therapiealternativen nicht nur eine logische Konsequenz, sondern eine unabdingbare medizinische Notwendigkeit. Sollte es gelingen, mit den vielversprechenden Hemmstoffen bestimmter intrazellulärer Kinasen, von

Tab. 2. Kinasehemmer in Studien zu rheumatologischen Erkrankungen

Wirkstoff	Zielstruktur	Einsatzgebiet
BMS-582949	p38-MAPK	Rheumatoide Arthritis
CP-690.550 (Tofacitinib; vormals Tasocitinib)	JAK2/3	Rheumatoide Arthritis
INCB028050	JAK1/2	Rheumatoide Arthritis
INCB018424 (Ruxolitinib)	JAK1/2	Rheumatoide Arthritis
R348	JAK3	Rheumatoide Arthritis Psoriasis
R788 (Fostamatinib; R406)	SYK	Rheumatoide Arthritis Lupus erythematodes
AB1010 (Masitinib)	c-KIT	Rheumatoide Arthritis
Imatinib	c-KIT/PDGF-R	Sklerodermie Lupus erythematodes

denen hier – nochmals zusammengefasst in **Tabelle 2** – aufgrund bereits weit fortgeschrittener klinischer Studien eine Auswahl dargestellt wurde, eine einfach oral zu applizierende, nebenwirkungsarme neue Wirkstoffgruppe mit überzeugender Effektivität in der Behandlung rheumatologischer Erkrankungen zu entwickeln, käme dies einem weiteren Fortschritt gleich und würde wiederum ein neues Zeitalter der modernen, grundwissenschaftlich geprägten Rheumatologie einläuten.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Inhibition of intracellular kinases in rheumatic diseases – how close is their clinical application?

Having passed the sole NSAIDs and steroids era available for the treatment of rheumatic disorders, at present we can rely on a broad pool of substances including DMARDs and especially biologicals that all have contributed to ameliorate the course of disease, not only of rheumatoid arthritis but also of other inflammatory entities.

Several novel agents are currently in the focus of laboratory research and have partially entered the stage of clinical studies. One group amongst them are inhibitors of intracellular kinases intended to block intracellular signaling molecules that are involved in deleterious pathways in the pathogenesis of rheumatic diseases. As they are not as big in size as therapeutic antibodies, they have been termed „small molecules“.

Promising targets of small molecule inhibitors include members of the MAP kinase family, the janus kinases and the spleen tyrosine kinase. However, their respective inhibitors show different efficacy in several studies. The current knowledge around these novel non-biologic DMARDs will be highlighted in this article including relevant side effects.

Key words: Rheumatic diseases, new therapies, small molecules, kinase inhibition

Literatur

- Sweeney S, Firesetin G. Primer: signal transduction in rheumatic disease – a clinician’s guide. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:651–60.
- Genovese MC, Gao L, Yin J, Smith S, et al. Proof of concept study for a potent p38 MAPK dual action inhibitor BMS-582949 in subjects with RA receiving concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl 10):1119.
- Han Z, Boyle DL, Chan L, Bennett B, et al. c-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis. *J Clin Invest* 2001;108:73–81.
- Thiel MJ, Schaefer CJ, Lesch ME, Mobley JL, et al. Central role of the MEK/ERK MAP kinase pathway in a mouse model of rheumatoid arthritis: potential proinflammatory mechanisms. *Arthritis Rheum* 2007;56:3347–57.

- Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273–87.
- Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich SH, et al. Therapeutic targeting of Janus kinases. *Immunol Rev* 2008;223:132–42.
- Cohen S, Zwillich SH, Chow V, LaBadie RR, et al. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690.550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:143–51.
- Kremer JM, et al. The oral JAK inhibitor CP-690.550 in combination with methotrexate (MTX) is efficacious, safe, and well tolerated in patients with active rheumatoid arthritis (RA) with an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2008;58:L13.
- Kremer JM, Cohen S, Wilkinson B, Gruben D, et al. Safety and efficacy after 24 week (wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690.550 (CP) in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60:(Suppl 10):1925.
- Fleischmann RM, Genovese MC, Gruben D, Kanik KS, et al. Safety and efficacy after 24 week (wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690.550 (CP) as monotherapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60:(Suppl 10):1924.
- Fleischmann RM, Kremer JM, Cush JJ, Schulze-Koops H, et al. Phase 3 study of oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690.550) monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;#L8; <http://www.abstracts2view.com/acr/view.php?nu=4352&type=abstract&esId=442&num=CCA&trk=> (Zugriff am 04.01.2012).
- Connell CA, Riese R, Wood S, Bradley J, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an orally available selective Janus kinase inhibitor, exhibits sustained safety and efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis over 24 months. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2010;62:(Suppl 10):1129.
- Fridman J, Scherle P, Collins R, Burn T, et al. Preclinical characterization of INCB028050, a JAK1/JAK2 selective clinical candidate [abstract #352]. *Arthritis Rheum* 2008;58:S296.
- Greenwald MW, Fidelus-Gort R, Levy R, Liang J, et al. A randomized dose-ranging, placebo-controlled study of INCB028050, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor in subjects with active rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl 10):2172.
- Williams W, Scherle P, Shi J, Newton R, et al. A randomized placebo-controlled study of INCB018424, a selective Janus kinase 1 & 2 (JAK1&2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA) [abstract #714]. *Arthritis Rheum* 2008;58:S431.
- Ghoreschi K, Lawrence A, O’Shea J. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol* 2009;10:356–60.
- Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006;25:745–55.
- Bajpai M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 2009;12:174–85.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor – A twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3309–18.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese M, Grossbard E, et al. Treatment of rheumatoid arthritis (RA) with an oral Syk kinase inhibitor: a 6 month randomized placebo-controlled phase 2b study in patients with active RA on chronic methotrexate. *Arthritis Rheum* 2009;60:3859–60.
- Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011;63:337–45.
- Bahjat FR, Pine PR, Reitsma A, Cassafer G, et al. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 2008;58:1433–44.
- Tebib J, Mariette X, Bourgeois P, Flipo R-M, et al. Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R95.
- Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, Magro CM, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1003–9.
- Zoja C, Corna D, Rottoli D, Zanchi C, et al. Imatinib ameliorates renal disease and survival in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 2006;70:97–103.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

Zeinab Jradi, Thomas Kurt Eigentler und Claus Garbe, Tübingen

Das maligne Melanom ist ein Tumor mit weltweit steigender Inzidenz. Rund 80% der Patienten können durch eine entsprechende Therapie des Primärtumors geheilt werden, während es bei 20% im klinischen Verlauf zu einer Metastasierung kommt. Im fernmetastasierten Stadium ist die Therapie palliativ; das mittlere Überleben liegt bei rund 9 bis 12 Monaten. Eine effektive adjuvante Therapie ist daher bei Risikopatienten von großer Bedeutung. Für Patienten mit reseziertem Primärmelanom ab 2 mm vertikaler Tumordicke und/oder Lymphknotenmetastasen ist die einzige zurzeit zugelassene adjuvante Systemtherapie die Behandlung mit Interferon alfa. Therapiestrategien mit Vakzinen und adjuvanten Chemotherapien in kontrollierten Studien zeigen bis dato keinen klinischen Benefit. Weit verbreitet ist die adjuvante Radiotherapie bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder die adjuvante Bestrahlung des Operationsgebietes nach Resektion des Primärherds zur Vermeidung lokaler Rezidive. Daten aus kontrollierten Studien fehlen jedoch hierzu. Weitere adjuvante und neoadjuvante Ansätze werden zurzeit im Rahmen klinischer Studien geprüft.

Arzneimitteltherapie 2012;30:46–52.

Einleitung

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weltweit zunehmend. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Inzidenz zurzeit auf jährlich 132 000 Melanome weltweit [1]. Im Jahr 2000 verstarben weltweit rund 65 000 Menschen am malignen Melanom [2].

Etwa 90% der malignen Melanome werden als primäre Melanome ohne Hinweise auf Metastasierung diagnostiziert [3]. Sobald Lymphknotenmetastasen klinisch apparent sind, sinkt das 10-Jahres-Überleben von 75 bis 80% auf 20 bis 40% [4]. Die Rezidivrate resezierter Primärmelanome steigt mit der Tumordicke, von circa 5% bei Melanomen mit einer Tumordicke von bis zu 1,00 mm bis auf über 40% bei Melanomen mit einer Tumordicke über 4,00 mm mit Ulzeration (Stadium IIC; Stadieneinteilung siehe **Kasten**) [5]. Das fernmetastasierte Melanom hat mit 9 bis 12 Monaten Überlebenszeit eine schlechte Prognose, die trotz der in letzter Zeit erzielten Therapieerfolge weiterhin infaust bleibt. Daraus resultiert für Patienten mit Risikomelanomen sowohl die Notwendigkeit einer realistischen Prognoseabbildung als auch die Notwendigkeit einer effektiven adjuvanten Therapie.

Nach der aktuell gültigen, zurzeit in Überarbeitung befindlichen Leitlinie „Malignes Melanom“ kann Patienten mit einem Primärtumor $\geq 2,0$ mm (vertikale Tumordicke nach Breslow) und/oder Lymphknotenmetastasierung (Mikro- und Makrometastasierung) eine *adjuvante Therapie* mit *Interferon alfa* angeboten werden. Bei Vorliegen einer Ulzeration

oder einer hohen Mitoserate ist die Therapieempfehlung individuell zu treffen. Eine weitere Option ist unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien natürlich auch der Einschluss in eine klinische Studie [3, 6].

Adjuvante Immuntherapie mit Interferon alfa

Zur Verfügung stehen zwei rekombinant hergestellte Interferone: *Interferon alfa-2a* (IFN- α 2a; Roferon A[®]) und *Interferon alfa-2b* (IFN- α 2b; Intron A[®]). Sie unterscheiden sich auf molekularer Ebene lediglich in zwei Aminosäuren und gelten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen als äquivalent.

Die eindeutigsten Studienergebnisse existieren für die *Hochdosis-Therapie* mit Interferon alfa. Im Rahmen der Studie E1684 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wurden 287 Patienten mit reseziertem kutanem Hochrisikomelanom und regionalen Lymphknotenmetastasen entweder mit IFN- α 2b behandelt (20 Mio. I.E./m²/d i.v. für einen Monat gefolgt von 10 Mio. I.E./m² s.c. 3-mal wöchentlich für 48 Wochen) oder blieben in einer Kontrollgruppe ohne Therapie. Das Gesamtüberleben war unter IFN- α 2b signifikant verlängert (3,82 Jahre vs. 2,78 Jahre nach einer medi-

Zeinab Jradi, Dr. med. Thomas Kurt Eigentler, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen,
E-Mail: claus.garbe@med.uni-tuebingen.de

anen Nachbeobachtungsphase von 6,9 Jahren, $p=0,0237$) [7]. Aktualisierte Ergebnisse nach einer Nachbeobachtungsphase von 12,6 Jahren zeigten zwar weiterhin einen Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie Überleben, die statistische Signifikanz des Überlebensvorteils war jedoch nicht mehr nachzuweisen [8]. Dies ließ Zweifel aufkommen, ob der therapeutische Effekt der Hochdosis-Interferon-Therapie das ungünstige Nebenwirkungsprofil aufwiegt [9].

Eine Reihe von randomisierten Studien mit Interferon alfa in unterschiedlichen Dosierungen sollte mehr Klarheit in Bezug auf die optimale Wirkdosis und die Toxizität geben. Im Rahmen der dreiarmigen ECOG-Studie E1690 wurden 642 Patienten mit einem Melanom im Stadium IIC/III in eine Hochdosis-Interferon-Gruppe, eine Niedrigdosis-Interferon-Gruppe (3 Mio. I.E. 3-mal wöchentlich über 2 Jahre) und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die mit Hochdosis-Interferon behandelte Gruppe zeigte im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ein verbessertes rezidivfreies Überleben (44% nach 5 Jahren rezidivfrei vs. 40% in der Niedrigdosis- und 35% in der Kontrollgruppe). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigten sich keine Unterschiede [10].

In zwei weiteren Studien wurden verschiedene Dosierungen subkutanen Interferons mit den Ergebnissen bei Beobachtung der Patienten verglichen:

Die Studie 18952 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) war eine dreiarmige Studie mit 1388 Patienten, in der die 13- und 25-monatige Gabe einer intermediären IFN- α -Dosis mit der Beobachtung von Patienten im Stadium IIB oder III verglichen wurde. 4 Wochen lang wurden 10 Mio. I.E. 5-mal pro Woche appliziert, gefolgt von 10 Mio. I.E. 3 mal wöchentlich für 1 Jahr oder 5 Mio. I.E. 3-mal wöchentlich über 2 Jahre. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben, weder in der 13- noch in der 25-Monats-Gruppe [11].

Auch niedrig dosiertes Interferon alfa-2b erbrachte im Vergleich zu regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen keine Vorteile bei Gabe von 3 Mio. I.E. 2-mal wöchentlich über 6 Monate ($n=95$) oder Gabe von 3 Mio. I.E. 3-mal wöchentlich über 2 Jahre ($n=674$) oder 3 Jahre ($n=444$) [12–14]. Die Patienten in diesen Studien hatten überwiegend ein Melanom im Stadium III mit einer Dicke über 3 bzw. 4 mm und lokoregionären Metastasen.

In zwei weiteren Studien zeigte sich allerdings ein verbessertes rezidivfreies Überleben unter Niedrigdosis-Therapie mit 3 Mio. I.E. IFN- α 2a täglich über 3 Wochen mit anschließender Applikation 3-mal wöchentlich über 1 Jahr sowie bei Gabe von 3 Mio. I.E. IFN- α 2a 3-mal wöchentlich über 18 Monate [15, 16]. In diesen Studien konnten die Patienten bereits mit einer Tumordicke ab 1,5 mm aufgenommen werden [15, 16] und hatten keine lokoregionären Metastasen [16]; die Tumordicke hatte allerdings keinen Einfluss auf das Ergebnis im Vergleich mit der alleinigen Beobachtung [15].

In einer DeCOG Studie aus dem Jahr 2008 wurde niedrig dosiertes Interferon alfa-2a (3 Mio. I.E. s.c. 3-mal wöchentlich über 2 Jahre) im Vergleich mit der konventionellen Beobachtung der Patienten (Stadium III ohne Satellitenmetastasen) untersucht. Es konnte ein signifikanter Vorteil sowohl im Gesamtüberleben als auch für das krankheitsfreie Über-

Stadieneinteilung des malignen Melanoms

(ab Stadium II – bei Stadium I kommt eine adjuvante Therapie nur im Einzelfall bei Ulzeration infrage)

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)
IIA	1,01–2,00 mm mit Ulzeration	–
	2,01–4,00 mm, keine Ulzeration	–
IIB	2,01–4,00 mm mit Ulzeration	–
	>4,00 mm, keine Ulzeration	–
IIC	>4,00 mm mit Ulzeration	–
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu 3 Mikrometastasen
	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu 3 Makrometastasen
	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	4 oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit Lymphknotenbefall

Sobald Fernmetastasen festgestellt werden, wird ein malignes Melanom im Stadium IV diagnostiziert. Seine Behandlung ist nicht Gegenstand des vorliegenden Beitrags.

[Quelle: Malignes Melanom der Haut. Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/024. www.awmf.org (Zugriff am 11.01.2012).]

leben nachgewiesen werden [17]. Die 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug in der IFN- α 2a-Gruppe 59% versus 42% in der Kontrollgruppe ($p=0,0045$), die krankheitsfreie Überlebensrate 39% versus 27% ($p=0,018$).

Modifikation der Formulierung: Pegyliertes Interferon

Das pegylierte Interferon (Peginterferon) ist aus der Behandlung der Hepatitis bekannt. Es unterscheidet sich vom konventionellen Interferon durch zusätzliches Polyethylenglycol (PEG) am Interferon-Molekül, wodurch es eine verlängerte Halbwertszeit aufweist. Dies erlaubt die Reduktion der Applikationsfrequenz auf nur einmal pro Woche bei Ausbleiben der beim herkömmlichen Interferon vorkommenden Dosispeaks. Erfahrungen aus der Hepatistherapie geben Hinweise auf geringere Toxizität bei verbesserter Effektivität.

In einer großen EORTC-Studie (EORTC 18991) wurde die Langzeittherapie mit Peginterferon alfa-2b mit reiner Beobachtung bei 1256 Patienten im Stadium III verglichen. Die Dosis von Peg-IFN- α 2b betrug in den ersten 8 Wochen 6 μ g/kg Körpergewicht (KG) pro Woche, dann wöchentlich 3 μ g/kg KG. Es wurde über einen signifikanten Vorteil der The-

rapie in Bezug auf das rezidivfreie Überleben nach 4 Jahren berichtet, mit einem Unterschied zur Kontrollgruppe von 6,7 Prozentpunkten (45,6% vs. 38,9%; Hazard-Ratio [HR] 0,82; p=0,01). In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich kein Unterschied [18]. Die Ergebnisse führten zur US-amerikanischen Zulassung von Peginterferon alfa-2b zur Therapie des malignen Melanoms im März 2011. In Deutschland bzw. der EU ist Peginterferon alfa für diese Indikation nicht zugelassen.

Grob et al. verglichen pegyliertes Interferon mit der konventionellen Form [19]: In einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie der European Association of Dermato-Oncology (EADO) wurde Peginterferon alfa-2b (100 µg 1-mal wöchentlich) über 36 Monate verabreicht. Verglichen wurde mit niedrig dosiertem Interferon alfa-2b (3 × 3 Mio. I. E./Woche) bei Patienten mit einer Tumordicke von mindestens 1,5 mm ohne klinischen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (Mikrometastasen im Wächterlymphknoten waren erlaubt). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen pegyliertem und niedrig dosiertem konventionellem Interferon in Bezug auf das rezidivfreie Überleben (66,2% vs. 64,8%), das fernmetastasierungsfreie Überleben (71,3% vs. 72,6%) und das Gesamtüberleben (77,0% vs. 78,4%) nach 5 Jahren [19]. Häufigeres Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4: 44,6% vs. 26,6% in den ersten 18 Monaten) führte dazu, dass die Peginterferon-Behandlung häufiger abgebrochen wurde, so dass die mediane Behandlungsdauer nur 17,8 Monate versus 19,2 Monate mit konventionellem Interferon betrug.

Modifikation der Therapiedauer

In einer randomisierten Phase-III-Studie im Jahr 2007 wurde untersucht, ob bei Patienten mit reseziertem Hochrisikomelanom eine Verkürzung der adjuvanten Hochdosis-Interferon-Therapie ohne Nachteil für die Patienten möglich ist [20]. Hierzu wurden Ergebnisse nach einer Therapiedauer von einem Monat mit denen nach einer Therapiedauer von einem Jahr verglichen. Die Patienten (Stadium IIB–III) erhielten zur Therapieeinleitung für 4 Wochen an Tag 1 bis 5 jeder Woche intravenös 15 Mio. I. E./m² Interferon alfa-2b und anschließend entweder eine Erhaltungstherapie mit 3-mal wöchentlich 10 Mio. I. E. IFN-α2b s. c. für 48 Wochen (n=178) oder keine weitere Therapie (n=177). Die alleinige Hochdosis-Therapie über einen Monat zeigte sich der konventionellen Therapiedauer mit intermediär dosiertem In-

terferon über ein Jahr nicht unterlegen. Es konnte eine nur um 15% höhere Rezidivrate nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im medianen krankheitsfreien Überleben (32 Monate vs. 31 Monate), im medianen Gesamtüberleben (61 Monate vs. 63 Monate) oder der Toxizität [20].

Eine weitere Studie befasste sich mit dem Vergleich zwischen einer *fünffährigen* und einer *18-monatigen Therapie* mit *niedrig dosiertem* Interferon alfa-2a (3 Mio. I. E. 3×/Woche s. c.) bei lymphknotennegativen Patienten und zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Gesamtüberleben oder rezidivfreies Überleben [21].

Metaanalysen

Das Vorliegen diverser Studien in unterschiedliche Richtungen induzierte das Bedürfnis, die Ergebnisse in Zusammenschau zu analysieren. In einer Metaanalyse aus 14 randomisierten kontrollierten Studien mit über 8000 Patienten zeigten Mocellin et al. zuletzt, dass die adjuvante Therapie mit Interferon alfa eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl des rezidivfreien Intervalls als auch des Gesamtüberlebens ermöglicht. Bei den mit Interferon behandelten Patienten – ungeachtet der Dosis und des Verabreichungsschemas – konnte ein erniedrigtes Sterberisiko erzielt werden. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung sowohl des krankheitsfreien Überlebens (Risikoreduktion um 18%) als auch des Gesamtüberlebens (Risikoreduktion um 11%) [22].

Eine weitere Analyse des rezidivfreien und Gesamtüberlebens bei Patienten, die mit Hochdosis-Interferon, intermediärer Dosis, niedriger Dosierung und pegyliertem Interferon alfa behandelt wurden, zeigte ebenfalls einen klaren Vorteil für die mit Interferon alfa adjuvant therapierten Patienten. Dabei spielten weder Dosis noch Verabreichungsrhythmus, Dauer der Therapie oder Formulierung (pegyliert) eine Rolle [23].

Die gebräuchlichen, wenn auch im Fall von Peginterferon nur off-Label anwendbaren Dosierungsschemata für die adjuvante Behandlung mit konventionellem und pegyliertem Interferon sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Interferon plus Chemotherapie

In einer Studie wurde die Kombination aus 2 Zyklen Dacarbazin (z. B. Detimedac®) mit anschließender Gabe von hochgereinigtem humanem Interferon alfa (Multiferon®; in D

Tab. 1. Dosierungsschemata für die adjuvante Behandlung mit konventionellem und pegyliertem Interferon

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosisschema	3 Mio. I. E. s. c.	Tag 1, 3 und 5 jeder Woche	18 Monate	Stadium II–III
Hochdosisschema				
• Therapieeinleitung	20 Mio. I. E./m ² i. v. als Kurzinfusion	Tag 1–5 jeder Woche	4 Wochen	Stadium III
• Erhaltungstherapie	10 Mio. I. E./m ² s. c.	Tag 1, 3 und 5 jeder Woche	11 Monate	Stadium III
Peginterferon*				
• Therapieeinleitung	6 µg/kg KG s. c.	Tag 1 jeder Woche	8 Wochen	Stadium III
• Erhaltungstherapie	3 µg/kg KG s. c.	Tag 1 jederWoche	Bis 5 Jahre	Stadium III

* in Deutschland off-Label; KG: Körpergewicht

nicht im Handel) im Vergleich mit reiner Beobachtung der Patienten untersucht. In der ersten Analyse im Jahr 2001 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben oder melanomassoziierte Todesfälle zwischen beiden Gruppen. Ein Langzeit-Follow-up nach im Median 8,5 Jahren konnte für die Therapiegruppe allerdings einen Trend zum Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben demonstrieren. Signifikant war dieser Vorteil bei Hochrisikopatienten (HR 0,58; 95%KI 0,38–0,86; $p=0,008$) [24].

Die DeCOG-Studie von 2008 beinhaltete neben den Armen mit niedrig dosiertem IFN- α 2a über 2 Jahre beziehungsweise alleiniger Beobachtung einen dritten Arm, in dem die Patienten zusätzlich zu niedrig dosiertem IFN- α 2a alle 4 bis 8 Wochen 850 mg/m² Dacarbazin erhielten. Die Kombinationstherapie erbrachte in Bezug auf das Gesamtüberleben oder das krankheitsfreie Überleben beim Vergleich mit regulärer Nachsorge keinen Vorteil [17]. Dies lässt die Annahme zu, dass die Dacarbazin-Behandlung den Vorteil der Interferon-Behandlung wieder rückgängig macht. Ein Grund hierfür könnte zum Beispiel in der immunsuppressiven Wirkung von Dacarbazin liegen.

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Interferon, der letztendlich zum gezeigten therapeutischen Effekt führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Studie zur neoadjuvanten Anwendung, in der Hochdosis-Interferon vor kompletter Lymphadenektomie über einen Zeitraum von 4 Wochen gegeben wurde, gibt Hinweise auf einen indirekten immunmodulatorischen Mechanismus [25]. Es wurden Patienten mit Makrolymphknotenmetastasen eingeschlossen und die entnommenen Lymphknoten vor sowie nach Therapie histologisch untersucht. Die Untersuchungen zeigten eine vermehrte Infiltration des Tumorgewebes durch CD11a-positive dendritische Zellen und CD3-, CD4- und CD8-positive T-Zellen. Parallel hierzu zeigte sich eine Abnahme der Expression von STAT3 (Signal transducer and activator of transcription), eines Transkriptionsfaktors, der in Melanomgewebe typischerweise Aktivität zeigt.

Zusätzliche Daten von Yurkovetzky et al. demonstrieren das Auftreten pro-inflammatorischer Zytokine unter Interferon-alfa-Therapie. Es wurden ein signifikanter Abfall immunsuppressiver und tumorangiogenetischer/wachstumsstimulierender Faktoren und eine erhöhte Konzentration des antiangiogenetischen Interferon-gamma-induzierbaren Proteins 10 registriert [26].

Adjuvante Therapie mit unspezifischen Immunstimulatoren

Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien mit Vakzinen und unspezifischen Immunstimulatoren deuten nicht auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Hochrisikopatienten hin [27–29].

Adjuvante Therapieveruche mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Corynebacterium parvum, Levamisol und Mistelextrakten (Iscador®, EORTC-Melanomgruppe 18871/DKG 80-1) sowie mit Zytokinen (Interferon gamma, Interleukin-2, GM-CSF) und melanomspezifischen Vakzinen zeigten kei-

nen therapeutischen Effekt in prospektiven, randomisierten Studien [27].

Für die ECOG-Studie E1694 wurden 880 Patienten rekrutiert um die Impfung mit dem Gangliosid GM2-KLH21 mit der Hochdosis-Interferon-alfa-Therapie zu vergleichen. Die Hochdosis-Interferon-Behandlung zeigte sich sowohl im rezidivfreien als auch im Gesamtüberleben signifikant überlegen [30]. Dies warf zu dem Zeitpunkt die Frage auf, ob das Interferon einen realen Vorteil bringt oder das Vakzin sogar einen Nachteil. Ein Bericht zur EORTC-18961-Studie, in der die Wirkung desselben Vakzins mit einfacher Beobachtung von Patienten im Stadium II verglichen wurde, zeigte ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten, die das Gangliosid GM2-KLH21 erhielten (HR 1,57; $p=0,03$) [31]. Diese Studie wurde aufgrund dessen frühzeitig abgebrochen.

Bereits zuvor wurde über ähnliche Nachteile für die mit dem Vakzin Canvaxin® behandelte Patientengruppe in zwei Plazebo-kontrollierten Studien berichtet. Die Patienten im Stadium III und IV hatten das Vakzin zusätzlich zu einer Impfung mit BCG erhalten [32].

Die Vakzinierung oder adjuvante Therapie mit einer der oben genannten Substanzen ist also momentan außerhalb klinischer Studien für Melanompatienten nicht indiziert.

Adjuvante Zytostatikatherapie

Eine Vielzahl kontrollierter klinischer Studien zu Zytostatikatherapien bei Patienten im Stadium II und III konnte keinen therapeutischen Benefit belegen [3, 27, 29]. Eine Indikation für eine Chemotherapie in adjuvanter Situation besteht deshalb nicht.

Isolierte Extremitätenperfusion

Die Methode der Extremitätenperfusion existiert seit 1957 [33]. Es handelt sich um ein aufwendiges Verfahren, bei dem Zytostatika mit dem 10-Fachen der systemisch tolerierten Dosis eine Extremität durchströmen sollen. Dabei wird die betroffene Extremität mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine vom restlichen Blutkreislauf getrennt. Durch gleichzeitige Gewebhyperthermie kann eine Wirkungssteigerung der Therapie erreicht werden.

Die Hoffnungen, die in diese Therapiemethode im adjuvanten Bereich gesetzt wurden, basierten in den 90er Jahren auf retrospektiven Studien. Eine kleine prospektive randomisierte Studie zeigte 1984 Vorteile für die mit der Methode der Extremitätenperfusion behandelte Gruppe [34]. Sie wurde allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl, einer fehlenden multivariaten Analyse und einer hohen Rezidivrate im Kontrollarm kritisiert. In einer darauf folgenden europäischen Multicenter-Studie konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten nach Extremitätenperfusion gezeigt werden, obgleich sich ein Trend zu verbessertem Überleben bei Patienten mit einer Tumordicke von 1,5 bis 3 mm abzeichnete [35]. Weiterhin entmutigt die hohe Morbidität unter Therapie mit Extremitätenperfusion, diese durchzuführen.

In einer 2007 publizierten Studie wurde die Überlebenszeit von 85 Patienten nach Extremitätenperfusion in den Jahren

1986 bis 1995 mit dem nach Cochran et al. [36] prognostizierten Überleben verglichen. Erwartetes und beobachtetes Überleben nach 3 und 5 Jahren waren ähnlich, so dass die Methode der Extremitätenperfusion das Überleben in den ersten 5 Jahren nicht zu beeinflussen scheint [33]. Nach den erhobenen Daten deutete sich aber jenseits der ersten 5 Jahre ein verbessertes Überleben an [33]. Diese Daten sind allerdings vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl und des Ausschlusses ulzerierter Melanome zu sehen. Für den Zeitraum 5 bis 10 Jahre nach Extremitätenperfusion lässt sich in Bezug auf das Gesamtüberleben in dieser Studie keine wegweisende Aussage treffen, da nicht abschließend festzustellen ist, ob die Tendenz zum verlängerten Überleben in diesem Zeitraum in der durchgeführten Therapie oder der Überschätzung der Todesfälle durch den Cochran-Score begründet ist [33].

Bei der Behandlung rezidivierender Melanome der Extremitäten scheint adjuvante Extremitätenperfusion nach Daten aus einer Arbeit von Kroon et al. sinnvoll zu sein, da sie das rezidivfreie Intervall der Extremität zu verlängern vermag und die Zahl der Tumoren pro Rezidiv signifikant verringert [37]. Die Indikation sollte aber aufgrund der hohen Toxizität vor allem im adjuvanten Setting kritisch geprüft werden.

Nichtmedikamentöse adjuvante Therapieoptionen

Adjuvante Strahlentherapie

Obwohl das Melanom historisch als unsensibel gegenüber einer Strahlentherapie gilt, kann mithilfe der Strahlentherapie in ausgewählten klinischen Situationen mit einem adäquaten Bestrahlungsplan eine gute lokale Kontrolle erreicht werden. Konzentrierte, hochgezielte Strahlendosen und Minimalfraktionierung sind zu berücksichtigende Schlüsselaspekte [38].

Der Strahlentherapie kommt in der adjuvanten Behandlung *nodal und regional metastasierter* Patienten eine wichtige Rolle zu [39]. Von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren nach den vorliegenden Studiendaten vor allem Patienten mit desmoplastischer Tumorphistologie, positiven Absetzungsrandern, Rezidivtumoren, einer Tumordicke von >4 mm nach Breslow, mit Ulzeration oder Satellitenmetastasen. Diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für lokale Rezidive auf [40]. Ebenso können Patienten mit erhöhtem Risiko für nodale Rezidive von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren. Dies sind Patienten mit einem Befall von mehr als 4 Lymphknoten, Kapselüberschreitung, Lymphknotengröße >3 cm, zervikalem Lymphknotenbefall, positivem Schildwächterlymphknoten, aber ohne komplette Lymphknotendissektion und Patienten mit rezidivierender Erkrankung [41, 42].

Beeindruckende Ergebnisse konnte eine 2006 publizierte Phase-II-Studie zu adjuvanter Strahlentherapie im Bereich der Lymphknotenstationen mit 48 Gy in 20 Fraktionen zeigen: 234 Patienten wurden an Kopf und Hals, axillär/supraklavikulär und ilioinguinal bestrahlt. Es konnte eine niedrige Rezidivrate im Bestrahlungsfeld von 7% und eine niedrige Rezidivrate im angrenzenden Gewebe (14%) berichtet werden. Die regionale Kontrollrate über 5 Jahre

betrug 91% bei gut tolerierter Bestrahlung und wenigen Nebenwirkungen. Leider ließen das Gesamt- (36%) und das progressionsfreie Überleben (27%) aufgrund von unkontrollierten systemischen Metastasen weiterhin zu wünschen übrig [43].

Es folgte eine multizentrische Phase-III-Studie, in der postoperative Strahlentherapie bei Hochrisikopatienten zu einem verlängerten krankheitsfreien Überleben/Intervall führte (HR 1,77; p=0,041) [44]. In dieser Studie wurden 250 Hochrisikopatienten entweder in den Beobachtungsarm randomisiert oder erhielten eine adjuvante Strahlentherapie mit einer Dosis von 48 Gy verteilt auf 20 Fraktionen à 2,4 Gy.

Bestätigt wurde die durch eine adjuvante Radiatio erreichbare Verbesserung des lokalen Rezidivrisikos zuletzt durch Bibault et al. [45]. Das Outcome und auch das Ausmaß der Komplikationen einer Strahlentherapie sind je nach Lokalisation (zervikal, axillär, inguinal) unterschiedlich [46].

Die adjuvante Strahlentherapie hat auch bei mukosalen Melanomen der Kopf-Hals-Region positive Ergebnisse in Bezug auf die lokale Rezidivkontrolle erbracht. Postoperative Nachbestrahlung reduzierte in einer Studie die lokale Rezidivrate, allerdings ohne das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen [47].

Ausblick

Weiterhin werden Studien zur adjuvanten und neoadjuvanten Melanomtherapie durchgeführt. Hierzu gehören nicht nur Interferon-Studien, sondern auch Studien zur Wirksamkeit von *MAGE-A3-Vakzinen* bei Makrometastasen in Lymphknoten (Stadium IIIB–C gemäß American Joint Committee of Cancer [AJCC]) und des CTLA-4-Inhibitors *Ipilimumab* (Yervoy®) in adjuvanter Therapiesituation (AJCC IIIA–C). Eine weitere klinische Studie beschäftigt sich momentan mit der Wirkung und Wirkungsweise von Multi-feron (sog. natürliches Interferon) in neoadjuvanter Situation bei Patienten mit vollständig resezierbarer Tumorlast im Stadium IIIB/C.

Fazit

Interferon alfa ist die zurzeit einzige zugelassene adjuvante Therapie beim malignen Melanom. Der therapeutische Benefit bezieht sich hier vor allem auf eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und in weit geringerem Maße auf das Gesamtüberleben. Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata (Hochdosis- vs. Niedrigdosis) zeigten keinen Vorteil für eines der Schemata. Eine Therapiedauer von 18 Monaten scheint nach aktueller Literaturlage ausreichend zu sein.

Die postoperative, adjuvante Radiatio bei Risiko- oder Rezidivsituationen ermöglicht eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, hat jedoch keinen Einfluss auf die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Adjuvant therapy of malignant melanoma

The incidence of melanoma is rising globally. About 80% of the patients suffering from malignant melanoma can be cured by adequate treatment of the primary tumor, whereas 20% develop metastases in the clinical course. In case of distant metastases the treatment has to be considered as non-curative. The median overall survival in that stage of disease is only 9–12 months. The need for an effective adjuvant treatment is therefore obvious. The only approved drug for the treatment of primary melanomas with a tumor thickness according to Breslow of 2 mm+ and/or lymph node metastases is interferon- α . Vaccine or chemotherapeutic adjuvant schedules failed in controlled clinical studies, so far. Adjuvant radiotherapy in case of lymph node metastases or radiation of the primary region in case of high risk tumors is often used but lacks data from controlled trials, also. Right now, new adjuvant and neoadjuvant treatment strategies are used in clinical trials.

Key words: Malignant melanoma, systemic adjuvant therapy, interferon- α , radiotherapy, isolated limb perfusion

Literatur

1. <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html> (Zugriff am 12.09.2011).
2. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Environmental Burden of Disease Series. No. 13. World Health Organization, Public Health and the Environment, Geneva 2006.
3. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010;46:270–83.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001;19:3622–34.
5. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. Br J Surg 2008;95:1401–7.
6. Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, et al. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:250–75.
7. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7–17.
8. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. Clin Cancer Res 2004;10:1670–7.
9. Chapman PB. Counterpoint: The case against adjuvant high-dose interferon-alpha for melanoma patients. J Natl Compr Canc Netw 2004;2:69–72.
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000;18:2444–58.
11. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1189–96.
12. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. Br J Cancer 2001;84:1146–9.
13. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:866–9.
14. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol 2004;22:53–61.
15. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998; 16:1425–9.
16. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351:1905–10.
17. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. Ann Oncol 2008;19:1195–201.
18. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008;372:117–26.
19. Grob JJ, Jouary T, Dreno B, Gutzmer A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: EADO trial. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 18):LBA8506 [Abstract].
20. Gogas H DU, Bafaloukos D, Polyzos A, Kokkalis G, et al., and Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high risk melanoma. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 20):8505 [Abstract].
21. Hauschild A VM, Tilgen M, Linse R, Bottjer J, et al. Efficacy of interferon alpha 2a in 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: A randomized phase III DeCOG trial J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):9032 [Abstract].
22. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2010;102:493–501.
23. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011;16:5–24.
24. Stadler R, Luger T, Bieber T, Kohler U, et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised multicentre trial. Acta Oncol 2006;45:389–99.
25. Moschos SJ, Edington HD, Land SR, Rao UN, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. J Clin Oncol 2006;24:3164–71.
26. Yurkovetsky ZR, Kirkwood JM, Edington HD, Marrangoni AM, et al. Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alpha2b. Clin Cancer Res 2007;13:2422–8.
27. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008;18:152–60.
28. Eggermont AM, Testori A, Marsden J, Hersey P, et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. Ann Oncol 2009;20(Suppl 6):vi30–4.
29. Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, et al., and the Melanoma Disease Site Group. Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: updated evidentiary base 2009. 2009;Evidence-based Series No.8-1 Version 3.2009:Section 2A.
30. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001;19:2370–80.
31. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, Marsden J, et al., and EORTC Melanoma Group. Randomized phase III trial comparing postoperative adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: Final results of study EORTC 18961. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):8505 [Abstract].
32. Morton DL, Mzzillo N, Thompson JF, Kelley MC, et al., MMAIT Clinical Trials Group. An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. J Clin Oncol 2007;25(Suppl 18):8508 [Abstract].
33. Nagabhushan JS, Murphy K, Angerson W, Kingsmore DB, et al. Prognostic scoring in patients with melanoma after adjuvant isolated limb perfusion. J Surg Res 2007;138:22–4.
34. Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. Ann Surg 1984;200:764–8.
35. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin Oncol 1998;16:2906–12.
36. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, Elashoff R. Individualized prognosis for melanoma patients. Hum Pathol 2000;31:327–31.
37. Kroon BB, Noorda EM, Vrouenraets BC, van Slooten GW, et al. Isolated limb perfusion for melanoma. Surg Oncol Clin N Am 2008;17:785–94, viii–ix.

38. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, et al. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:645–54.
39. Rao NG, Yu HH, Trotti A, 3rd, Sondak VK. The role of radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20:115–31.
40. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:99–107; discussion 10, 13–4.
41. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1051–5.
42. Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006;106:1431–42.
43. Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, Baumann K, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiat Oncol* 2006;81:136–42.
44. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iulio J, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):LBA9084 [Abstract].
45. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12.
46. Guadagnolo BA, Zagars GK. Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2009;10:409–16.
47. Temam S, Mamelie G, Marandas P, Wibault P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005;103:313–9.

— Bücherforum —

Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Schnell und sicher beraten

Von Martin Smollich und Alexander C. Jansen. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage. Hippokrates Verlag, Stuttgart 2011. 118 Seiten, 41 Tabellen. 24,99 Euro.

Die Contergan®-Katastrophe in den 60er Jahren, bei der die Einnahme des Schlafmittels Thalidomid in der Schwangerschaft schwerste Missbildungen bei weltweit rund 10 000 Kindern zur Folge hatte, führte Fachkreisen und der breiten Öffentlichkeit die Problematik der Arzneimittel-anwendung in der Schwangerschaft drastisch vor Augen. Obwohl seitdem zahlreiche Richtlinien im Hinblick auf die Arzneimittelprüfung und -überwachung verschärft wurden, blieben große Unsicherheiten bezüglich der Einnahme von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen. Das Spektrum reicht einerseits von einer berechtigten Vorsicht bis hin zu einer irrationalen Hysterie, andererseits ist aber auch nach wie vor ein völlig unreflektierter Arzneimittelkonsum in der Schwangerschaft anzutreffen.

Wie berät man angesichts dieser Ambivalenz heute kompetent und wissenschaftlich fundiert Rat suchende Schwangere? Eine praxistaugliche Orientierungshilfe bietet das vorliegende Buch von Martin Smollich und Alexander Jansen. Es wurde für Hebammen, Ärzte und Apotheker verfasst und ermöglicht einen schnellen Überblick über dieses komplexe Thema.

Bewusst verzichten die Autoren auf die pathophysiologischen und pharmakologischen Grundlagen und legen ihr Hauptaugenmerk auf folgende zwei Fragen:

- Welches Medikament kann bei der vorliegenden Indikation angewendet werden?
- Ist dieser Wirkstoff auch in der Schwangerschaft/Stillzeit geeignet?

Nach einer Einführung in die wichtigsten Grundregeln der Reproduktionstoxikologie werden die wichtigsten Indikationen behandelt, die in der Schwangerschaft/Stillzeit eine medikamentöse Therapie erforderlich machen können. Die für die jeweilige Indikation geeigneten Wirkstoffe sind in großen Tabellen aufgelistet, die mit einem Farbcode versehen sind. An diesem Farbcode ist die Unbedenklichkeit oder Gefährlichkeit eines Arzneistoffs bereits auf den ersten Blick ersichtlich: grün steht für „geeignet“, gelb für „keine ausreichenden Daten, aber vermutlich geeignet“, orange für „keine ausreichenden Daten, aber vermutlich kontraindiziert“ und braun für „kontraindiziert“. Im Anschluss an dieses Kapitel werden zunächst die betreffenden Wirkstoffe und danach ihre Handelspräparate alphabetisch aufgeführt, ebenfalls wieder klar strukturiert in großen Tabellen mit dem übersichtlichen Farbcode. Das vorliegende Buch macht deutlich, dass nur für sehr wenige Arzneistoffe ein eindeutiger Zusammenhang mit Fehlbildungen nachgewiesen werden kann. Deshalb werden vor allem ältere Wirkstoffe mit bekannten Neben-



wirkungen als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft/Stillzeit empfohlen, auch wenn sie ansonsten nicht immer den neuesten Therapieleitlinien entsprechen. Grundsätzlich gilt, dass für das Auftreten einer Fehlbildung mehrere Faktoren zusammentreffen müssen. Dazu gehören neben dem Arzneistoffkonsum auch Parameter wie Einnahmedauer, Einnahmezeitpunkt, Dosierung, Genotyp des Fetus/Embryos, Stoffwechsellage oder bestehende Grunderkrankung. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass auch eine Nichtbehandlung von Beschwerden oder Grunderkrankungen zu erheblichen Schädigungen des Ungeborenen führen kann. In keinem Fall sollte in einem Beratungsgespräch mit einer Schwangeren jedoch folgender Hinweis fehlen: Die größte Zahl der tatsächlichen Fehlbildungen ist nicht auf Arzneimittel, sondern auf den Alkoholkonsum in der Schwangerschaft zurückzuführen!

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

Fragen zum Thema

1. Das maligne Melanom – welche Aussage ist falsch?

- A 90% der malignen Melanome werden als primäre Melanome ohne Metastasierung entdeckt
- B Die 10-Jahres-Überlebensraten von Melanomen ohne Metastasierung liegen bei 20%
- C Im fernmetastasierten Stadium beträgt die mittlere Überlebenszeit rund 9 bis 12 Monate
- D Die Rezidivrate steigt mit zunehmender Tumordicke an

2. Interferon alfa in der adjuvanten Therapie – welche Aussage ist richtig?

- A Interferon alfa-2a (IFN- α 2a) ist wirksamer als IFN- α 2b
- B Gut untersucht ist vor allem die Hochdosis-Therapie
- C Interferon alfa ist indiziert bei nicht resezierten Primär-melanomen von weniger als 1mm Dicke
- D Die Studien mit niedrig dosiertem Interferon alfa mussten wegen Unwirksamkeit abgebrochen werden

3. Welcher Mechanismus könnte Studien zufolge für den Therapieeffekt von Interferon alfa verantwortlich sein?

- A EGFR-Hemmung
- B m-TOR-Aktivierung
- C Direkte pro-inflammatorische Effekte
- D Indirekte immunmodulatorische Effekte

4. Welche Feststellung zu pegyliertem Interferon trifft nicht zu?

- A Pegyliertes Interferon kann oral gegeben werden
- B Durch die Pegylierung ist die Halbwertszeit gegenüber der von konventionellem Interferon alfa verlängert
- C Es wird einmal wöchentlich appliziert
- D In Studien war das Gesamtüberleben der Melanompatienten unter pegyliertem Interferon im Vergleich zu konventionellem Interferon alfa nicht verlängert

5. Welche Aussage zur adjuvanten Interferon-alfa-Therapie kann aus Metaanalysen abgeleitet werden?

- A Bei Hochrisikopatienten sollte nur pegyliertes Interferon gegeben werden
- B Nur die Hochdosis-Therapie ist therapeutisch effektiv
- C Nur die Langzeittherapie über mehr als ein Jahr ist effektiv
- D Interferon alfa ermöglicht eine Verlängerung sowohl des rezidivfreien Intervalls als auch das Gesamtüberlebens

6. Welche Feststellung zu Studien mit Interferon plus Chemotherapie bei malignem Melanom ist falsch?

- A Die Gabe von Dacarbazin zusätzlich zu niedrig dosiertem IFN- α 2a war hinsichtlich des Gesamtüberlebens der regulären Nachsorge überlegen
- B Dacarbazin gefolgt von Interferon alfa kann bei Hochrisikopatienten das Langzeitüberleben verbessern
- C Möglicherweise schränkt die immunsuppressive Wirkung von Dacarbazin die Wirksamkeit von Interferon ein

- D Die Studienlage zu einer adjuvanten Kombinationstherapie aus Interferon plus Chemotherapie ist dürftig

7. Welche Aussage zur adjuvanten Therapie mit unspezifischen Immunstimulatoren trifft nicht zu?

- A Therapieversuche mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Levamisol und Mistelextrakt zeigten in prospektiven randomisierten Studien keinen therapeutischen Effekt
- B Das Gangliosid GM2-KLH21 verschlechtert vermutlich das Gesamtüberleben
- C Canvaxin® reduziert bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung nachweislich die Rezidivrate
- D Die Vakzinierung als adjuvante Therapiemaßnahme ist außerhalb von klinischen Studien derzeit nicht indiziert

8. Isolierte Extremitätenperfusion als adjuvante Therapie – welche Aussage ist richtig?

- A Bei der isolierten Extremitätenperfusion werden Zytostatika mit dem 10-Fachen der systemisch tolerablen Dosis durch die Extremität geleitet
- B Der Arm sollte während der Behandlung gekühlt werden
- C Die Behandlung sollte nur im nicht rezidivierten Stadium durchgeführt werden
- D Bei rezidivierendem Melanom kann das rezidivfreie Intervall durch diese Methode nicht beeinflusst werden

9. Bei welchen Patienten spielt die Strahlentherapie keine Rolle?

- A Bei Hochrisikopatienten
- B Bei Patienten mit nodalen oder regionalen Metastasen
- C Bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium pT1 N0 M0
- D Bei Patienten mit mukosalen Melanomen

10. Welches Wirkungsprinzip wird derzeit noch für die adjuvante Melanomtherapie klinisch untersucht?

- A IFN- γ -Hemmung durch Fontolizumab
- B VEGF-Hemmung durch Bevacizumab
- C Calcineurin-Inhibition durch Tacrolimus
- D CTLA-4-Inhibition mit Ipilimumab

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

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

Lösungen aus Heft 12/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Adjuvante Therapie des malignen Melanoms

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-
Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Februar 2012 bis
15. März 2012)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2012** (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"/>

Klinische Studie

Schubförmige multiple Sklerose

Teriflunomid: bald ein orales Medikament für die Basistherapie?

Teriflunomid ist ein neuer Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit schubförmigem Verlauf einer multiplen Sklerose. Der Immunmodulator hemmt die Pyrimidin-Synthese und wirkt vor allem auf die Lymphozytenproliferation. In der Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie TEMSO (Teriflunomide multiple sclerosis oral) senkte die Einnahme von Teriflunomid über zwei Jahre die Anzahl der Schübe, verlangsamte das Fortschreiten der Behinderung und wirkte sich günstig auf die entzündlichen Herde im Gehirn aus.

Ziel einer Langzeitbehandlung mit Basistherapeutika bei multipler Sklerose (MS) ist es, neuen Schüben vorzubeugen, die Krankheitsaktivität im zentralen Nervensystem zu verringern und das Fortschreiten der Behinderung zu verlangsamen. Ein Nachteil der bisher verfügbaren Basistherapeutika ist, dass sie in regelmäßigen Abständen injiziert werden müssen.

Teriflunomid ist ein oral einzunehmender Immunmodulator, dessen Wirksamkeit bei multipler Sklerose zurzeit untersucht wird. Es ist der aktive Metabolit von Leflunomid (z.B. Arava®), das seit mehr als zehn Jahren für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. Teriflunomid hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase – das Schlüsselenzym der De-novo-Pyrimidin-Synthese – und damit die Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten; Zellen, die sich langsam teilen und exogene Pyrimidinquellen nutzen, sind von dieser Wirkung weniger stark betroffen. An der Wirksamkeit von Teriflunomid scheinen noch andere Mechanismen beteiligt zu sein, etwa eine Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B [1, 2].

In einer Phase-II-Studie wiesen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose nach Behandlung mit Teriflunomid eine geringere Krankheitsaktivität und einen besseren klinischen Verlauf auf als die Patienten der Plazebo-Gruppe [3].

Studiendesign

Ziel der TEMSO(Teriflunomide multiple sclerosis oral)-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid zu untersuchen [1]. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 55 Jahren, die an einer multiplen Sklerose mit schubförmigem Verlauf mit oder ohne Progression litten. Sie hatten mindestens einen Schub im letzten Jahr oder mindestens zwei Schübe in den letzten zwei Jahren und ihr Behinderungsgrad entsprach einem Score von weniger als 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS, Skala von 0 bis 10).

Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und bekamen einmal täglich

- Plazebo (n=363),
- 7 mg Teriflunomid (n=365) oder
- 14 mg Teriflunomid (n=358).

Die Einnahme erfolgte doppelblind über einen Zeitraum von 108 Wochen. In regelmäßigen Abständen wurden klinisch-neurologische Untersuchungen und Magnetresonanztomographien (MRT) durchgeführt. Da im Zusammenhang mit einer Anwendung von Leflunomid schwere Leberschäden und Pankreatitiden auftraten, wurden bei den Studienteilnehmern Ultraschalluntersuchungen des Bauchraums und Kontrollen der entsprechenden Laborparameter durchgeführt.

Primäres Studienziel war eine Reduktion der jährlichen Schubfrequenz. Zu den sekundären Endpunkten zählten

ein verringertes Fortschreiten der Behinderung, gemessen als Veränderung des EDSS-Scores, und das Gesamtvolumen der Entzündungsherde im MRT.

Ergebnisse

Zwischen September 2004 und März 2008 wurden 1088 Patienten in die Studie aufgenommen, 796 schlossen sie planmäßig ab. Mehr als 90% der Teilnehmer litten an einer schubförmig-remittierenden MS, die übrigen an einer sekundär progredienten oder einer progredient-schubförmigen MS. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug knapp neun Jahre, der mittlere EDSS-Score rund 2,7 Punkte. Weniger als 30% der Teilnehmer wurden in den vorangegangenen zwei Jahren mit krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika (Interferon beta, Glatirameracetat) behandelt.

Teriflunomid reduzierte die Anzahl der Schübe dosisunabhängig von 0,54 Schüben pro Patientenjahr unter Plazebo auf 0,37 Schübe pro Patientenjahr (jeweils $p < 0,001$). Das Risiko eines Schubs war also bei Einnahme von Teriflunomid gegenüber Plazebo um etwa 31% verringert.

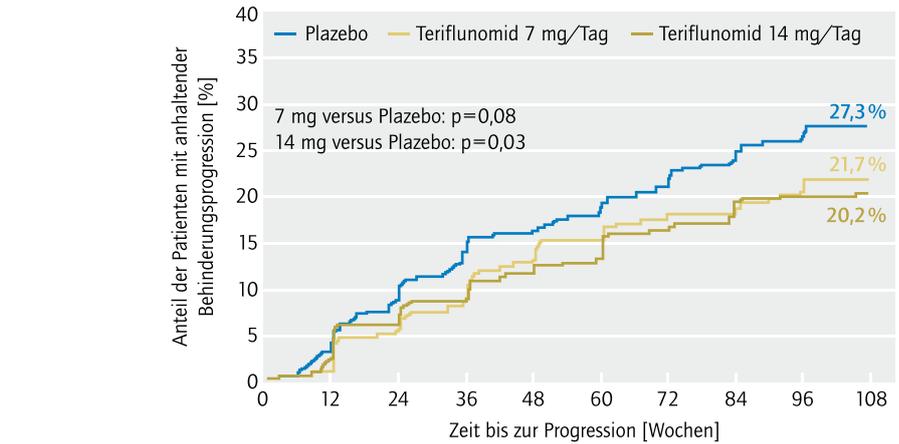
Eine über mindestens 12 Wochen anhaltende, bestätigte Zunahme der körperlichen Behinderung trat in der Plazebo-Gruppe bei 27,3% der Patienten auf, unter 7 mg Teriflunomid bei 21,7% der Patienten und unter 14 mg bei 20,2% der Patienten (Abb. 1). Das Risiko für eine anhaltende Behinderungsprogression war gegenüber Plazebo unter der niedrigeren Teriflunomid-Dosis um 23,7% ($p = 0,08$) und unter der höheren Teriflunomid-Dosis um 29,8% ($p = 0,03$) vermindert.

Das Gesamtvolumen der im MRT sichtbaren Entzündungsherde als Maß der Erkrankungsaktivität stieg unter Teriflunomid deutlich weniger als in der Plazebo-Gruppe (2,21 ml), dabei war die 14-mg-Dosis (0,72 ml, $p < 0,001$) wirksamer als die 7-mg-Dosis (1,31 ml, $p < 0,03$). Teriflunomid reduzierte die Zahl der aktiven Entzündungsherde, es hatte aber keinen Einfluss auf die Gehirnatrophie.

Unerwünschte Ereignisse traten in allen drei Studiengruppen etwa gleich oft auf (Tab. 1). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in beiden Teriflunomid-Gruppen gegenüber Plazebo verstärkt vorkamen und bei denen ein Dosisseffekt deutlich wurde, waren Durchfall, Übelkeit, Haarausfall und erhöhte Leberwerte (Alanin-Aminotransferase, ALT). Leicht erhöhte ALT-Werte (≥ 1 -fach über der Norm) waren unter Teriflunomid häufiger als in der Plazebo-Gruppe (54 bzw. 57,3% vs. 35,9%), dagegen waren stark erhöhte ALT-Werte (≥ 3 -fach über der Norm) in allen drei Gruppen gleich häufig (6,3 bis 6,7%) und zum Teil auf andere Erkrankungen zurückzuführen. Die Pankreaswerte (Amylase- und Lipasespiegel) blieben in allen drei Gruppen im Normbereich. Schwere Infektionen traten in allen Gruppen etwa gleich häufig auf (1,6 bzw. 2,5% vs. 2,2%). Die Zahl der Neutrophilen und Lymphozyten sank im Mittel nur wenig ($\leq 1,0 \times 10^9$ /Liter bzw. $\leq 0,3 \times 10^9$ /Liter), allerdings unter der höheren Teriflunomid-Dosis tendenziell stärker als unter der niedrigeren Teriflunomid-Dosis und Plazebo. Die Werte sanken innerhalb der ersten drei Monate der Therapie, anschließend stabilisierte sich die Zellzahl. Unter Teriflunomid traten drei Fälle einer moderaten Neutropenie ($< 0,9 \times 10^9$ /Liter) auf.

Diskussion

Die Behandlung mit Teriflunomid hat bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eine zwar mäßige, aber anhaltende Wirkung. Mit einer Reduktion der Schubrate um rund 30% liegt die Wirksamkeit von Teriflunomid in der gleichen Größenordnung wie die der bisher verfügbaren Basistherapeutika. Im Unterschied zu diesen kann



Patienten unter Risiko										
Plazebo	363	336	306	279	258	242	224	211	200	160
Teriflunomid 7 mg/Tag	365	343	309	290	266	252	238	234	224	178
Teriflunomid 14 mg/Tag	358	329	302	285	262	251	234	227	217	175

Abb. 1. Anteil der Patienten mit bestätigter, über mindestens 12 Wochen anhaltender Behinderungsprogression, ermittelt anhand der EDSS(Expanded disability status scale)-Scores in der TEMSO-Studie [1]

Teriflunomid aber oral verabreicht werden. Die höhere Dosis (14 mg) scheint insbesondere im Hinblick auf das Fortschreiten der Behinderung von Vorteil zu sein. Nebenwirkungen, die auf Teriflunomid zurückzuführen waren, waren selten so schwer, dass sie zum Abbruch der Therapie führten [1]. Teriflunomid ist zu mehr als 99% an Plasmaproteine gebunden und hat eine Plasmahalbwertszeit von fast zwei Wochen. Es kann jedoch mithilfe von Colestyramin, das den enterohepatischen Kreislauf durchbricht, innerhalb weniger Tage aus dem Körper eliminiert werden. Dies ist beispielsweise notwendig, wenn eine Schwangerschaft nach Einnahme der Substanz geplant oder eingetreten ist, da Teriflunomid potenziell teratogene Wirkungen hat [2]. Die langfristige Sicherheit von Teriflunomid kann noch nicht beurteilt werden. Bei Rheumapatienten, die

mit Leflunomid behandelt wurden, wurden in 1,9 Millionen Patientenzahl zwei Fälle einer lebensbedrohlichen progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gemeldet. Ob dieses Risiko auch bei Teriflunomid besteht, wird sich erst in längerfristigen Studien mit höheren Patientenzahlen zeigen [1].

Fazit

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie TEMSO zeigen, dass Teriflunomid ein wirksames, oral anwendbares Therapeutikum für Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose mit und ohne Progredienz ist. Es ist zwar im indirekten Vergleich nicht besser wirksam als die bisherigen Basistherapeutika, es ist aber durch die einmal tägliche Einnahme einer Tablette einfacher anzuwenden. Daten zur Verträglichkeit bei einer Anwendungsdauer von mehr als zwei Jahren liegen zurzeit noch nicht vor.

Quellen

- O'Connor P, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2011;365:1293–303.
- Warnke C, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5: 333–40.
- O'Connor PW, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology 2006;66:894–900.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Tab. 1. Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) in der TEMSO-Studie [n (%)] (Auswahl) [1]

	Plazebo (n=360)	Teriflunomid 7 mg/Tag (n=368)	Teriflunomid 14 mg/Tag (n=358)
Alle UE	315 (87,5)	328 (89,1)	325 (90,5)
Schwerwiegende UE	46 (12,8)	52 (14,1)	57 (15,9)
Diarrhö	32 (8,9)	54 (14,7)	64 (17,9)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte	24 (6,7)	44 (12,0)	51 (14,2)
Übelkeit	26 (7,2)	33 (9,0)	49 (13,7)
Haarausdünnung oder verminderte Haardichte	12 (3,3)	38 (10,3)	47 (13,1)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Moderate bis schwere Demenz

Systematische Schmerztherapie dämpft Agitation und Aggression

Bei Patienten mit moderater bis schwerer Demenz können Agitation, Aggression und andere neuropsychologische Störungen durch eine systematische Schmerztherapie deutlich reduziert werden. In einer kontrollierten Cluster-Studie ging der Agitationsscore (Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI) in der schmerztherapeutischen Interventionsgruppe signifikant stärker zurück als in der Kontrollgruppe mit üblicher Pflege.

Agitation und Aggression sind häufige Symptome einer Demenz, insbesondere bei Patienten mit moderater und schwerer Demenz in Pflegeheimen. Agitation und Aggression gehören zu den Symptomen demenzieller Erkrankungen, die Patienten, Pflegekräfte und Angehörige am meisten belasten. Mittel der Wahl für die Behandlung dieser Zustände sind Antipsychotika, die bei etwa 40 bis 60% aller Heimbewohner eingesetzt werden. Allerdings haben Antipsychotika bei älteren und dementen Personen teilweise schwere Nebenwirkungen und ihr Einsatz ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Alternativen für die Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzkranken sind daher gesucht.

Ein Ansatz fokussiert auf die Behandlung von Schmerzen: Viele Demenz-Patienten leiden unter Schmerzen, die sich bei ihnen aufgrund des Verlusts von Gedächtnis und abstraktem Denkvermögen sowie der eingeschränkten Mitteilungsfähigkeit als Agitation manifestieren können. In Leitlinien zur Betreuung von Demenz-Patienten wird bereits auf die Bedeutung von Schmerzen für die Entstehung von psychischen oder Verhaltenssymptomen sowie die Notwendigkeit einer Behandlung etwaiger Schmerzen hingewiesen [1, 2]; doch die Wirksamkeit dieser Intervention wurde in Studien bisher noch wenig untersucht.

Nun liegen die Ergebnisse einer randomisierten Parallelgruppenstudie vor, in der der Einfluss einer systematischen Analgetika-Gabe auf die Agitation bei Heimbewohnern mit modera-

ter bis schwerer Demenz untersucht wurde [3].

Methodik

Die randomisierte einfachblinde Studie wurde auf 60 Pflegestationen (Cluster) in insgesamt 18 Altersheimen in Norwegen durchgeführt. Einbezogen waren 352 Bewohner mit einer moderaten bis schweren Demenz und klinisch bedeutsamen Verhaltensauffälligkeiten, definiert als ein Score von 39 oder mehr im Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), gleichbedeutend mit einer klinisch relevanten Agitation über mindestens eine Woche. Das CMAI ist ein Fragebogen, auf dem von Pflegekräften die Häufigkeit von 29 Verhaltensmustern einer Agitation auf einer 7-Punkt-Skala (1=nie; 7=mehrmals pro Stunde) angegeben wird; die Skala umfasst Werte zwischen 29 und 203.

Die Patienten erhielten randomisiert über acht Wochen

- eine Schmerztherapie (Interventionsgruppe, 33 Cluster, n=175) oder
- die übliche Pflege (Kontrollgruppe, 27 Cluster, n=177).

Tab. 1. Stufenprotokoll zur Schmerztherapie [3]

Stufe	Vorbehandlung, Zustand des Patienten	Wirkstoff, Applikationsweg	Dosierung
1	Keine Analgetika oder niedrig dosiertes Paracetamol	Paracetamol, oral	Maximal 3 g/Tag
2	Hoch dosiertes Paracetamol oder niedrig dosiertes Morphin	Morphin, oral	10-20 mg/Tag
3	Niedrig dosiertes Buprenorphin oder Schluckstörungen	Buprenorphin, transdermal	5-10 µg/Stunde
4	Neuropathische Schmerzen	Pregabalin, oral	25-300 mg/Tag

Die Schmerztherapie in der Interventionsgruppe erfolgte nach einem Stufenprotokoll (Tab. 1): Patienten der Stufe 1 erhielten Paracetamol, bei unzureichendem Ansprechen wurde Morphin, Buprenorphin transdermal oder Pregabalin gegeben. Die Auswahl des Analgetikums war abhängig von der Therapie vor Studienbeginn und vom Gesundheitszustand des Patienten.

Primäres Studienziel war die Agitation, gemessen mit dem CMAI. Sekundäre Studienziele waren unter anderen die Aggression (gemessen anhand der Nursing Home Version des Neuropsychiatric Inventory [NPI-NH]) und Schmerzen (gemessen anhand der Mobilisation Observation Behavior Intensity Dementia 2 [MOBID-2]).

Ergebnisse

In der Analgetika-Interventionsgruppe ging die Agitation deutlich stärker zurück als in der Kontrollgruppe: Der durchschnittliche Rückgang der Agitationsscores nach acht Wochen betrug in der Interventionsgruppe 17% und in der Kontrollgruppe 6% (p<0,001; Tab. 2). Die Schmerztherapie wirkte sich auch deutlich auf die Schwere der neuropsychiatrischen Symptome und der Schmerzen aus. Bei den Aktivitäten des täglichen Lebens und der Kognition bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diskussion

Bei Patienten mit moderater bis schwerer Demenz in Pflegeheimen lassen sich durch eine systematische, abgestufte Schmerztherapie Agitation und Aggression deutlich vermindern:

Der prozentuale Rückgang der CMAI-Scores gegenüber den Ausgangswerten betrug in der Interventionsgruppe durchschnittlich 17%. In Studien mit Risperidon, in denen zur Beurteilung der Wirksamkeit ebenfalls das CMAI eingesetzt wurde, gingen die Agitationsscores um rund 3%, 13% bzw. 18% zurück, jeweils im Vergleich zu Placebo. Damit könnte die Analgetika-Gabe zur Behandlung der Agitation bei Demenz eine wirksame Alternative zu Risperidon darstellen. Klinisch relevant ist dieser Befund auch vor dem Hintergrund, dass der Rückgang von Agitation und Aggression parallel zur Schmerzreduktion verlief.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte ein möglicher sedativer Effekt unter Morphin berücksichtigt werden. Allerdings erhielten nur 25% der Patienten sedative Medikamente und nur drei Patienten wurden wegen Benommenheit und Übelkeit von der Studie ausgeschlossen. Auch die kognitiven Funktionen verschlechterten sich nicht.

Inwieweit die einzelnen Schmerzmittel zu dem Gesamttherapieeffekt beigetragen haben, wurde nicht publiziert. Möglicherweise lassen sich bereits allein mit Paracetamol gute Ergebnisse erreichen, die eventuell durch nicht-medikamentöse Interventionen weiter verbessert werden könnten. Weitere Studien zu diesem Behandlungsansatz stehen noch aus [3, 4].

Tab. 2. Ergebnisse (Kovarianzanalyse wiederholter Messungen) [3]

Endpunkt	Kontrollgruppe [Mittelwert (Standardabweichung)]	Interventionsgruppe [Mittelwert (Standardabweichung)]	Geschätzter Behandlungseffekt (95 %-KI)	p-Wert
Agitation (CMAI-Score)*				
• Woche 0	56,2 (16,1)	56,5 (15,2)		
• Woche 8	52,8 (16,8)	46,9 (18,7)	-7,0 (-3,7; -10,3)	<0,001
Aggression (NPI-NH-Score)				
• Woche 0	31,4 (21,4)	34,8 (21,9)		
• Woche 8	26,9 (20,7)	21,0 (19,3)	-9,0 (-5,5; -12,6)	<0,001
Schmerzen (MOBID-2)				
• Woche 0	3,7 (2,5)	3,8 (2,7)		
• Woche 8	3,5 (2,6)	2,3 (2,1)	-1,3 (-0,8; -1,7)	<0,001

* Primärer Endpunkt; KI: Konfidenzintervall; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version; MOBID-2: Mobilisation Observation Behavior Intensity Dementia 2

Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, Schmerzen bei Demenz-Patienten so exakt wie möglich zu eruieren und systematisch mit Analgetika zu behandeln. Die Schmerztherapie sollte ein selbstverständlicher Baustein im Management von Patienten mit moderater bis schwerer Demenz sein. Dadurch könnte sich der bei diesen Patienten mit Risiken behaftete Einsatz von Antipsychotika vermindern lassen.

Quellen

1. S3-Leitlinie Demenzen, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013_S3_Demenzen_lang_11-2009_11-2011.pdf, Zugriff am 3.1.2012).
2. Lyketsos CG, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:561-72.
3. Husebo BS, et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 2011;343:d4065, doi: 10.1136/bmj.d4065.
4. Rosenberg PB, Lyketsos CG. Treating agitation in dementia. A systematic pain management protocol may help. *BMJ* 2011;343:164-5.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Clusterkopfschmerz

Subokzipitale Glucocorticoid-Injektionen vermindern die Häufigkeit der Attacken

Bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen ist die Injektion von Cortivazol im Bereich des Nervus occipitalis major wirksam: In einer französischen Studie reduzierte die perineurale Injektion des Glucocorticoids in den nachfolgenden Tagen die Zahl der Schmerzattacken. So kann die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung oraler Medikamente überbrückt werden.

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

Der Clusterkopfschmerz ist eine sehr belastende Kopfschmerzart. Bei Beginn eines Clusters wird häufig eine medikamentöse Prophylaxe mit Verapamil, Lithium oder Topiramamat begonnen. Bis diese greift, vergehen aber häufig bis zu 10 Tage. Daher ist eine Kurzzeitprophylaxe wünschenswert:

Der Clusterkopfschmerz ist eine sehr belastende Kopfschmerzart. Bei Beginn eines Clusters wird häufig eine medikamentöse Prophylaxe mit Verapamil, Lithium oder Topiramamat begonnen. Bis diese greift, vergehen aber häufig bis zu 10 Tage. Daher ist eine Kurzzeitprophylaxe wünschenswert:

Sie sollte so lange wirken, bis die oral eingenommenen Arzneimittel ihre Wirksamkeit entfalten. Dieser Fragestellung ging eine Arbeitsgruppe aus Frankreich nach.

Patienten und Methodik

Am Kopfschmerzzentrum in Paris wurde eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18 bis 65 Jahre) mit Clusterkopfschmerz, die mindestens zwei Clusterattacken am Tag hatten. Die Patienten erhielten drei Injektionen im Bereich des Nervus occipitalis major im Abstand von 48 bis 72 Stunden: entweder mit 3,75 mg Cortivazol oder mit physiologischer Koch-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

salzlösung (Cortivazol ist ein Phenylpyrazolsteroid, das nur in Frankreich auf dem Markt ist). Alle Patienten wurden gleichzeitig mit Verapamil eindosiert. Der primäre Studienendpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Zahl der Clusterattacken auf einen Mittelwert von zwei oder weniger Attacken pro Tag innerhalb einer 72-Stunden-Zeitperiode zwei bis vier Tage nach der dritten Injektion.

Ergebnisse

Die Studie begann im November 2008 und wurde im Juli 2009 abgeschlossen. Es wurden insgesamt 43 Patienten randomisiert, von denen 15 einen chronischen und 28 einen episodischen Clusterkopfschmerz hatten.

20 der 21 Patienten (95%), denen das Glucocorticoid injiziert wurde, hatten innerhalb des festgelegten Zeitfensters zwei oder weniger Clusterattacken pro

Tag, verglichen mit 12 von 22 Patienten (55%), die mit Placebo behandelt wurden. Dies entspricht einem Odds-Ratio von 14,5 und war statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,8–116,9; $p=0,012$). Patienten der Verum-Gruppe hatten in den ersten 15 Tagen im Mittel 10,6 Clusterattacken, Patienten der Placebo-Gruppe im Mittel 30,3; auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (Differenz 19,7; 95%-KI 6,8–32,6; $p=0,004$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis wurde Schmerz im Bereich der Injektionsstelle angegeben; er trat in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Kommentar

Diese Studie ist außerordentlich hilfreich, da sie zum ersten Mal in einem Placebo-kontrollierten De-

sign eindeutig belegt, dass Glucocorticoid-Injektionen im Bereich des Nervus occipitalis major bei Patienten mit Clusterkopfschmerz zu einer vorübergehenden Erleichterung im Sinne von weniger Attacken führt. Dieser Zeitraum kann genutzt werden, um eine orale Medikation einzudosieren. Unklar ist allerdings bisher, ob die Wirksamkeit durch die gleichzeitige Gabe eines Glucocorticoids und eines Lokalanästhetikums erhöht werden kann.

Quelle

Leroux E, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:891–7.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Depressionen

Mit Duloxetin Psyche und Schmerzen behandeln

Depressive Stimmung, Antriebslosigkeit sowie der Verlust von Interessen und Freude gehören zu den Kernsymptomen einer Depression. Viele depressive Patienten leiden neben den psychischen Symptomen aber auch unter somatischen Beschwerden. Für die Therapie von depressiven Patienten mit körperlich schmerzhaften Beschwerden eignet sich Duloxetin, das aufgrund seines dualen Wirkungsmechanismus das gesamte Krankheitsbild positiv beeinflusst, so das Fazit eines Pressegesprächs der Lilly Deutschland GmbH.

Knapp 70% der Patienten, bei denen später eine Depression diagnostiziert wird, suchen einen Arzt zunächst wegen körperlicher Beschwerden auf. Körperliche Beschwerden sind für den Krankheitsverlauf einer Depression von großer Bedeutung: Patienten mit psychischen und somatischen Beschwerden erreichen seltener und später eine Remission als Patienten, die „nur“ psychische Symptome haben. Zusätzliche körperliche Beschwerden bei Patienten mit Depressionen sind

auch gesundheitsökonomisch relevant: Die Zahl der durch die Krankheit verlorenen Arbeitstage verdoppelt sich dadurch von 4,5 auf 9,4 Tage pro Monat.

Leiden depressive Patienten unter schmerzhaften Beschwerden, müssen deshalb sowohl die psychischen als auch die somatischen Symptome adäquat behandelt werden. Der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Duloxetin (Cymbalta®) hat aufgrund seines

dualen Wirkungsmechanismus nicht nur einen günstigen Einfluss auf die Psyche, sondern auch auf Schmerzen.

Umstellung auf Duloxetin

Wenn Patienten mit Depressionen und körperlich schmerzhaften Beschwerden auf einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Venlafaxin nicht ansprechen, kann eine Umstellung auf Duloxetin helfen, wie die ARDENT (Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine)-Studie zeigt. An dieser offenen, multizentrischen Studie nahmen 242 Patienten mit einer schweren Depression teil, die zuvor über mindestens vier Wochen mit einem SSRI oder einem SSNRI behandelt worden waren. Sie hatten einen Score von mindestens 15 Punkten auf der Hamilton Depression Rating Scale, 17-item-Version (HAMD₁₇), und ihr Interference-Score im Brief Pain Inventory, Modified Short Form (BPI-SF), betrug mindestens 3 Punkte. Alle Teilnehmer wurden auf Duloxetin umgestellt (60 mg/Tag). Nach vier Wo-

chen wurde das Therapieansprechen mithilfe der HAMD₁₇-Maier-Subskala beurteilt; Patienten mit einem Ansprechen (Reduktion um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert) erhielten für weitere vier Wochen 60 mg/Tag Duloxetine, während Patienten ohne Ansprechen in Woche 4 für die nachfolgenden vier Wochen mit 120 mg/Tag Duloxetine behandelt wurden.

Auf die achtwöchige Therapie mit Duloxetine sprachen 73,7% der Teilnehmer an. Bei 46,4% der Patienten wurde eine Remission (HAMD₁₇-Score

≤ 7 Punkte) erzielt. Schmerzbedingte Beeinträchtigungen, gemessen anhand des BPI-SF-Interference-Scores, gingen bis Woche 8 bei 67% der Patienten um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert zurück. Gleichzeitig verbesserten sich auch Beeinträchtigungen in den Bereichen „Schule und Beruf“, „Sozialkontakte und Freizeitaktivitäten“ sowie „Familienleben und häusliche Verpflichtungen“.

Das Verträglichkeitsprofil von Duloxetine in der ARDENT-Studie entsprach dem aus früheren Studien bekannten.

Quellen

Dr. Martha Ertl-Gehrke, München; Prof. Dr. Jens Kuhn, Köln. Pressegespräch „Zwischen Sparzwang und Patientennutzen – Praxiseinblicke in die moderne Depressionstherapie“, München, 14. September 2011, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH.

Sagman D, et al. Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine. *Int J Clin Pract* 2011;65:73–81.

Dr. Beate Fessler,
München

Nierentransplantation

Belatacept verspricht Hoffnung für die Langzeittherapie

Nach einer Nierentransplantation benötigt jeder Patient eine lebenslange Immunsuppressionstherapie. Während die Überlebensquote von Patient und Transplantat im ersten Jahr nach der Operation dadurch deutlich verbessert werden kann, besteht noch Optimierungsbedarf in der Langzeittherapie, die für die Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen durch die verabreichten Calcineurininhibitoren verbunden ist. Der seit 17. Juni 2011 zugelassene T-Zell-Kostimulationsblocker Belatacept zeigte mit Ciclosporin vergleichbare Transplantat- und Patientenüberlebensraten bei besserer Erhaltung der Nierenfunktion. Im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Bristol-Myers Squibb am 23. August 2011 in München wurde das neue Immunsuppressivum vorgestellt.

Aktuelle Zahlen zeigen, dass eine Nierentransplantation im ersten Jahr bei 90% der Patienten den gewünschten Erfolg zeigt, während bei jedem fünften Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Operation das Transplantat abgestoßen wird oder nicht funktionsfähig ist. Nach zehn Jahren benötigt jeder zweite Patient ein neues Transplantat, kehrt zur Dialyse zurück oder stirbt [1–3], was mitunter durch die Immunsuppressionstherapie selbst begründet sein kann.

Derzeit werden zur Erhaltungstherapie als Mittel der Wahl Calcineurininhibitoren eingesetzt. Diese verursachen unter anderem renale, kardiovaskuläre und metabolische Nebenwirkungen.

Neu zugelassen wurde im Juni 2011 der Kostimulationsblocker Belatacept (NulojixTM). Das Arzneimittel ist in Kombination mit Glucocorticoiden

und einer Mycophenolsäure indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie (siehe Kasten) wird empfohlen, einen Interleukin(IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen [8].

Belatacept ist ein lösliches Fusionsprotein, das aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen wird. Es bindet CD80 und CD86 auf Antigenpräsentierenden Zellen, blockiert dadurch die CD28-vermittelte Kostimulation von T-Zellen, verhindert deren Aktivierung und damit Abstoßungsreaktionen gegen das Transplantat.

BENEFIT und BENEFIT-EXT

In zwei randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studien wurden zwei Dosisregime von Belatacept mit Ciclosporin verglichen

Dosierungsschema von Belatacept [5]

Belatacept wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht.

Dosis Induktionsphase:

Tag 1 (der Transplantation): 10 mg/kg

Tag 5, 14 und 28: 10 mg/kg

Ende der Woche 8 und der Woche 12 nach der Transplantation: 10 mg/kg

Dosis Langzeittherapie:

Alle 4 Wochen (± 3 Tage), beginnend mit Ende der Woche 16 nach der Transplantation: 5 mg/kg

(hoch bzw. niedrig dosiert; die niedrigere Dosierung stimmt mit der zugelassenen überein). Alle Patienten bekamen in der ersten Woche nach der Operation zusätzlich Glucocorticoide, Mycophenolsäure und den Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab verabreicht.

Kombinierter primärer Studienendpunkt waren das Überleben der Patienten und Transplantate nach 12 Monaten, der Anteil der Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² oder einer Abnahme der GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² zwischen drittem und zwölftem Monat sowie bei der BENEFIT-Studie die Rate der Transplantatabstoßungen.

In die BENEFIT-Studie wurden 666 Empfänger von Spenderorganen mit Standardkriterien eingeschlossen. Diese waren definiert als Organe von lebenden Spendern oder von verstorbenen Spendern mit einer erwarteten kalten Ischämiezeit von < 24 Stunden. In die BENEFIT-EXT-Studie wurden Empfänger von Spenderorganen mit erweiterten Kriterien eingeschlossen.

Dazu zählten beispielsweise ein Alter ≥ 60 Jahre oder eine erwartete kalte Ischämiezeit von ≥ 24 Stunden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** dargestellt. Unter Belatacept waren das Überleben der Patienten und das Nierentransplantatüberleben vergleichbar mit dem unter Ciclosporin, trotz häufigeren Auftretens von Abstoßungsreaktionen. Zudem erreichten unter Belatacept weniger Patienten den Endpunkt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ als unter Ciclosporin (bei Patienten mit Standard-Spenderniere und Niedrigdosis war das Ergebnis signifikant). Bei Patienten mit Spenderniere nach erweiterten Kriterien war hinsichtlich der Nierenfunktion nur das intensive Behandlungsregime signifikant überlegen.

Verträglichkeit

Zu den in klinischen Studien häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) von Belatacept zählen Harnwegsinfektion, Infektion des oberen Respirationstrakts, CMV-(Zytomegalievirus-) Infektion, Anämie, Leukopenie und Dysfunktion des Transplantats. Aufgrund der Risiken von Belatacept, insbesondere für eine Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) des ZNS, wird mit der Zulassung nur das niedrig dosierte Regime empfohlen. Das Risiko für PTLD war in klinischen Studien unter Belatacept-Therapie bei Patienten mit einer negativen Eppstein-Barr-Virus-Serologie erhöht. Bei diesen Patienten oder bei unbekanntem EBV-Serologie-Status ist Belatacept daher kontraindiziert. Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leberschäden

Tab. 1. Ergebnisse der BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie der Patienten, die eine Niedrigdosistherapie (LI: low intensive; Dosierung gemäß Zulassung) erhielten

	BENEFIT		BENEFIT-EXT	
	Belatacept-LI (n=226)	Ciclosporin (n=221)	Belatacept-LI (n=175)	Ciclosporin (n=184)
Überleben von Patient und Transplantat [%] (95%-KI) *	96,5 (94,1–98,9)	93,2 (89,9–96,5)	88,6 (83,9–93,3)	85,3 (80,2–90,4)
Beeinträchtigung der Nierenfunktion [% der Patienten]	54,2	77,9	76,6	84,8
p-Wert	<0,0001		<0,07	
Akute Abstoßungsreaktion [%] (95%-KI) *	17,3 (12,3–22,2)	7,2 (3,8–10,7)		

* p-Werte nicht angegeben

ist Belatacept nicht untersucht worden. Daher können bei Leberschäden keine Dosisänderungen des Arzneimittels empfohlen werden.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) fordert zur besseren Beurteilung des Stellenwerts von Belatacept weitere Vergleichsdaten und Daten zur Langzeitprognose, da bislang nur gegen ein Regime getestet wurde, das derzeit nicht mehr die Therapie der ersten Wahl ist [4] (eine große Multizenterstudie mit nierentransplantierten Patienten zeigte, dass die Therapie mit Daclizumab [Induktionstherapie], Mycophenolatmofetil und Glucocorticoiden in Kombination mit niedrig dosiertem Tacrolimus nach einem Jahr bessere Ergebnisse hinsichtlich Nierenfunktion, Abstoßungsreaktionen sowie Transplantatüberleben zeigte verglichen mit entsprechenden Ciclosporin- bzw. Sirolimus-Regimen bzw. mit normal dosiertem Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Glucocorticoiden [ohne Induktionstherapie] [6]).

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann, München. Pressegespräch „Kostimulationsblockade mit Nulojix™ (Belatacept) – Neues Wirkprinzip in der Transplantationsmedizin“, München, 23. August 2011, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.

Literatur

1. United States Renal Data System 2008 Annual Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), US Department of Health and Human Services.
2. Nankivell BJ, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New Engl J Med* 2003;349:2326–33.
3. Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 2006;16:148–57.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Nulojix® (Belatacept). Stand: 10.10.2011. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011026-Nulojix.pdf>. (Zugriff am 22.11.2011)
5. Fachinformation Nulojix™, Stand Juni 2011.
6. Ekberg H, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–75.

Elke Engels, Bad Vilbel,
und Dr. Tanja Liebing, Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Metastasiertes Prostatakarzinom

Radium-223-chlorid verlängert Gesamtüberleben

Während des multidisziplinären europäischen Krebskongresses (ESMO, ECCO, ESTRO), der am 24. September 2011 in Stockholm stattfand, wurde eine Phase-III-Studie vorgestellt, die zeigte, dass der Einsatz von Radium-223-chlorid das Gesamtüberleben von Patienten mit Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom verglichen mit bester supportiver Therapie signifikant verlängerte.

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland der häufigste bösartige Tumor beim Mann. Bis heute sind die medikamentösen Optionen für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen sehr begrenzt.

In der klinischen Prüfung befindet sich derzeit Radium-223-chlorid (Alpharadin™). Es ist das erste Arzneimittel, das mithilfe von Alpha-Strahlung wirkt. Radium lagert sich, ähnlich wie Calcium, in Knochen ein, insbesondere dort, wo ein erhöhter Stoffwechsel herrscht, so beispielsweise in Knochenmetastasen. Die Strahlung kann daher an genau der Stelle freigesetzt werden, wo sie wirken soll (siehe Kasten). Da die Strahlung nur eine Reichweite von etwa 0,1 mm hat, kommt es kaum zu einer Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes.

Die ALSYMPCA-Studie

In der internationalen randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA (Alpharadin in symptomatic prostate cancer) wurden zwischen Juni 2008 und Februar 2011 922 Patienten mit progressivem, symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgenommen, bei denen im Knochenszintigramm mindestens zwei Knochenmetastasen nachweisbar, jedoch noch keine Viszeralmetastasen bekannt waren. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie erhielten die Patienten lediglich die beste supportive Therapie (BSC) und hatten entweder bereits eine Docetaxel-Therapie erhalten (58,4%) oder hatten diese abgelehnt. Einige waren auch bereits mit Bisphosphonaten therapiert worden. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder

Eigenschaften von Radium-223

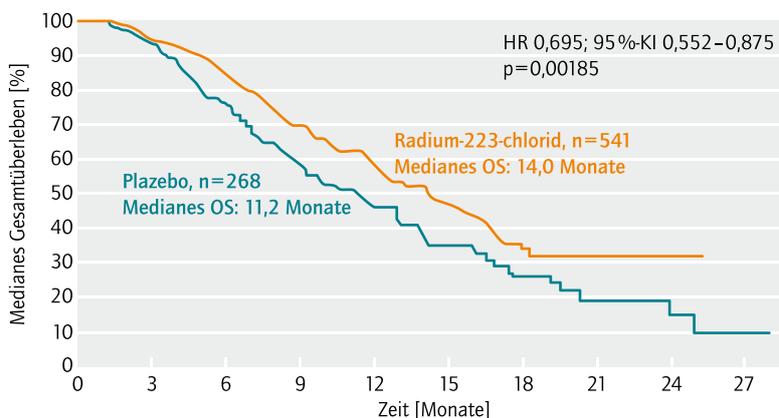
Alpharadin™ ist eine wässrige Lösung aus Radium-223-chlorid ($^{223}\text{RaCl}_2$) in einer Citrat-gepufferten Salzlösung. Der aktive Teil des Arzneimittels ist das zweiwertige Kation $^{223}\text{Ra}^{2+}$, das Alpha-Teilchen freisetzt. Radium-223-chlorid erreicht im Knochengewebe selektiv Knochenmetastasen, da dort eine hohe Stoffwechselleistung vorherrscht. Die hoch energetische Strahlung der Alpha-Teilchen (3–8 MeV [Megaelektronenvolt]) führt zu Doppelstrangbrüchen der DNS und damit zu einem potenten zytotoxischen Effekt direkt in der metastasierten Krebszelle. Beta- und Gamma-Strahlung, die eine geringere Energie aufweisen (0,01–2,5 MeV), führen dagegen häufig nur zur Zerstörung eines der beiden DNS-Stränge, was eine Reparatur durch die Tumorzelle ermöglicht. Die kurze Strecke, die von Alpha-Teilchen zurückgelegt wird, sowie die kurze Halbwertszeit stellen sicher, dass die Toxizität auf das angrenzende gesunde Gewebe gering ist.

- sechs Injektionen Radium-223-chlorid (50 kBq/kg Körpergewicht [KG] i. v.) alle vier Wochen plus BSC, die unter anderem auch Bisphosphonate enthielt, oder

- Placebo plus BSC.

Nachdem 314 Todesfälle aufgetreten waren, wurde eine zuvor geplante Interimsanalyse durchgeführt. Diese durch ein unabhängiges Kontrollgremium durchgeführte Auswertung zeigte, dass die Patienten, die Radium-223-chlorid plus BSC bekommen hatten, im Median länger überlebt hatten als diejenigen der Kontrollgruppe. Daraufhin wurde die Studie am 3. Juni 2011 abgebrochen.

Das mediane Gesamtüberleben war in der Radium-223-chlorid-Gruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($p=0,00185$; Abb. 1). Die Patienten, die Radium-223-chlorid bekommen hatten, wiesen im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine um 30% niedrigere Mortalitätsrate auf. Außerdem traten erste skeletale Ereignisse in der Verumgruppe signifikant später auf als in der Kontrollgruppe (13,6 vs. 8,4 Monate; HR 0,610; 95%-KI 0,461–0,807; $p=0,00046$). Zu unerwünschten Wirkungen kam es in beiden Gruppen nur selten. Die Inzidenz von Grad-3/4-Myelosuppressionen war in beiden Studienarmen sehr gering (Neutropenien: 1,8% vs.



Patienten unter Risiko

Radium-223-chlorid	541	450	330	213	120	72	30	15	3	0
Placebo	268	218	147	89	49	28	15	7	3	0

Abb. 1. Gesamtüberleben der Patienten unter Radium-223-chlorid (Alpharadin™) bzw. bester supportiver Therapie (BSC) in der ALSYMPCA (Alpharadin in symptomatic prostate cancer)-Studie; 95%KI: 95%-Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio; OS: Gesamtüberleben (overall survival) [nach Parker C et al., 2011]

0,8%; Anämien: 11 vs. 12%; Thrombozytopenien: 4 vs. 2%; Unterschied jeweils nicht signifikant). Selten kam es zu unerwünschten Wirkungen im Gastrointestinaltrakt.

Weitere Schritte

Die Anträge zur Zulassung in Europa und Nordamerika werden 2012 bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzw. bei der Food and Drug Administration (FDA) eingereicht. In weiteren Studien soll geklärt werden, inwiefern eine Kombination von

Radium-223-chlorid mit anderen Medikamenten, die bisher beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom und Knochenmetastasen eingesetzt wurden, sinnvoll ist. So ist eine Studie, in der die Kombination mit Docetaxel untersucht werden soll, bereits initiiert worden. Weiterhin soll in Studien geklärt werden, ob Radium-223-chlorid bereits früher im Verlauf der Erkrankung eingesetzt werden kann, beispielsweise noch vor einer Chemotherapie. Darüber hinaus ist der Einsatz auch bei anderen Krebserkran-

kungen, die mit Knochenmetastasen einhergehen, denkbar.

Quelle

Parker C, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castrations-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Abstr. LBA 1, Presidential Session I: Best and Late Breaking Abstracts, Stockholm (Schweden), 24. September 2011.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Tuberöse Sklerose und subependymales Riesenzellastrozytom Erstes zielgerichtetes Medikament gegen den Tumor zugelassen

Mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Votubia®) ist erstmals eine zielgerichtete Therapie bei tuberöser Sklerose mit assoziiertem subependymalem Riesenzellastrozytom (TSC SEGA) zugelassen. Der oral verfügbare Kinase-Inhibitor reduziert das Volumen der im Bereich der Foramina interventricularia (Monroi) lokalisierten Tumoren signifikant und verringert das Risiko für Hydrozephalus, erhöhten Hirndruck und Krampfanfälle. Auf einer Pressekonferenz von Novartis wurden die Daten der Studie vorgestellt, auf der die europäische Zulassung im September 2011 basiert.

Unter den seltenen Erkrankungen ist die tuberöse Sklerose (TSC, tuberous sclerosis complex) eine der häufigeren: In Deutschland sind jedes Jahr über 100 Neugeborene betroffen. Bei einer Prävalenz von 1:10 000 leben hierzulande etwa 8 000 Menschen mit der Erkrankung, weltweit bis zu zwei Millionen. Ursache ist eine Mutation der Gene TSC1 und TSC2, die eine Störung des mTOR-Signalwegs (mTOR: mammalian target of rapamycin) zur Folge hat. Die Serin/Threonin-Kinase mTOR reguliert zentral die Proliferation von Zellen und die Angiogenese. Während mTOR bei Gesunden über einen Proteinkomplex aus den Untereinheiten TSC1 und TSC2 moduliert wird, induziert die Mutation eine Deregulation des Signalwegs. Die resultierende dauerhafte Überaktivität lässt Zellen unkontrolliert wachsen und es bilden sich – zum Teil bereits pränatal – meist gutartige Tumoren aus. Davon können verschiedene Organe betroffen sein, was bereits im Neu-

geborenenalter mit einer erhöhten Mortalität einhergeht: das Herz mit Rhabdomyomen, Niere und Leber mit Angiomyolipomen, die Lunge mit Lymphangioliomyomatose, die nur das weibliche Geschlecht betrifft, die Haut etwa mit fazialen Angiofibromen. Das Gehirn ist mit kortikalen Tubera betroffen, die bei 80 bis 90% der TSC-Patienten vorkommen. Häufig sind mit 80% auch subependymale Knötchen, aus denen sich mit einer Prävalenz von 20% subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA, subependymal giant cell astrocytomas) entwickeln können. Komplikationen der SEGA sind Hydrozephalus und Hirndrucksteigerung sowie in 80 bis 90% der Fälle eine Epilepsie, die sich bereits im Säuglingsalter manifestieren kann. Häufige Folgen sind mentale Retardierung, Entwicklungsverzögerung und Autismus. Einzige therapeutische Maßnahme bei TSC SEGA war bislang die Resektion der Tumoren. Aufgrund der Tumorkalisation im Bereich der Foramina

interventricularia ist die operative Therapie jedoch riskant und nicht für alle Betroffenen geeignet. Bei unvollständiger Resektion besteht zudem das Risiko für Rezidive. Für Patienten ab 3 Jahren mit einem subependymalen Riesenzellastrozytom aufgrund einer tuberösen Sklerose, bei denen eine therapeutische Maßnahme erforderlich ist, eine Operation aber nicht angemessen ist, gibt es seit September 2011 mit Everolimus (Votubia®, Studien-code RAD001) erstmals eine medikamentöse Option: Der oral verfügbare mTOR-Inhibitor greift zielgerichtet in das Geschehen ein, indem er mit hoher Spezifität an mTOR bindet und dessen pathologische Aktivität hemmt.

Zulassungsrelevante Phase-II-Studie

Die Zulassung basiert auf einer prospektiven, einarmigen, offenen Phase-II-Studie mit 28 US-amerikanischen Patienten ab drei Jahren (medianes Alter: 11 Jahre) mit eindeutig diagnostizierter tuberöser Sklerose und radiologisch nachgewiesenem Wachstum des subependymalen Riesenzellastrozytoms. Die initiale Dosierung des mTOR-Inhibitors betrug 3 mg/m²/Tag und wurde im Rahmen einer engmaschigen Kontrolle des Plasmaspiegels an einen Talspiegel von 5 bis 15 ng/ml angepasst. Primärer Studienendpunkt war die Änderung des SEGA-Volumens nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Nach der sechsmonatigen Kernphase der Studie zeigte sich eine klinisch

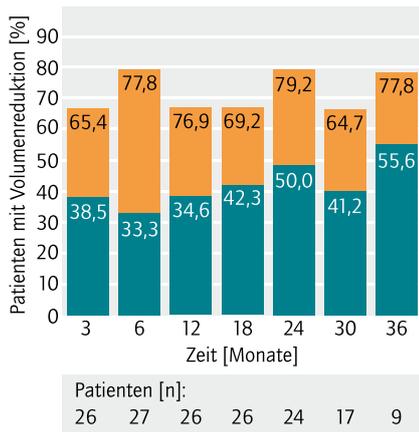


Abb. 1. Anteil der Patienten [%], bei denen das Volumen der subependymalen Riesenzellastrozytome (SEGA) unter einer Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus um $\geq 50\%$ (grün) bzw. $\geq 30\%$ (orange) abgenommen hat, im zeitlichen Verlauf

relevante und signifikante Reduktion des SEGA-Volumens um median $0,8 \text{ cm}^3$. Bei mehr als drei Viertel der Patienten reduzierte sich der Tumor um mindestens 30%, bei einem Drittel um mindestens 50% (Abb. 1).

Die Auswertung der Extensionsphase ergab nach knapp drei Jahren ein kontinuierliches Ansprechen mit einer Volumenreduktion um mindestens 30% bei 78% und um mindestens 50% bei 56% der Patienten. Unter der Therapie traten keine neuen Läsionen auf, Neubildungen oder Verschlechterungen eines Hydrozephalus wurden ebenso wenig beobachtet wie Symptome eines

erhöhten Hirndrucks. Auch hinsichtlich sekundärer Endpunkte war die Behandlung erfolgreich: Die Zahl der Krampfanfälle reduzierte sich signifikant, das Erscheinungsbild der fazialen Angiofibrome besserte sich bei 13 von 15 Patienten.

Ergebnisse zur Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter der sechsmonatigen Therapie waren Stomatitis (75%), Infektionen der oberen Atemwege (79%), Sinusitis (35%) und Otitis media (36%). Die Nebenwirkungen waren überwiegend vom Grad 1/2, selten vom Grad 3 (0–4%). Nebenwirkungen vom Grad 4 wurden nicht beobachtet. In der Extensionsphase zeigte sich keine Veränderung im Verträglichkeitsprofil verglichen mit der Kernphase.

EXIST-Studie

In der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten (2:1) Phase-III-Studie EXIST (Examining everolimus in a study of TSC) werden derzeit Wirksamkeit und Sicherheit des mTOR-Inhibitors im Vergleich mit Placebo untersucht. In der bis 2014 laufenden Studie erhalten 117 TSC-SEGA-Patienten im medianen Alter von 9,5 Jahren (Spanne: 0,8 bis 26,6 Jahre) initial $4,5 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ Everolimus mit anschließender Anpassung an den Talspiegel. Erste Ergebnisse bestätigten bei einer medianen Therapiedauer von

9,6 Monaten die Daten der Zulassungsstudie: Im Verum-Arm erreichten 35% der Patienten den primären Endpunkt mit einer mindestens 50%igen Reduktion des SEGA-Volumens, im Placebo-Arm kein Patient. Auch hier war das Sicherheitsprofil vergleichbar, Therapieabbrüche gab es bis dahin nicht.

Fazit

Everolimus kann das Volumen subependymaler Riesenzellastrozytome (SEGA) bei tuberöser Sklerose (TSC) signifikant reduzieren. Damit bietet es für Patienten mit TSC SEGA, die nicht für eine neurochirurgische Versorgung infrage kommen, erstmals die Möglichkeit einer hochwirksamen und – auch langfristig – allgemein gut verträglichen Behandlung.

Quellen

- Dr. Christoph Hertzberg, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Pablo Hernandez-Driever, Berlin; Pressekonferenz „Zulassung von RAD001 – Neue Perspektive in der Behandlung von TSC SEGA“, Nürnberg, 31. August 2011, veranstaltet von Novartis Oncology.
- Krueger DA, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–11.
- Krueger DA, et al. Long term safety and efficacy results of oral everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) in tuberous sclerosis complex (TSC). International TSC Research Conference, Washington D.C., July 2011.

Michael Koczonek,
Bremen

B-Zell-Lymphom

Länger erhöhter Rituximab-Plasmaspiegel – bessere Wirkung

Bei älteren Patienten mit diffus grozelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und schlechter Prognose kann ein sogenanntes pharmakokinetisches Therapieschema des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (MabThera®) das Überleben verlängern, wie die auf dem ASH-Kongress 2011 vorgestellte SMARTE-R-CHOP-14-Studie zeigte, die im Rahmen einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG Mitte Januar 2012 diskutiert wurde.

Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung des DLBCL bei älteren Patienten ist die Kombination aus acht Dosen Rituximab und sechs Zyklen

einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP). Die Plasmaspiegel von Rituximab steigen jedoch relativ

langsam. Daher wurde in einer Phase-II-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) untersucht, ob durch rascher und länger erhöhte Rituximab-Plasmaspiegel das Therapieergebnis verbessert werden kann. In der SMARTE-R-CHOP-14-Studie erhielten 190 Patienten im Alter von über 60 Jahren mit neu diagnostiziertem DLBCL sechs Zyklen CHOP-14 und acht Infusionen von Rituximab (375 mg/m^2) an den Tagen –4, –1, 10, 29, 57, 99, 155 und 239. Sie wurden mit einer historischen Gruppe von 306 Patienten aus der RICOVER-60-Studie verglichen, die das konventionelle R-CHOP-14-Regime erhalten hatte.

Mit dem neuen Dosierungsschema wurden zu einem früheren Zeitpunkt hohe Rituximab-Plasmaspiegel erreicht, die zudem länger aufrechterhalten werden konnten als mit dem konventionellen Behandlungsprotokoll.

Obwohl die Patienten in der SMARTER-CHOP-14-Studie häufiger höhere Scores des internationalen prognostischen Index (IPI), also eine schlechtere Prognose aufwiesen als die Patienten der RICOVER-60-Studie, waren Ansprechen, ereignisfreies und progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach drei Jahren Nachbeobachtungszeit im Median mit dem Pharmakokinetik-basierten Protokoll vergleichbar gut. Patienten mit einem IPI von > 2 schnitten jedoch signifikant besser ab als die entsprechende Subgruppe in der RICOVER-60-Studie, mit

81% vs. 68% kompletten Remissionen ($p = 0,035$), einer ereignisfreien Überlebensrate nach drei Jahren von 67% vs. 54% ($p = 0,03$) und einer signifikant höheren Gesamtüberlebensrate von 80% vs. 67% ($p = 0,034$).

Für Patienten mit schlechter Prognose führt die Pharmakokinetik-basierte Dosierung der acht Rituximab-Dosen also zu einem besseren Behandlungsergebnis nach drei Jahren. Die in der SMARTER-CHOP-14-Studie erzielten Ergebnisse sind die besten, die für ältere Patienten mit DLBCL und schlechter Prognose bislang überhaupt erreicht werden konnten. Sie werden nun in der soeben begonnenen multizentrischen, randomisierten prospektiven und offenen Phase-III-Studie OPTIMAL>60 überprüft. Bei Patienten im Alter von 61 bis 80 Jahren mit we-

niger günstiger Prognose wird untersucht, ob das progressionsfreie Überleben (PFS) durch zwölf optimierte Gaben Rituximab statt acht zweiwöchentlichen Gaben verbessert werden kann. Zudem wird geprüft, ob das PFS durch den Ersatz von konventionellem Vincristin durch liposomales Vincristin verlängert wird.

Quelle

Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, Homburg, Pressekonzferenz „ASH 2011 Neue Entwicklungen in der Therapie maligner Lymphome: Rituximab als zentraler Baustein in der Therapie des FL, der CLL und des DLBCL“, Frankfurt, 12. Januar 2012, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Myelofibrose

JAK1/2-Inhibitor INC424 in Phase-III-Studien

Die Wirksamkeit des oralen Januskinase(JAK)1/2-Inhibitors INC424 (Ruxolitinib) wurde in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zur Behandlung von Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose gezeigt. Die Studienergebnisse wurden beim Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) in London vorgetragen und im Rahmen einer von Novartis veranstalteten Pressekonferenz in Frankfurt vorgestellt.

Die Myelofibrose ist eine klonale Stammzellerkrankung, die den chronisch myeloproliferativen Erkrankungen zugeordnet wird. Sie kann als eigenständige Krankheit auftreten (primäre Myelofibrose) oder als sekundäre Myelofibrose beispielsweise aus einer Polycythaemia vera oder einer essentiellen Thrombozytopenie hervorgehen. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend im höheren Lebensalter (median 60 bis 65 Jahre) und ist mit jährlich rund 500 bis 1000 Neuerkrankungen (Zahlen für Deutschland) sehr selten.

Die klinischen Symptome sind unspezifisch und sehr vielfältig. Im Anfangsstadium verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch. Erste Hinweise wie eine Leuko- oder Thrombozytose (→ hyperproliferative Frühphase) zei-

gen sich häufig bei routinemäßigen Blutuntersuchungen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten Zeichen einer ineffektiven Hämatopoese wie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie auf. Hinzu kommen eine Verschlechterung des Allgemeinzustands, eine verminderte Lebensqualität, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Die Patienten entwickeln eine Splenomegalie und eine hochgradige Fibrose des Knochenmarks. Als Zeichen der extramedullären Blutbildung finden sich rote und weiße Vorstufen im Blut. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung liegt zwischen zwei und elf Jahren. Die einzige kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation, die allerdings mit einer Mortalität von bis zu 20% einhergeht.

Therapie mit JAK-Inhibitoren

Bei der Myelofibrose liegt eine Dysregulation des JAK-STAT-Signalwegs (Abb. 1) vor, die in vielen Fällen mit einer Mutation der Januskinase 2, der JAK2-V617F-Mutation im Exon 14, assoziiert ist. Diese Mutation bedingt eine konstitutive Aktivierung der Januskinase 2 und infolgedessen eine vermehrte Zellproliferation und -differenzierung. Da aber auch bei fehlender Mutation Störungen des JAK-STAT-Signalwegs vorliegen können, wird davon ausgegangen, dass bei einer Myelofibrose der JAK-STAT-Signalweg generell überaktiviert ist. Zur Therapie werden daher JAK1/2-Inhibitoren eingesetzt, die regulierend auf den JAK-STAT-Signalweg wirken und die unkontrollierte Zellproliferation unterdrücken sollen. Ein solcher JAK1/2-Inhibitor ist INC424 (Ruxolitinib), das in den USA seit November 2011 zur Behandlung von Patienten mit Myelofibrose zugelassen ist.

Zulassungsrelevante Phase-III-Studien

INC424 wurde in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien, der COMFORT-I- und der COMFORT-II-Studie (COMFORT: Controlled myelofibrosis study with oral JAK inhibitor Ruxolitinib), untersucht:

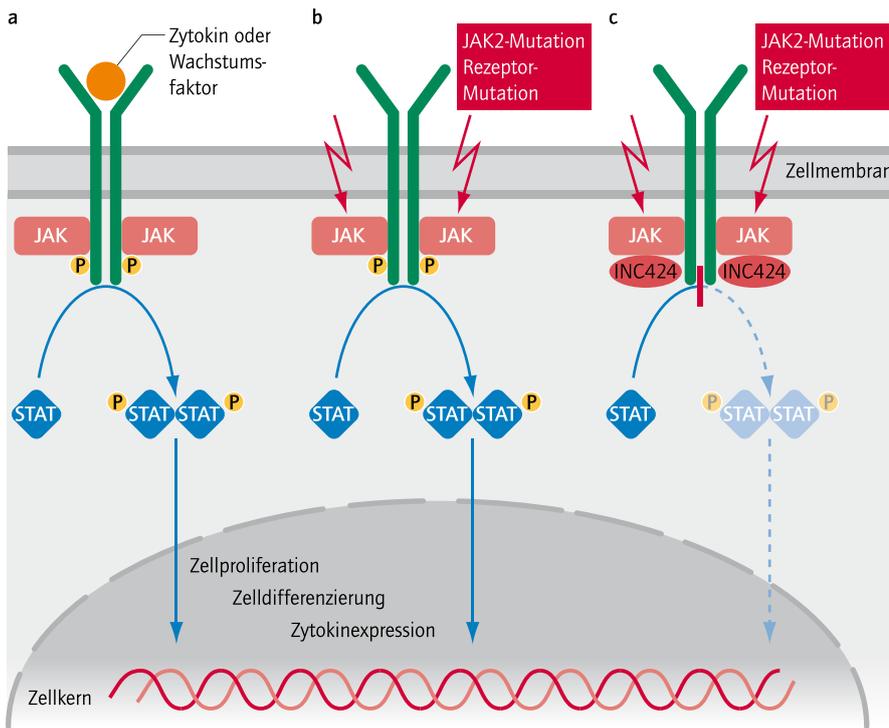


Abb. 1. JAK-STAT-Signalweg und Wirkungsmechanismus von INC424 bei Myelofibrose

a) Der JAK-STAT-Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung. Am Beginn der Signalkaskade stehen Zytokine oder Wachstumsfaktoren, die an spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche von Knochenmarkstammzellen binden. In der Folge werden eine oder mehrere Januskinasen (JAK) aktiviert, die spezifische Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren, die dadurch zur Bindungsplattform für STATs (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) werden. Die Aktivierung der STATs erfolgt ebenfalls über eine Phosphorylierung. Die aktivierten STATs dissoziieren vom Rezeptor, dimerisieren und wandern in den Zellkern. Dort regulieren sie die Transkription spezifischer Zellgene und stimulieren so Zellwachstum und Zelldifferenzierung. b) Die bei der Myelofibrose vorliegende Dysregulation des JAK-STAT-Signalwegs ist in vielen Fällen mit einer mutationsbedingten konstitutiven Aktivierung der JAK2 assoziiert und führt zu einer vermehrten Zellproliferation und Zelldifferenzierung. c) Durch Hemmung der JAK2 greift INC424 regulierend in die gestörte Signaltransduktion ein.

- In der in Nordamerika und Australien durchgeführten *COMFORT-I-Studie* wurden Wirksamkeit und Sicherheit von INC424 mit Placebo bei 309 Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose verglichen
- In der europäischen *COMFORT-II-Studie* wurden Wirksamkeit und Sicherheit von INC424 mit der besten verfügbaren Therapie (Best available therapy, BAT) bei 219 Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose verglichen

Primärer Studienendpunkt beider Studien war die Ansprechrate, das heißt der Anteil der Patienten mit einer mindestens 35%igen Größenreduktion des Milzvolumens von Studienbeginn bis Woche 24 (*COMFORT-I*) bzw. Woche 48 (*COMFORT-II*), gemessen durch Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT). **Sekundäre Studienendpunkte** befassten sich unter

anderem mit der Dauer des Therapieansprechens, der Zeit bis zum ersten Ansprechen, der Lebensqualität sowie dem Gesamtüberleben.

Ergebnisse der COMFORT-I-Studie

In der in Nordamerika und Australien durchgeführten *COMFORT-I-Studie* (NCT00952289) erreichten 41,9% der mit INC424 behandelten Patienten den primären Studienendpunkt, unter Placebo waren es 0,7% ($p < 0,0001$). Das Ansprechen auf die Therapie war unabhängig vom JAK2-V617-Mutationsstatus.

Nach 24 Wochen zeigte sich bei 45,9% der mit INC424 behandelten Patienten eine deutliche Verbesserung Myelofibrose-assoziiierter Symptome im Vergleich zu 5,3% im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Der Symptom-Gesamtscore hatte sich nach 24 Wochen unter der Therapie mit INC424 im Mittel um 46,1% gegenüber dem Ausgangswert

verbessert, in der Placebo-Gruppe trat eine Verschlechterung um 41,8% ein ($p < 0,0001$).

In beiden Gruppen beendeten 11% der Probanden die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen vorzeitig. Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 waren Anämie (45,2% vs. 19,2%) und Thrombozytopenie (12,9% vs. 1,3%). Häufigste nichthämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 waren Fatigue (5% vs. 7%), Abdominalschmerzen (3% vs. 11%), Diarrhö (2% vs. 0%) und Arthralgien (2% vs. 1%).

Ergebnisse der COMFORT-II-Studie

In der europäischen *COMFORT-II-Studie* (NCT00934544) kam es innerhalb von 48 Wochen bei 28,5% der Patienten unter INC424 zu einer mindestens 35%igen Reduktion des Milzvolumens im Vergleich zu 0% unter BAT ($p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 12,3 Wochen. Die Verbesserungen der Lebensqualität und der Fähigkeit, am Alltag teilzunehmen, waren in der INC424-Gruppe stärker ausgeprägt als in der BAT-Gruppe. Die Therapie mit INC424 war insgesamt gut verträglich. 8,2% der Patienten der INC424-Gruppe und 5,5% der BAT-Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 waren Anämie (42% vs. 31%) und Thrombozytopenie (8% vs. 7%), die jedoch gut therapierbar waren. Häufigste nichthämatologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 waren Abdominalschmerzen (3% in beiden Gruppen), Rückenschmerzen (2% vs. 0%) sowie Fieber (2% vs. 0%).

Quellen

Prof. Konstanze Döhner, Ulm; Pressekonferenz „Hämatologie-Updates vom EHA-Kongress 2011“, Frankfurt, 14. Juli 2011, veranstaltet von Novartis Oncology.
www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf [Zugriff am 16.08.2011].
www.clinicaltrials.gov [Zugriff am 16.08.2011].

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Multiples Myelom

Überlebensvorteil mit Bortezomib in der Erstlinientherapie bestätigt

Follow-up-Auswertungen der für die Zulassungserweiterung von Bortezomib für die Erstlinientherapie bei nicht transplantationsfähigen Patienten mit multiplem Myelom relevanten VISTA-Studie ergaben, dass Patienten, die eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) erhalten hatten, einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten aufwiesen, die nur mit Melphalan und Prednison (MP) therapiert worden waren. Die Daten wurden bei einem von Millenium Takeda und Janssen-Cilag veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) im Oktober 2011 in Basel bzw. auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2011 in San Diego vorgestellt.

Das multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems und befällt insbesondere das Knochenmark. Pro Jahr werden etwa 3500 Neuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert. Leitsymptome sind Knochenläsionen und Knochenschmerzen, Hyperkalzämie mit entsprechenden Symptomen, Anämie, Serumeiweißveränderungen (Gesamteiweiß erhöht, monoklonale Gammopathie), Proteinurie mit Leichtkettenausscheidung (Bence-Jones-Proteinurie) und extrem beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Ein primäres Therapieziel der unheilbaren Erkrankung ist eine maximale Lebensverlängerung bei möglichst guter Lebensqualität. Deshalb ist die Überlebensrate Endpunkt verschiedener Studien. Derzeitiger Therapiestandard ist bei entsprechend geeigneten Patienten die autologe Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie. Daran schließen sich eine Konsolidierungs- und eventuell Erhaltungstherapie an, für die verschiedene Therapeutika zur Verfügung stehen. Besonders bei älteren Patienten ist aber eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Transplantation meist nicht möglich. Mehr als 40 Jahre lang galt für nicht transplantationsfähige Patienten die Kombination aus Melphalan und Prednison (MP) als Therapiestandard. Eine zusätzliche Kombination mit Thalidomid (Thal/MP) oder Bortezomib (VMP) führt aber im Vergleich zu Melphalan/Prednison allein zu einer signifikanten Verlänge-

rung des progressionsfreien (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS).

Längeres Überleben mit Bortezomib

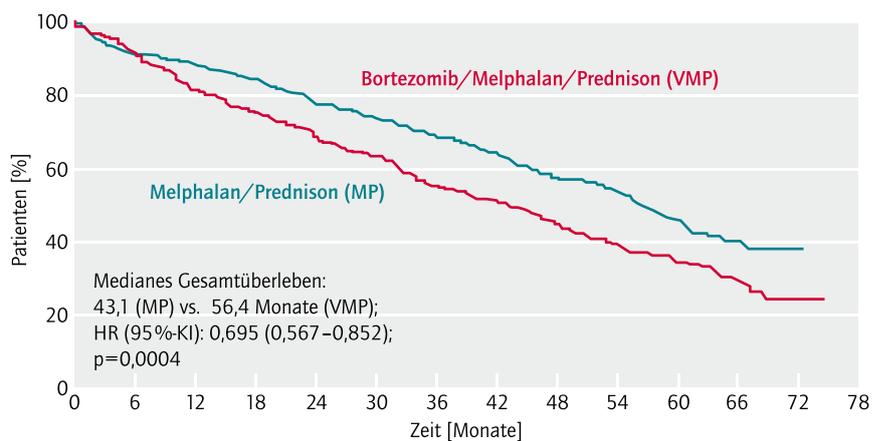
Bortezomib (Velcade®) ist der erste zugelassene Vertreter der Proteasom-Inhibitoren. Das Proteasom ist ein Multiproteasekomplex, der Ubiquitin gebundene Proteine abbaut. Der durch Markierung mit Ubiquitin ausgelöste Abbau bestimmter Proteine spielt eine zentrale Rolle für die Homöostase innerhalb der Zellen. Bortezomib hemmt reversibel das Proteasom und löst dadurch verschiedene Signalkas-

kaden aus, die letztlich zum Absterben der Myelomzellen führen.

In der multizentrischen VISTA-Studie (VISTA: Velcade as initial standard therapy in multiple myeloma: assessment with melphalan and prednisone) [2] erhielten 682 zuvor unbehandelte, nicht transplantationsfähige Patienten mit multiplem Myelom randomisiert für bis zu neun sechswöchige Zyklen entweder

- Bortezomib (1,3 mg/m²/d, in den ersten 4 Zyklen an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32, in den nachfolgenden 5 Zyklen an den Tagen 1, 8, 22 und 29) in Kombination mit Melphalan und Prednison (9 bzw. 60 mg/m²/d an den Tagen 1 bis 4 in allen 9 Zyklen) (VMP; n=344) oder
- Melphalan/Prednison allein (MP; n=338).

Das 3-Jahres-Überleben betrug im VMP-Arm 68,5% gegenüber 54,0% im MP-Arm. Bemerkenswert ist, dass die Hälfte der mit Melphalan/Prednison allein behandelten Patienten nachfolgend noch eine Bortezomib-Therapie erhalten hatte, der Überlebensvorteil einer primären Bortezomib-Therapie durch eine spätere Gabe jedoch nicht mehr aufgeholt werden konnte [1, 2]. Das mediane Gesamtüberleben unter Melphalan/Prednison allein betrug 43,1 Monate, unter Bortezomib/Melphalan/Prednison war das mediane Gesamtüberleben nach einer medianen



Patienten unter Risiko													
	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3
MP	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3
VMP	344	300	288	270	246	232	216	199	176	158	78	34	1

Abb. 1. Endauswertung der VISTA-Studie (nach [3])

Nicht transplantationsfähige Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom hatten unter der Kombination Bortezomib/Melphalan/Prednison ein signifikant längeres Gesamtüberleben als unter Melphalan/Prednison allein. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 46,0% im Bortezomib-Arm im Vergleich zu 34,4% in der Kontrollgruppe.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Beobachtungsdauer von 36,7 Monaten noch nicht erreicht ($p=0,0008$) [2]. Die Endauswertung der Studie ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46,0% im Bortezomib-Arm im Vergleich zu 34,4% in der Kontrollgruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter der Dreifachkombination 56,4 Monate ($p=0,0004$ vs. Kontrolle; Abb. 1) [3]. Die Raten an Nebenwirkungen waren in den ersten vier Zyklen im VMP-Arm höher als im MP-Arm, in den darauf folgenden Zyklen, in denen Bortezomib nur noch an den Tagen 1, 8, 22 und 29 gegeben wurde, jedoch vergleichbar.

Nebenwirkungsprofil und Möglichkeiten der Beeinflussung

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter der Bortezomib-Therapie gehörten hämatologische Nebenwirkungen und periphere Neuropathien. Periphere Neuropathien vom Grad 3 waren in der VISTA-Studie im Bortezomib-Arm mit 13% deutlich häufiger als unter Melphalan/Prednison

(0%). 79% der unter VMP aufgetretenen peripheren Neuropathien hatten sich innerhalb von median 1,9 Monaten gebessert oder zurückgebildet, 60% waren innerhalb von median 5,7 Monaten vollständig abgeklungen [2].

Im Allgemeinen begegnet man intolerablen Nebenwirkungen mit geeigneten supportiven Maßnahmen oder Dosisreduktionen.

Eine weitere Möglichkeit, die Toxizität von Bortezomib zu verringern und dadurch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, könnte die subkutane anstelle der intravenösen Applikation sein. In einer auf Nichtunterlegenheit ausgelegten Studie wurde bei Myelom-Patienten mit Relaps die subkutane mit der intravenösen Gabe verglichen. Bei vergleichbarer Wirksamkeit waren Toxizitäten im Magen-Darm-Trakt und Infektionen bei subkutaner Gabe seltener als bei intravenöser Applikation. Periphere Neuropathien \geq Grad 3 kamen bei subkutaner Gabe statistisch signifikant seltener vor (6% vs. 16%; $p=0,026$) [4].

Quellen

1. Priv.-Doz. Dr. med. Martin Kropff, Münster; Prof. Dr. med. Mathias Rummel, Gießen; Dr. med. Hans Salwender, Hamburg; Satellitensymposium „Aktuelles zur Therapie des multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms“, veranstaltet von Millennium Takeda und Janssen-Cilag im Rahmen der Jahrestagung der DGHO 2011, Basel, 2. Oktober 2011.
2. Mateos M-V, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–66.
3. San Miguel, et al. Continued overall survival benefit after 5 years follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Abstract 476 (<http://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper37551.html>; Zugriff am 18.01.2012).
4. Moreau P, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–40.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erststadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; 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 Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für präpandemischen A/H5N1-Influenza-Impfstoff (Vepacel, Baxter): Der nicht adjuvantierte inaktivierte Impfstoff soll zur aktiven Immunisierung gegen Influenza-A-Viren vom Subtyp H5N1 eingesetzt werden. Der Impfstoff darf bei Erwachsenen, einschließlich immungeschwächten und chronisch kranken Personen, eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Zulassungsempfehlung für Ulipristal (Esmya, PregLem France SAS): Der oral wirksame synthetische partielle Progesteronrezeptor-Antagonist soll zur präoperativen Behandlung von Myomen im Uterus bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden. Der Wirkstoff unterdrückt das Progesteron-abhängige Wachstum der Myome. Die Einnahme erfolgt einmal täglich über eine Dauer von drei Monaten. Für eine längere Therapiedauer oder für wiederholte Therapien liegen keine Daten vor. Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Zulassungsempfehlung für Vemurafenib (Zelboraf, Roche): Der Proteinkinase-Inhibitor soll bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom eingesetzt werden, wenn eine BRAF-V600E-Mutation vorliegt (BRAF: B-isoform of the rapidly growing fibrosarcoma oncogene, eine wachstumsstimulierende Tyrosinkinase; V600E: Austausch einer einzelnen Aminosäure an Position 600 des BRAF-Proteins [Valin → Glutaminsäure]). Diese Mutation führt zu konstitutiv aktivierten BRAF-Proteinen, die eine unkontrollierte Zellproliferation auslösen. Vemurafenib hemmt die mutierte BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Das Arzneimittel kann die Überlebenszeit dieser Patienten verlängern. Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Zulassungserweiterung für Ivabradin (Procoralan, Corlentor, Servier) empfohlen: Ivabradin senkt die Herzfrequenz und soll zugelassen werden zur Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit systolischer Dysfunktion, Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute. Die Anwen-

dung erfolgt in Kombination mit einer Standardtherapie einschließlich Beta-blockern oder wenn Betablocker nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Zudem wurden zwei neue Kontraindikationen aufgenommen: instabile oder akute Herzinsuffizienz sowie Schrittmacherabhängigkeit. Bisher galt Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV als Kontraindikation, diese soll gestrichen werden.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Zulassungserweiterung für Vildagliptin (Galvus, Jalra, Xiliarx, Novartis) empfohlen: Der oral applizierbare DPP-4-Hemmer soll nun auch als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewendet werden, die durch Diät und Bewegung nicht ausreichend behandelt werden können und die Metformin nicht vertragen oder bei denen es kontraindiziert ist. Bisher war Vildagliptin nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Thiazolidindionen zugelassen. Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Somatropin (z. B. Humatrope, Lilly) bestätigt: Das Wachstumshormon war im Jahr 2010 einer Überprüfung unterzogen worden, nachdem in einer epidemiologischen Langzeitstudie bei Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt worden waren, eine erhöhte Sterblichkeit vor allem aufgrund von Knochentumoren und subarachnoidalen und intrazerebralen Blutungen beobachtet worden war. Nach Überprüfung aller verfügbaren Daten beurteilt das CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den zugelassenen Indikationen und Dosierungen als positiv. Hinweise auf Kontraindikationen, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen wurden europaweit vereinheitlicht. Somatropin darf nicht eingesetzt werden, wenn Hinweise auf einen Tumor vorliegen. Außerdem darf die empfohlene Maximaldosierung nicht überschritten werden. Mitteilung der EMA vom 16.12.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Sicherheitshinweis zu Fingolimod (Gilenya, Novartis): Zu dem bei multip-

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

ler Sklerose eingesetzten selektiven Immunsuppressivum wurde ein Fall gemeldet, bei dem ein Patient innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme der ersten Dosis von Fingolimod verstarb. Dennoch wird das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fingolimod in den zugelassenen Indikationen nicht in Zweifel gezogen. Die FDA wird den Fall weiter untersuchen und über neue Erkenntnisse berichten. Ärzte und Patienten werden dazu aufgerufen, verstärkt auf Zeichen einer Bradykardie zu achten.

Mitteilung der FDA vom 20.12.2011

Sicherheitshinweis zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Schwangerschaft: SSRI wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Vilazodon stehen im Verdacht, bei Einnahme in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) zu führen. Diese Assoziation wurde 2006 in einer einzelnen Studie festgestellt. Seither liegen widersprüchliche Daten dazu vor. Eine

endgültige Schlussfolgerung ist derzeit nicht möglich. Eine Empfehlung zum Absetzen der Medikamente in der Schwangerschaft kann nicht gegeben werden. Behandelnde Ärzte sind dazu aufgerufen, unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft zu melden.

Mitteilung der FDA vom 14.12.2011

Warnhinweis zu als homöopathisch deklarierten Präparaten, die **humanes Choriongonadotropin (hCG)** enthalten: In den USA werden verschiedene als homöopathische freiverkäufliche Arzneimittel deklarierte Präparate vertrieben, die humanes Choriongonadotropin, ein Hormon, das in der Schwangerschaft produziert wird, enthalten. Sie sollen eine Gewichtsreduktion unterstützen. Die FDA warnt die herstellenden Firmen, da sie hCG-enthaltende Präparate ohne Zulassung vertreiben und somit gegen geltendes Recht verstoßen. Als Injektion sind verschiedene Präparate zur Behandlung bei Infertilität zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 06.12.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Hexaminolevulinat-hydrochlorid** (Hexvix, Ipsen Pharma) und **Methoxsalen** (Uvadex, Therakos Europe) wegen Partikelverunreinigung: FDA und EMA haben Qualitätsmängel bei der Herstellungsstätte Ben Venue Laboratories (BVL) festgestellt, die sowohl Hexvix als auch Uvadex herstellt. Es wird empfohlen, dass Angehörige der medizinischen Fachkreise die jeweiligen Durchstechflaschen vor der Anwendung visuell überprüfen, um Verunreinigungen durch Partikel auszuschließen. Außerdem sollen Verdachtsfälle von Sepsis mit der Chargennummer der genannten Präparate gemeldet werden.

Mitteilungen des BfArM vom 27.12.2011 und vom 29.12.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Atomoxetin** (Strattera, Lilly) wegen neuer Informationen zum Risiko eines Blutdruck- und Herz-

frequenzanstiegs: Eine aktuelle Analyse der Daten aus klinischen Studien mit dem ADHS-Medikament Atomoxetin durch den Hersteller hat gezeigt, dass bei rund 6 bis 12% der behandelten Kinder und Erwachsenen eine klinisch bedeutsame Zunahme der Herzfrequenz (20 Schläge pro Minute oder mehr) und des Blutdrucks (15–20 mmHg oder mehr) auftritt. Bei etwa 15 bis 32% der Patienten mit klinisch relevanten Blutdruck- oder Pulsänderungen während der Atomoxetin-Behandlung war der Anstieg persistierend oder zunehmend. Der Rote-Hand-Brief informiert über verschärfte Empfehlungen zur Anwendung von Atomoxetin, Kontraindikationen, Warnhinweise und erforderliche Untersuchungen vor und während der Behandlung. Zusätzlich wird ein Leitfaden für Ärzte zur Beurteilung und Überwachung von kardiovaskulären Risiken unter Atomoxetin einschließlich eines Verlaufsboogens zur Dokumentation kardiovaskulärer Veränderungen zur Verfügung gestellt. Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 189 vom 13.12.2011

Rote-Hand-Brief zu **Escitalopram** (Cipralox, Lundbeck): Auf die Verlängerungen des QT-Intervalls im Zusammenhang mit dem Antidepressivum Citalopram wurde bereits aufmerksam gemacht. Das gleiche Problem besteht auch bei Escitalopram, dem S-Enantiomer von Citalopram. Die Maximaldosis wird bei Patienten über 65 Jahre auf 10 mg täglich reduziert. Bei erwachsenen Patienten unter 65 Jahren bleibt die Maximaldosis bei 20 mg täglich. Außerdem ist Escitalopram kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie (z. B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, Bradyarrhythmie oder bei Neigung zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie). Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 186 vom 06.12.2011

Rote-Hand-Brief zu **Histamindihydrochlorid-Durchstechflaschen** (Ceplene, Meda Pharma) wegen Verunreinigung: Das bei erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ange-

wendete Präparat muss vor Verabreichung visuell auf Verunreinigung durch Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenn etwas Ungewöhnliches in der Durchstechflasche des Verdünnungsmittels bemerkt wird, darf diese nicht verwendet werden. Hintergrund dieser Information sind bedeutende GMP-Mängel (GMP: Good Manufacturing Practice), die bei der Herstellungsstätte von Ceplene (Ben Venue Laboratories) in den USA festgestellt wurden. Von den Qualitätsproblemen sind mehrere in Europa zugelassene Krebstherapeutika betroffen. Nähere Informationen hierzu sind auch auf den Internetseiten des BfArM und der EMA zu finden (siehe auch „Wichtige Mitteilungen des BfArM“). Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 188 vom 12.12.2011

Rote-Hand-Brief zu **Ribavirin** (Virazole, Meda Pharma) wegen Sterilitätsproblemen: Bei dem Virustatikum, das zur Behandlung schwerer, durch RSV (respiratory syncytial virus) verursachter Infektionen der unteren Atemwege als Lösung im Vernebler eingesetzt wird, bestehen derzeit Probleme bei der Sterilität. Die EMA hat bei einer Inspektion der Herstellungsstätte von Virazole Probleme bei der Sterilität und Partikelverunreinigungen festgestellt. Es wird empfohlen, Virazole nur anzuwenden, wenn der Einsatz absolut essenziell ist. Es sollten nur Lösungen verabreicht werden, die frei von Partikeln sind und keine Trübung oder Färbung aufweisen. Eine zusätzliche Sterilfiltration der rekonstituierten Lösung wird empfohlen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 190 vom 23.12.2011

Bettina Christine Martini,
Legau