

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Therapie der chronischen Migräne

Multiples Myelom



Candesartan zur Migräneprophylaxe

Pylorusstenosen unter Makroliden bei Neugeborenen

Niedermolekulare Heparine bei Krebspatienten
mit Thromboembolien

Notizen

6

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 6
Juni 2014

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB./München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Johann D. Ringe, Leverkusen

Calcium-Substitution bei Osteoporose

153

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko?

Übersicht

M. Obermann, S. Nägel, J. Burmeister, H.-C. Diener und D. Holle, Essen

Therapie der chronischen Migräne

155

Stefan Knop, Würzburg

Multiples Myelom

159

Standortbestimmung und Ausblick



Zertifizierte Fortbildung

167

Klinische Studie

Migräneprophylaxe: Neue Option Candesartan

169

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

170

Osteoporosetherapie: Romosozumab erhöht Knochendichte

Therapiehinweise

171

Nahrungsergänzung: Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung weiter unklar – Antibiotika-Therapie: Makrolide und Pylorusstenosen bei Neugeborenen – Restless-Legs-Syndrom: Pregabalin ist wirksam und verursacht weniger Augmentationen – Zerebrale Warfarin-induzierte Blutung: Kann eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern wieder begonnen werden? – Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus: Orale Antikoagulation vs. Thrombozytenfunktionshemmer zur Schlaganfallprävention – Sepsis und septischer Schock: Was bringt eine Albuminsubstitution?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

177

Antithrombotische Therapie im Notarztwagen: EUROMAX-Studie bestätigt Nutzen von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI – Chronische spontane Urtikaria: Neue Therapieoption mit Anti-IgE-Antikörper – Hämatologische Erkrankungen: Bemerkenswerte Fortschritte bei der Stammzelltransplantation – Niedermolekulare Heparine: Erste Wahl bei Krebspatienten mit Thromboembolien – Akute myeloische Leukämie: Ist die Zeit reif für die Wiedereinführung von Gemtuzumab-Ozogamicin? – Erstlinientherapie der CLL: Vergleich zwischen Rituximab und Obinutuzumab

Notizen

186

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

185

Calcium-Substitution bei Osteoporose

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko?

In den letzten Jahren hat sich die präventive Calcium-Versorgung Gesunder und von Osteoporosenpatienten akut verschlechtert. Ursache ist die Publikation einer Metaanalyse, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Calcium-Substitution beschrieb [1]. Diese Publikation wurde von der Laienpresse weltweit unkritisch aufgegriffen und durch weitere Mitteilungen der gleichen neuseeländischen Arbeitsgruppe verstärkt. Patienten und behandelnde Ärzte sind verunsichert, die Angst vor bedrohlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist verständlicherweise höher als die Sorge, dass sich eine Osteoporose entwickeln oder verschlechtern könne.

Die Vitamin-D-Versorgung durch Sonnenexposition in den Sommermonaten sowie durch Nahrung oder Supplemente muss in diesem Kontext unbedingt berücksichtigt werden. Wäre eine erhöhte Calcium-Zufuhr ein kardiovaskulärer Risikofaktor, würde Vitamin D diesen Effekt durch verbesserte intestinale Calcium-Resorption verstärken und somit auch einen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen. Dem widersprechen zunehmende Hinweise, dass das D-Hormon neben den genannten klassischen Wirkungen multiple nichtskelettale Effekte hat, unter anderem auch eine Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen [2].

Ist ein erhöhtes „kardiovaskuläres Risiko“ durch Calcium bzw. Calcium plus Vitamin D pathogenetisch plausibel?

Der Volksmund spricht von „Gefäßverkalkung“ und suggeriert damit, dass bei der Arteriosklerose die Verkalkung ganz im Vordergrund steht. Von daher ist es für einen Laien naheliegend, dass Calcium das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen könnte. Der medizinische Terminus „Atherosklerose“ dagegen weist daraufhin, dass die Bildung von Lipidplaques pathogenetisch im Vordergrund steht. In alles „nekrotische“ Lipidmaterial werden sekundär Calcium-Salze eingelagert. Das heißt, die Kalzifikation atherosklerotischer Plaques der Gefäßintima ist ein Epiphänomen. Entscheidend ist, dass diese sekundäre Calcium-Einlagerung bei einem normalen Serumcalcium-Spiegel obligat erfolgt und keiner überhöhten Calcium-Spiegel bedarf. Diese treten bei der Calcium-Substitution im Übrigen normalerweise auch gar nicht auf. Insbesondere bei der von uns empfohlenen Aufnahme mit der Nahrung (z. B. täglich während des Frühstücks oder auch des Abendessens) wird das Calcium verzögert resorbiert und der Calcium-Spiegel zeigt allenfalls kleine Fluktuationen im mittleren Normalbereich. Eine Parathormon-Ausschüttung der Nebenschilddrüsen wird verhindert, ein Bruchteil des Calciums wird im Skelett deponiert – der Hauptteil wird renal, ein kleinerer Teil auch fäkal ausgeschieden. Bei terminaler Niereninsuffizienz können jedoch bei ungenügender Überwachung des Calcium/Phosphat-Haushalts in der Tat gelegentlich ausgeprägte Gefäßverkalkungen beobachtet werden.

Es gibt kein überzeugendes Konzept, dass Calcium und/oder Vitamin-D-Supplemente eine Atherosklerose begünstigen. Eine Reihe von Studien zeigt vielmehr, dass eine Unterversorgung mit Vitamin D mit einem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergeht [2–4].

Studien, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko postulieren

Bereits 2008 hatte eine Arbeitsgruppe aus Neuseeland eine Studie vorgelegt, die über „vascular events“ bei älteren Frauen berichtete, die Calcium-Supplemente erhalten hatten [5]. Kritiker bemängelten, dass der kausale Zusammenhang nicht eindeutig nachgewiesen sei. Als eine Metaanalyse zwei Jahre später ebenfalls zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unter langzeitiger Calcium-Einnahme

kam, fand dieses wichtige Thema weltweit Beachtung [6]. Durch eine Sekundärauswertung von Befunden der bekannten amerikanischen Women's Health Initiative Studie (WHI) wurde durch die gleiche Arbeitsgruppe die schlechte Nachricht bezüglich Calcium verstärkt [1]. Es kamen aber auch erste kritische Stimmen auf. Der Zusammenhang Calcium – Herz-Kreislauf-Risiko war ein retrospektiv eingebrachter Endpunkt. Metaanalysen gelten nur als wissenschaftlich sauber, wenn sie zu Studienbeginn definierte primäre oder sekundäre Endpunkte untersuchen [7]. Der weltweit bekannteste Calcium-Experte schrieb im British Medical Journal einen Beitrag unter dem Titel „Making too much of a weak case“ [8]. Aber das Kind war in den Brunnen gefallen, weltweit herrschte große Verunsicherung bei Patienten und behandelnden Ärzten. Calcium wurde abgesetzt ohne Diskussion, ob es „unschädliche“ Schwellenwerte für Calcium gäbe und welche Rolle Vitamin D dabei spielte.

Studien, die das Gegenteil zeigen

Dass zum Zeitpunkt dieser aufgeregten Diskussion auch bereits eine saubere randomisiert kontrollierte Studie vorlag, die das Gegenteil zeigte, wurde ignoriert [9]. Diese Studie aus dem benachbarten Australien von 2011 fand in einer kontrollierten, prospektiven 5-Jahres-Beobachtung mit weiteren vier bis fünf Jahren Follow-up kein erhöhtes Risiko für atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Krankheiten. In der Zusammenfassung betonen die Autoren, dass sich eher Hinweise dafür fanden, dass Calcium-Supplemente das Risiko von Krankenhauseinweisungen und die allgemeine Sterblichkeit reduzieren [10]. Weitere Studien folgten, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nicht bestätigen konnten. So eine Untersuchung an 20024 Probanden des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), in der speziell keine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Calcium-Substitution gefunden wurde [10].

Die neueste und finale Auswertung der oben genannten WHI-Studie – aus der die Neuseeland-Arbeitsgruppe bei einer eingeschränkten Interimsanalyse negative Daten bezüglich Calcium herausgefiltert hatte – beschreibt jetzt nach 11-jähriger Calcium-Vitamin-D-Supplement-Anwendung lapidar keinen Effekt auf die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität [11].

Eine Studie aus Schweden befasst sich mit unterschiedlichen Calcium-Dosierungen. Die Autoren beschreiben, dass bei Probanden mit niedriger Calcium-Substitution von 500 mg/Tag weder die kardiovaskuläre noch die Gesamtsterblichkeit erhöht gefunden wurde, während bei zusätzlicher Calcium-Zufuhr über 1400 mg/Tag die Gesamtsterblichkeit erhöht war [12].

Praktische Empfehlungen zur Calcium-Vitamin-D-Substitution

Nach unserer Einschätzung sprechen heute mehr und validere Studien gegen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Calcium-Substitution. Die Datenlage ist jedoch insgesamt immer noch widersprüchlich, da einige Studien mit, andere ohne Vitamin-D-Zusatz durchgeführt wurden und die tatsächlichen Calcium-Mengen pro Tag aus Diät und Substitution nicht erfasst werden. Die neueren Studien, die einem erhöhten kardiovaskuläres Risiko oder einer gesteigerten Mortalität widersprechen [12–15], sollten aber zur Kenntnis genommen werden.

Wir beraten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose dahingehend, mit einer ausgewogenen normalen Ernährung ohne Übertreibungen über Milchprodukte 400 bis 500 mg Calcium pro Tag zu sich zu nehmen. Zusätzlich verordnen wir täglich eine Tablette Calcium/Vitamin D plus eine zusätzliche Tablette mit 1000 I.E. Vitamin D. Damit substituieren wir täglich 600 mg Calcium und 1400 I.E. Vitamin D. Regelmäßige Laborkontrollen zeigen uns darunter stabile, normale Calcium-Spiegel im Blut und Urin und 25-OH-Vitamin-D-Werte im Bereich von 25 bis 40 ng/ml. Die zitierte schwedische Publikation [12] bestätigt dieses Konzept und dies ist auch im Einklang mit aktuellen Empfehlungen der ESCEO [13].

Es bleibt zu hoffen, dass weitere sorgfältige prospektive Studien über primäre Endpunkte eine positive Nutzen-Risiko-Konstellation derartiger moderater Calcium/Vitamin-D-Supplemente weiter bestätigen.

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe,

Westdeutsches Osteoporose Zentrum (WOZ), Klinikum Leverkusen

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet www.arzneimitteltherapie.de unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 6/2014.

Therapie der chronischen Migräne

Mark Obermann, Steffen Nägele, Jan Burmeister, Hans-Christoph Diener und Dagny Holle, Essen

Die Häufigkeit der chronischen Migräne liegt in Deutschland bei etwas über einem Prozent der Allgemeinbevölkerung. Der hiermit verbundene Leidensdruck der Patienten und Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung ist hoch. Häufig werden Patienten falsch oder zu spät behandelt, was eine weitere Chronifizierung der Erkrankung zulässt und begünstigt. Arzneimittelübergebrauch und hohes Körpergewicht sind wichtige Risikofaktoren für die Chronifizierung. Doch existieren zunehmend therapeutische Möglichkeiten für die chronische Migräne. Mehrere, große Placebo-kontrollierte Studien zeigten eine gute Wirksamkeit von Botulinumtoxin A und Topiramat. Invasive Methoden der Neurostimulation wie die des Nervus occipitalis major oder des Ganglion sphenopalatinum werden das therapeutische Spektrum in naher Zukunft möglicherweise erweitern.

Schlüsselwörter: chronische Migräne, Arzneimittelübergebrauch, Botulinumtoxin A, Topiramat, Neurostimulation

Arzneimitteltherapie 2014;32:155–8.

Migräne und Kopfschmerzkrankungen stehen auf der Rangliste der Weltgesundheitsorganisation für gesundheitliche und sozial-ökonomische Beeinträchtigungen insgesamt auf Platz sieben [1]. Das rückt die Bedeutung dieser häufigen Erkrankungen in den Fokus und unterstreicht einmal mehr, dass besonders chronische Kopfschmerzen inklusive Arzneimittelübergebrauch-Kopfschmerz häufig sind, und dass sie das Leben von Patienten und deren Familien deutlich beeinträchtigen. Diese Patienten sind sowohl in Deutschland als auch in Europa und weltweit unterversorgt [24, 10, 17].

Definition

Chronische Migräne ist definiert als Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat über mindestens drei Monate mit mindestens acht migränetypischen Kopfschmerztagen im Monat.

Epidemiologie

Die Häufigkeit der chronischen Migräne in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei etwa 1 %. In einer großen populationsbasierten epidemiologischen Studie des Deutschen Kopfschmerzkonsortiums mit 10 000 Personen wurden Prävalenzen von primären Kopfschmerzsyndromen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands ermittelt. Die Prävalenz von episodischer Migräne lag bei 12,5 % und die des episodischen Spannungskopfschmerzes bei 11,9 %. Die Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen (> 15 Kopfschmerztagen/Monat) lag bei 2,6 % und die der chronischen

Migräne bei 1,1 % [24]. In einer großen dänischen Zwillingsstudie betrug die Jahresprävalenz von Migräne etwa 25 % [21]. Glaubt man dieser Studie, so ist die Prävalenz von Migräne in Dänemark im Vergleich zu 1994 deutlich gestiegen. Zuletzt sei noch die EUROLIGHT-Studie erwähnt, die die durch Kopfschmerzen verursachten direkten und indirekten Kosten in 14 europäischen Ländern ermittelte. Im Durchschnitt liegen die Kosten für einen Patienten mit Migräne bei 1222 Euro pro Jahr [21]. Die amerikanische Migränepräventions- und -prävalenz-Studie [8] erhob longitudinale Daten über einen Zeitraum von drei Jahren, um den Verlauf der chronischen Migräne näher zu untersuchen. Dabei wurden 383 Patienten mit chronischer Migräne im Jahr 2005 identifiziert und über drei Jahre nachverfolgt. Nach einem Jahr bestand bei mindestens der Hälfte der Patienten weiterhin eine chronische Migräne. Über einen Zeitraum von drei Jahren hatten immer noch 34 % der Patienten eine chronische Migräne. Bei 26 % kam es zu einer Remission, bei den übrigen Patienten war ein Wechsel zwischen episodischer und chronischer Migräne zu beobachten.

Risikofaktoren der Kopfschmerzchronifizierung

Der pathophysiologische Hintergrund für einen Übergang einer episodischen in eine chronische Migräne ist bisher

Priv.-Doz. Dr. med. Mark Obermann, Steffen Nägele, Jan Burmeister, Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Dr. Dagny Holle, Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzszentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, E-Mail: mark.obermann@uni-due.de

weitgehend ungeklärt. Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass es bei häufigen Schmerzzuständen zu einer Sensitivierung zentraler trigemino-thalamischer Bahnen kommt [4]. Zudem weisen einige experimentelle Daten darauf hin, dass der ventrale posteromediale thalamische Nukleus in seiner Aktivität direkt von trigeminovaskulären nozizeptiven Neuronen moduliert wird [27]. Funktionelle Bildgebungsstudien [22] zeigten zudem eine Veränderung von Hirnstammaktivitäten im Bereich von descendierenden inhibitorischen Bahnverbindungen sowohl für die episodische als auch für die chronische Migräne. Bei Patienten mit chronischer Migräne wurde außerdem eine vermehrte kortikale Erregbarkeit im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne nachgewiesen [2].

Einer der wichtigsten Faktoren zur Chronifizierung von Migräne ist der Arzneimittelübergebrauch. Die Gabe von Opioiden und Triptanen kann zu anhaltenden pronozizeptiven neuroadaptiven Veränderungen führen, die wiederum eine erhöhte Anfälligkeit für die Auslösung einer Migräne bedingen könnten [4].

Chronische Kopfschmerzen sind mit chronischen Rückenschmerzen assoziiert. Diese Erkenntnis bestätigt zum einen eine allgemein bekannte klinische Beobachtung und unterstützt zum anderen die These der zentralen Fazilitierung der gesamten Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzzuständen [25].

Zwischenfazit

Die Häufigkeit der chronischen Migräne in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt bei etwa 1%. Einer der wichtigsten Faktoren zur Chronifizierung von Migräne ist der Arzneimittelübergebrauch.

Therapie der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin A und Topiramat

Da die chronische Migräne erst vor einigen Jahren in die Nomenklatur der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft aufgenommen wurde, gab es naturgemäß in der Vergangenheit nur wenige randomisierte Therapiestudien.

Onabotulinumtoxin A

Es wurden zwei große randomisierte Placebo-kontrollierte Studien, die PREEMPT (Research evaluating migraine prophylaxis therapy)-Studien 1 und 2 mit Onabotulinumtoxin A (Botox®) durchgeführt [1, 6]. In beide Studien wurden insgesamt 1384 Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen. Onabotulinumtoxin A wurde in einer Gesamtdosis von 155 MU (Mouse units) an 31 Stellen im Bereich des Kopfes und der Nacken- und Schultermuskulatur injiziert. Im Rahmen der doppelblinden Studie wurden zwei Behandlungszyklen im Abstand von drei Monaten untersucht, gefolgt von einer 6-monatigen offenen Behandlungsphase. In einer gepoolten Analyse [7] reduzierte Onabotulinumtoxin A im Vergleich zu Placebo signifikant die Tage mit Kopfschmerzen, die Häufigkeit der Migräneattacken, Tage mit ausgeprägten Kopfschmerzen, die kumulativen Kopfschmerzstunden pro Tag und die subjektive Beeinträchtigung. Die Anzahl der Kopfschmerztage im Monat reduzierte sich von 19,9 um 8,4 Tage in der Onabotulinum-

toxin-A-Gruppe und von 19,8 um 6,6 Tage in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Etwa 60% der Patienten sprechen auf die erste Injektion an und jeweils weitere 10% auf den zweiten und dritten Injektionszyklus. Auch bei Patienten mit Arzneimittelübergebrauch zeigte Onabotulinumtoxin A eine gute Wirkung. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Unerwünschte Wirkungen sind selten und beinhalten vor allem reversible Muskelparesen.

Topiramat

Der Calcium- und Natrium-Kanalblocker Topiramat inhibiert die Erregungsüberleitung am Glutamat-Rezeptor und die Carboanhydratase, zudem stimuliert er die GABA-Produktion [20]. Die Wirksamkeit in der Behandlung der chronischen Migräne konnte in zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien belegt werden.

59 Patienten wurden über 16 Wochen mit Placebo oder Topiramat 100 mg/Tag behandelt [5]. 22% der mit Topiramat behandelten Patienten zeigten eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage/Monat (0% in der Placebo-Gruppe, $p = 0,012$). Die Zahl der Kopfschmerztage reduzierten sich im Durchschnitt um $3,5 \pm 6,3$ im Monat in der Verum-Gruppe und um $0,2 \pm 4,7$ in der Placebo-Gruppe ($p = 0,02$). Interessanterweise zeigte sich auch eine signifikante Besserung ($p < 0,03$) des großen Anteils von Patienten (78%) mit Arzneimittelübergebrauch ($3,5 \pm 7,1$ Tage).

Ähnlich aufgebaut war die größere ($n = 306$) US-amerikanische Studie [13]. In der Topiramat-Gruppe fand sich auch hier eine signifikante Reduktion ($6,4 \pm 5,8$) der Migränetage im Vergleich zu Placebo ($4,7 \pm 6,1$; $p = 0,01$) [20]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Topiramat waren Parästhesien der Hände und Füße (Number needed to harm [NNH] = 2,4), Gewichtsabnahme (NNH = 11,1), Übelkeit (NNH = 23,1), Geschmacksstörungen (NNH = 15,3), Gedächtnisstörungen (NNH = 16,6) und Müdigkeit (NNH = 31,2). Bei untergewichtigen und/oder depressiven Patienten sowie bei Nephrolithiasis sollte Topiramat nicht angewendet werden. Die Parästhesien können häufig ausreichend effektiv mit Kalium aus der Nahrung (z. B. Dörrobst) oder ergänzende Kalium-Substitution behandelt werden. Eine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva ist bei den in der Migräneprophylaxe gebräuchlichen Dosierungen von bis zu 100 mg am Tag nicht zu erwarten.

Weitere Antikonvulsiva und Antidepressiva

Ein moderater Wirksamkeitsnachweis wurde für Valproinsäure, Gabapentin, Amitriptylin und Fluoxetin erbracht. Diese Studien hatten allerdings alle keine ausreichende Patientenzahl.

Bei Natriumvalproat 2-mal 500 mg zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerztage ($p < 0,001$) und des Schmerzlevels ($p \leq 0,03$) in der Behandlung der chronischen Migräne (17 Verum, 12 Placebo) [26]. Bartolini et al. fanden keinen signifikanten Unterschied von 750 mg Natriumvalproat zu 75 mg Topiramat in der Reduktion der Kopfschmerztage ($p < 0,00001$) [3].

Gabapentin wurde nur in einer kleinen randomisierten Studie zu chronischen täglichen Kopfschmerzen untersucht [16], die unter der Gabe von 2400 mg eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzfrequenz im Vergleich zu Placebo

zeigte ($p=0,006$). Allerdings sind die Studien zu Gabapentin bei der episodischen Migräne negativ ausgefallen. In der Gruppe der Antidepressiva wurden Amitriptylin und Fluoxetin für die Therapie der chronischen Migräne untersucht. 39 Patienten erhielten entweder 2-mal 20 mg Amitriptylin oder 2-mal 20 mg Amitriptylin in Kombination mit 2-mal 20 mg Fluoxetin. In beiden Gruppen reduzierte sich der Kopfschmerz-Index (Häufigkeit $\times$ Intensität) signifikant ($p=0,0005$ bzw. $p=0,0017$). Die Wirksamkeit bei chronischen täglichen Kopfschmerzen konnte für Fluoxetin in einer weiteren kleinen Studie (64 Patienten) bestätigt werden [12].

Andere medikamentöse Therapie

Tizanidin (24 mg Zieldosis) konnte bei chronischen täglichen Kopfschmerzen die Kopfschmerzfrequenz signifikant ($p=0,02$) reduzieren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit chronischer Migräne und mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp [11].

Die Behandlung der episodischen Migräne beziehungsweise die Akuttherapie sollte nicht mit der Therapie der chronischen Migräne verwechselt werden: Betablocker, Calciumkanalblocker und Triptane spielen bei der chronischen Migräne keine wesentliche Rolle.

Für Betablocker oder Calciumkanalblocker liegen keine Daten vor. Triptane sollten nur siebenmal im Monat eingenommen werden, um einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz zu verhindern, und sind somit ungeeignet.

Zwischenfazit

Der Wirksamkeitsnachweis für Onabotulinumtoxin A und Topiramat in der Therapie der chronischen Migräne ist überzeugend. Für Valproinsäure, Gabapentin, Amitriptylin und Fluoxetin liegen kleinere Studien vor.

Kombinationstherapie

In der Praxis stellt sich immer wieder die Frage, inwieweit es sinnvoll ist, verschiedene Prophylaktika zu kombinieren und ob sich hierdurch die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen erhöhen lässt. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde bei Patienten mit chronischer Migräne zunächst eine Therapie mit Topiramat begonnen, die bei fehlender Wirksamkeit in der Folge um retardiertes Propranolol (angestrebte Maximaldosis 240 mg/Tag) oder eine Placebo-Medikation erweitert wurde [14]. Topiramat musste dabei in einer Mindestdosis von 50 mg/Tag eingenommen und toleriert werden. Als fehlende Wirksamkeit wurde die Persistenz von zehn und mehr Kopfschmerztagen pro Monat erachtet. Als primärer Endpunkt der Studie diente die Anzahl von Kopfschmerztagen (schwere und mittelschwere Kopfschmerzintensität) pro 28 Tage. Dieser wurde nach sechs Monaten erhoben. Nach einer Interimsanalyse mit 171 eingeschlossenen Patienten wurde die Studie abgebrochen, weil keine Überlegenheit der Kombinationstherapie in Vergleich zur Monotherapie – auch bei Einschluss der geplanten Fallzahlen – zu erwarten war. Diese Studie ist insofern wichtig, da man als Behandler häufig denkt, dem

Patienten durch Erweiterung der Medikation etwas Gutes zu tun, möglicherweise aber lediglich die Anzahl der unerwünschten Wirkungen erhöht. Einschränkend ist zu sagen, dass diese Studie lediglich Patienten mit chronischer Migräne untersuchte. Inwieweit diese Ergebnisse auch für die episodische Migräne zutreffen, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der jetzigen Datenlage ist aber sicher angeraten, soweit wie möglich eine Monotherapie zur prophylaktischen Therapie der Migräne einzusetzen.

Neurostimulationsverfahren

Die Stimulation des N. occipitalis major (NOS) ist zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist eine kontrollierte klinische Studie mit 152 Patienten mit chronischer Migräne, die entweder NOS oder Sham-Stimulation (vorgetäuschte Behandlung) erhielten. Die Studie hatte ihren primären Endpunkt (über 50%ige Reduktion der durchschnittlichen Schmerzstärke auf einer visuellen Analogskala) allerdings nicht erreicht, so zeigten lediglich 17,1% der Patienten ein Ansprechen auf die Stimulation, während 13,5% auf die Sham-Stimulation ansprachen [15]. Erst nach Senkung des zu erzielenden Therapieeffekts auf 30% Schmerzreduktion wurde der Unterschied zwischen NOS und Sham-Stimulation signifikant. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung bei diesen Patienten wäre dies immer noch ein Therapieerfolg. Leider kam es bei 14% der aktiven Stimulationsgruppe und 4,7% der Sham-Gruppe zu Elektrodenwanderung, die einer Revisionsoperation bedurfte, sodass diese Methode technisch noch nicht gänzlich ausgereift erscheint [15]. Insgesamt sollte die Indikation zur NOS bei Patienten mit chronischer Migräne somit sehr zurückhaltend gestellt werden und kann noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Aktuell werden weitere interventionelle (Stimulation des Ganglion sphenopalatinum) und transkutane Stimulationen (Neurostimulation des N. vagus) untersucht, sodass uns möglicherweise hier für die Zukunft noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Sonstige nichtmedikamentöse Therapien

Im Moment werden Studien durchgeführt, die eine Gewichtsreduktion als therapeutische Maßnahme bei chronischer Migräne untersuchen. Es gibt Hinweise, dass die Kopfschmerzfrequenz und -intensität bei Adipositas erhöht ist und sich – zumindestens bei Kindern – unter Gewichtsabnahme reduzieren kann [19]. Außerdem laufen zwei Studien zum Einsatz von Ausdauersport. Hier konnte für die episodische Migräne eine zu Topiramat vergleichbare Wirksamkeit von Ausdauersport oder Entspannungstraining (Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) gezeigt werden [18]. Die Wirksamkeit von Akupunktur ist bislang nicht belegt. Es gibt aber Hinweise, dass sie in der Behandlung von chronischen täglichen Kopfschmerzen wirksam ist [9]. In einer offenen randomisierten Studie zeigte sich eine Reduktion von 20,2 zu 9,8 Kopfschmerztagen in der Akupunktur-Gruppe vs. 19,8 zu 12,0 Tagen in der Topiramat-Gruppe [23].

Fazit

Chronische Migräne ist ein häufiges und unterschätztes Gesundheitsproblem, das aber im Allgemeinen gut behandelbar ist. Es müssen Patienten mit und ohne Arzneimittelübergebrauch differenziert und psychiatrische Begleiterkrankungen identifiziert werden. Verhaltensmodifizierende Maßnahmen wie Entspannungsverfahren und Ausdauersport können neben der rechtzeitig eingeleiteten und ausreichend dosierten medikamentösen Therapie mit Topiramat oder Botulinumtoxin A sehr hilfreich für die Patienten sein. Auch neue Verfahren der Neuromodulation sind vielversprechend und könnten das therapeutische Arsenal in der Zukunft eventuell deutlich bereichern.

Interessenkonflikterklärung

MO erhielt Honorare von Genzyme, Sanofi, Biogen Idec, Novartis, Merck Serono, Teva, Bayer, Heel, Allergan und Convergence. Forschungsförderung erhielt er vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der American Academy of Neurology (AAN), der European Headache Federation (EHF), Allergan, Heel und Convergence.

SN und JB geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

H-CD erhielt Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Colucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Media, Menarini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper an Brümmer, Sanofi, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzforchung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzszentrum Essen erfolgte durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Europäische Union (EU). H-CD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

D. Holle erhielt finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von Allergan sowie ein wissenschaftliches Stipendium von der Fa. Grünenthal.

Treatment of chronic migraine

The prevalence of chronic migraine in Germany is little over one percent in the general population. The associated burden of the disease and the utilization of medical care is enormous. Often patients are treated incorrectly or too late, which allows and favours the development of chronic disease. Especially, medication overuse and high body weight are important risk factors for chronicity. However, the therapeutic options are expanding. Several large clinical controlled trials have shown a good efficacy of botulinum toxin A and topiramate for the treatment of chronic migraine. Invasive methods of neurostimulation as the stimulation of the greater occipital nerve or the sphenopalatine ganglion may further broaden the therapeutic spectrum in the near future.

Key words: Chronic migraine, medication overuse, botulinumneurotoxin A, topiramate, neurostimulation

Literatur

1. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793–803.
2. Aurora SK. Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity? *Cephalalgia* 2009;29:597–605.
3. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:277–9.

4. De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. *Cephalalgia* 2009;29:1277–84.
5. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814–23.
6. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804–14.
7. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.
8. Manack A, Buse DC, Serrano D, et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011;76:711–8.
9. Plank S, Goodard J. The effectiveness of acupuncture for chronic daily headache: an outcomes study. *Mil Med* 2009;174:1276–81.
10. Radtke A, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia* 2012;32:1023–30.
11. Saper JR, Lake AE, 3rd, Cantrell DT, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002;42:470–82.
12. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, 3rd, et al. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;34:497–502.
13. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009;49:1153–62.
14. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976–84.
15. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012;32:1165–79.
16. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache G. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753–9.
17. Steiner T, Stovner L, Birbeck G. Migraine: The seventh disabler. *Cephalalgia* 2013;33:289–90.
18. Varkey E, Cider A, Carlsson J, et al. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 2011;31:1428–38.
19. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol* 2013;20:394–7.
20. Vinkelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010;24:21–33.
21. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1,160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
22. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658–60.
23. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011;31:1510–21.
24. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13:215–23.
25. Yoon MS, Manack A, Schramm S, et al. Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: Results of the German Headache Consortium study. *Pain* 2013;154:484–92.
26. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37–41.
27. Zagami AS, Lambert GA. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat. *Exp Brain Res* 1990;81:552–66.

Multiples Myelom

Standortbestimmung und Ausblick



Stefan Knop, Würzburg

Das multiple Myelom (MM) ist eine nach wie vor unheilbare maligne Plasmazellerkrankung. Therapiebedürftig ist sie, sobald assoziierte Symptome im Sinne von „Endorganschäden“ auftreten. Zahlreiche „neue Substanzen“ (Proteasomhemmer, immunmodulierende Substanzen) wurden im vergangenen Jahrzehnt eingeführt, was eine deutliche Prognoseverbesserung zur Folge hatte. Um eine möglichst hohe Ansprechrates zu erreichen (mit dem Ziel einer möglichst lang dauernden Krankheitskontrolle), werden Polychemotherapie, alternierende Gaben und das Prinzip der „kontinuierlichen Therapie“ eingesetzt. Unter allen Patienten mit Krankheitsrezidiv sind diejenigen mit extramedullärer Erkrankung (EMD) aktuell am schlechtesten behandelbar. Es bleibt abzuwarten, ob und wann genomische Analysen durch Nächstgenerations-Sequenzierung dazu führen, dass das Auf und Ab der unterschiedlichen Tumor-Subklone verstanden wird. Möglicherweise führen solche Technologien schließlich dazu, dass künftig auch für das Myelom echte „zielgerichtete Therapien“ entwickelt werden können. Bislang fehlen solche praktisch noch völlig.

Arzneimitteltherapie 2014;32:159–66.

Einleitung und Definitionen

Das multiple Myelom (MM) ist eine Tumorerkrankung, die ihren Ursprung in den am weitesten ausgereiften B-Lymphozyten, den Plasmazellen hat [1]. Es wird in der WHO-Klassifikation der Lymphome als B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom geführt, wobei das klinische Bild und die Therapie sich substantiell von den klassischen, nodalen Lymphomen unterscheiden. Das Myelom ist eine Systemerkrankung und bedarf solchermaßen einer systemischen Therapie; die Tumorzellen finden sich vorwiegend im Knochenmark.

Trotz entscheidender Fortschritte ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar. Die Inzidenz liegt bei sechs Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr in der westlichen Welt [2].

Bei den meisten Patienten sezernieren die malignen Plasmazellen nicht funktionstüchtige Immunglobulinmoleküle. Zusätzlich zu intakten Immunglobulinen (Ig) können freie Ig-Leichtketten im Überschuss, aber auch ausschließlich Ig-Leichtketten sezerniert werden (Abb. 1a). Leichtketten werden rasch über die Nieren in den Urin abgegeben, wodurch schwere Nierenschäden entstehen können [3]. Das Myelom entwickelt sich in allen Fällen aus einer prämaligen Vorläufererkrankung, der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Bei MGUS finden sich beim Patienten klonale Plasmazellen in niedriger Konzentration im Knochenmark (Tab. 1), ohne dass durch sie bereits Endorganschäden induziert wurden.

Man kennt verschiedene Faktoren für das Progressionsrisiko, mit dem eine MGUS oder ein „schwelendes Myelom“ in ein behandlungsbedürftiges MM übergeht. Hierzu gehören die Konzentration des M-Gradienten, die Plasmazellzahl im Knochenmark oder der Isotyp (IgG versus IgA oder IgM;

Abb. 1b) sowie Konzentration und Verhältnis der freien Immunglobulin-Leichtketten im Serum des Betroffenen. Das mediane Erkrankungsalter für das multiple Myelom liegt bei knapp 70 Jahren [4]. Erfreulicherweise hat sich die Prognose in den letzten Jahren verbessert: das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) liegt aktuell bereits bei sechs Jahren [4].

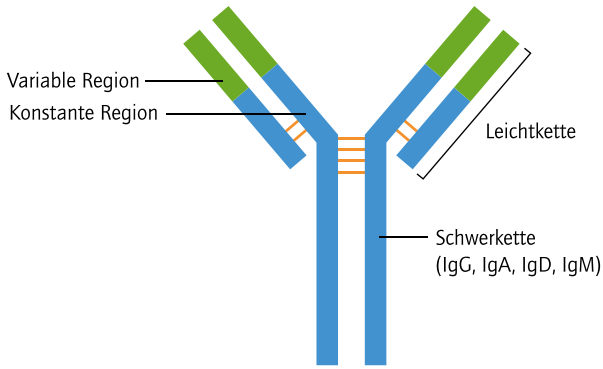
Pathobiologie

Die Myelom-Tumorzellen entsprechen den physiologisch vorkommenden, langlebigen Postkeimzentrums-Plasmazellen nach maligner Transformation. Sie sind auf das Mikromilieu des Knochenmarks angewiesen und zeigen ausgeprägte, somatische Hypermutationen in den Immunglobulin-Schwerkettengen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den malignen MM-Plasmazellen und ihrer physiologischen Entsprechung liegt in der Proliferationskapazität der Ersteren [5]. Das Zusammenspiel zwischen maligner Plasmazelle und den sie umgebenden Knochenmark-Stromazellen ist ein wichtiger Aspekt aktueller Forschung. Das Mikromilieu besteht aus Knochenmarkstromazellen (Bone marrow stromal cells, BMSC), Osteoklasten, Osteoblasten, Zellen der Hämatopoese, Endothelzellen und Zellen des Immunsystems. Im Besonderen wurden kürzlich Suppressorzellen myeloischer Herkunft als wichtig für die Tumorkon-

Modifizierter Nachdruck aus Med Monatsschr Pharm 2014;37:84–92.

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Innere Medizin, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, E-Mail: Knop_S@medizin.uni-wuerzburg.de

a Immunglobulin



b Verteilung des Serum-M-Proteins beim multiplen Myelom

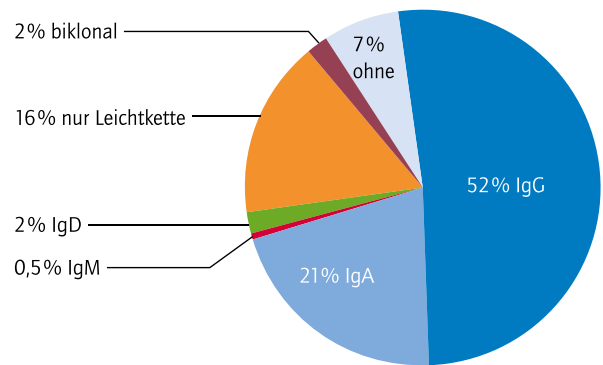


Abb. 1. Antikörperaufbau (a) und Verteilung des Serum-M-Proteins beim multiplen Myelom (b) [nach Kyle et al. Mayo Clin Proc 2003;78:21].

trolle erkannt [6]. Die Beeinflussung der Zell-Zell-Adhäsion (MM-Zellen und Zellen des Mikromilieus) durch Blockade von Adhäsionsmolekülen (z.B. VLA-4) könnte sich auf die Chemoresistenz von zuvor adhärierenden MM-Zellen auswirken [7]. Erhöhte VEGF-Spiegel führen zur Induktion der Neoangiogenese und Erhöhung der Mikrogefäßdichte.

Klonale Evolution

Laborexperimentelle Arbeiten mit umfassenden genomischen Analysen haben neue Einblicke in die klonale Zusammensetzung des MM vom Erkrankungsbeginn bis zur Terminalphase (Plasmazellleukämie, PCL) ermöglicht [8, 9]. Man weiß inzwischen, dass Tumoren – so auch das MM –

sich nicht von nur einer Tumorstammzelle herleiten, sondern dass sie sich aus Tumorzellen von bemerkenswerter genetischer Heterogenität zusammensetzen [10]. Die Beobachtung eines „Auf und Ab“ unterschiedlicher Klone innerhalb eines Myelomfalls über die Zeit (clonal tiding) ist ein völlig neues Konzept. Klar ist, dass noch viele zusätzliche Fälle genomischer Analysen in einer Art Längsschnittansatz durchgeführt werden müssen, um ein mögliches Muster zu erkennen, welches sich aus Exposition gegenüber unterschiedlichen Therapieformen ergibt. Bei einem kürzlich analysierten Fall zeigte sich in der terminalen Erkrankungsphase eine zunehmende intraklonale Heterogenität im Sinne einer ausgeprägten genomischen Instabilität [11] (Abb. 2).

Tab. 1. Unterschiede der Plasmazellstörung

	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz	Asymptomatisches Myelom	Symptomatisches Myelom
M-Protein	Vorhanden	Signifikant erhöht	„Sehr“ hoch
Plasmazellen im Knochenmark	In geringer Zahl vorhanden	Erhöht	Massiv gesteigert
Endorganschädigung	Keine	Keine	Vorhanden

Krankheitssymptome

Klinische Manifestationen eines behandlungsbedürftigen Myeloms sind unspezifisch und umfangreich. Dazu zählen Anämie, Infektanfälligkeit, Knochenschmerzen und -brüche oder Niereninsuffizienz. Bisweilen wird die Diagnose heute früher gestellt als vor Jahren, beispielsweise auf dem Boden einer unklaren BSG-Beschleunigung (Blutkörper-senkungsgeschwindigkeit) oder einer normochrom-normozytären Anämie [12].

Diagnostische Aufarbeitung

Für den Fall einer Myelom-Verdachtsdiagnose ist eine umfassende Abklärung essenziell: Anamnese, sorgfältige Untersuchung und Labordiagnostik sind unbedingt nötig. Serum- und Urinproteinelektrophorese (SPEP/UPEP) sind wichtig, um ein M-Protein (früher häufig als Paraprotein tituliert) zu erfassen und zu quantifizieren. In der Immunfixation von Serum und Urin wird der Typ der klonalen Leicht- und (wenn vorhanden) Schwerkette festgestellt. Ein großes Blutbild und eine mikroskopische Differenzierung dienen der Anämiediagnostik und der Erkennung einer eventuell vorhandenen leukämischen Ausschwemmung von Plasmazellen. Serum-Beta₂-Mikroglobulin, Serumalbumin, und CRP (C-reaktives Protein) sind zur Vervollständigung des Stagings anzufordern. Die Serum-Lactatdehydrogenase (Serum-LDH), wenn erhöht, kann bei wiederholten Messungen als Tumormarker fungieren. Vor wenigen Jahren wurden

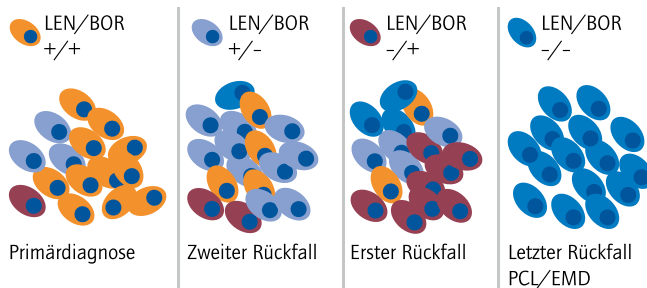


Abb. 2. Intraklonale Heterogenität [mod. nach 11]

Bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, ohne schon erfolgte Behandlung, sind verschiedene Subklone mit unterschiedlicher therapeutischer Empfindlichkeit vorhanden. Die Prädominanz der unterschiedlichen Subklone verändert sich mit der Therapieabfolge (clonal tiding). Bei Auftreten einer Plasmazellleukämie oder eines extramedullären Rezidivs stellt das bei vielen Patienten die letzte „klonale Flut“ dar.

LEN: Lenalidomid; BOR: Bortezomib; PCL: Plasmazellleukämie; EMD: extramedulläres Rezidiv

Abkürzungsverzeichnis

alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
BMSC	Bone marrow stromal cells
BSG	Blutkörperseukungsgeschwindigkeit
CT	Computertomographie
EMD	Extramedullary disease
FDA	Food and Drug Administration
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
FISH	Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung
Ig	Immunglobulin
IMWG	International myeloma working group
ISS	International staging system
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MM	Multiples Myelom
moAb	Monoklonaler Antikörper
OS	Medianes Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PCL	Plasmazellleukämie
PFS	Progressionsfreies Überleben
SBP	Solitary bone plasmacytoma
LDH	Lactatdehydrogenase
SPEP	Serumproteinelektrophorese
SPM	Second primary malignancies
TFI	Therapie-freies Intervall
UPEP	Urinproteinelektrophorese

latexverstärkte Immunoassays zur Quantifizierung (klonaler) Ig-Leichtketten etabliert. Dieser sensitive Test zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, Plasmazellerkrankungen mit nur geringer sekretorischer Komponente von meist nur Ig-Leichtketten zu erfassen. Er ergibt früher auffällige Ergebnisse als die „konventionellen Untersuchungen“ wie SPEP/UPEP und Immunfixation. Knochenmarkaspiration und -biopsie sind zur Quantifizierung des Plasmazell-Infiltrationsgrads erforderlich. Zur Erfassung eines ossären Befalls ist eine Skelettdiagnostik erforderlich. Zur Verfügung steht die konventionelle Röntgendiagnostik, aber auch die Mehrzeilen-Computertomographie(CT)-Untersuchung, die neben umschriebenen lytischen Veränderungen auch einen generellen Knochenmineralsalzverlust erfassen kann [13]. Speziellen Situationen (bzw. klinischen Studien) bleiben die Kernspintomographie oder die ¹⁸F-FDG-PET-CT-Diagnostik vorbehalten. Diese Techniken können helfen, um solitäre Knochen-Plasmozytome (Solitary bone plasmacytoma, SBP) zu entdecken oder bei Verdacht auf EMD zusätzliche Information zu erhalten [13, 14]. Die nötige Ausbreitungsdiagnostik ist in **Infokasten 1** zusammengefasst.

Diagnosekriterien, Stadieneinteilung, Prognose

Die Diagnose „multiples Myelom“ erfordert den Nachweis eines M-Proteins (Serum und/oder Urin) und einen Plasmazellanteil im Knochenmark von mindestens 10%. Bei einer geringeren Zahl von Plasmazellen sind die diagnostischen Kriterien dennoch erfüllt, wenn das M-Protein in einer Konzentration von mindestens 30 g/l gemessen wurde [15]. Bei

Infokasten 1: Diagnostische Abklärung

Körperliche Untersuchung

- Knochenschmerzen? Blässe? Petechiale Blutungen?
- Hautveränderungen? Neurologische Auffälligkeiten?
- Extramedulläre Plasmazelltumore?

Laboruntersuchungen

- Großes Blutbild
- Gerinnung
- Blutsenkung
- Elektrolyte
- Nierenretentionswerte
- Lactatdehydrogenase
- Serumproteinelektrophorese
- Serum- und Urin-Immunfixation
- Serumimmunglobuline
- Freie Serumleichtketten
- 24-Stunden-Sammelurin mit Gesamtproteinbestimmung, Proteindifferenzierung und Bence-Jones-Proteinbestimmung
- Serumalbumin
- Beta₂-Mikroglobulin
- C-reaktives Protein

Bildgebung

- Ganzkörper-CT (low dose), Knochenmodus (empfohlen)
- Konventionelles Röntgen „Pariser Schema“ (alternativ)
- Extramedulläre Erkrankung (EMD): Kernspintomographie oder ¹⁸F-FDG-PET-CT

Knochenmarkuntersuchung

- Knochenmarkaspiration (Zytomorphologie, Durchflusszytometrie, FISH-Zytogenetik)
- Beckenkammstanze

Patienten mit einer sehr geringen M-Protein-Konzentration werden mindestens 30% Plasmazellen im Knochenmark gefordert, als Alternative die biopsische Sicherung eines (Weichteil-)Plasmazelltumors. Bei Vorhandensein eines solchen *ohne* klonale Knochenmark-Plasmazellen spricht man von einem solitären Plasmozytom, das mittels lokaler Radiotherapie behandelt wird.

Heute erfolgt die Stadieneinteilung mittels des ISS (International staging system), das nur noch die beiden Serummarker Albumin und Beta₂-Mikroglobulin enthält (Tab. 2). Da sich das Vorhandensein wiederkehrender zytogenetischer Veränderungen in den klonalen Plasmazellen bei Myelompatienten als wichtiger Prognosefaktor etabliert hat, wird die Durchführung einer solchen Analyse mittlerweile in allen Altersgruppen empfohlen. Die Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) nutzt eine vorher festgelegte Auswahl molekularzytogenetischer Marker. Kürzlich berichtete die französische Studiengruppe IFM über ihre Ergebnisse molekularer Diagnostik bei Patienten im Alter von mindestens 66 Jahren [16]. Zahlreiche zytogenetische Anomalien sind

Tab. 2. Internationales Staging des multiplen Myeloms

	ISS-Kriterien
Stadium I	Beta ₂ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serumalbumin > 3,5 g/dl
Stadium II	Weder Stadium I noch III
Stadium III	Beta ₂ -Mikroglobulin > 5,5 mg/l

ISS: International staging system

mit einer besonders ungünstigen Prognose assoziiert: die Deletion 17p13 (Tumor-Suppressorgen p53) und die Translokation t(4;14)(p16;q32) [17–19]. Weitere Veränderungen wie die t(14;16)(q32;q23) und die Deletion 13q14 sind vermutlich von geringerer prognostischer Bedeutung [20–22]. Kürzlich konnte von verschiedenen Gruppen gezeigt werden, dass Genexpressionsprofile und Veränderungen in der Kopienzahl verschiedener Gene ebenfalls prognostische Wertigkeit besitzen; sie können allerdings noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden [23, 24].

Überwachung des Ansprechens

Die korrekte Bestimmung des Ansprechens auf die Therapie ist von essenzieller Bedeutung. Im letzten Jahrzehnt wurden die „IMWG-Kriterien“ durch die gleichnamige, internationale Myelom-Arbeitsgruppe eingeführt. Im Wesentlichen besagen die Kriterien, dass das M-Protein im Serum und/oder Urin die Erkrankungsaktivität widerspiegelt und eine deutliche Reduktion erreicht werden muss, um von einem Ansprechen auf die Behandlung ausgehen zu können. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhandene Osteolysen müssen keine „Verbesserung“ zeigen, um eine Remission zu definieren, allerdings ist ihre zahlen- oder größenmäßige Zunahme stets mit einer Krankheitsprogression gleichzusetzen. Eine Komplettremission erfordert unauffällige (negative) Serum- und Immunfixation sowie eine Reduktion des Knochenmark-Plasmazellgehalts auf unter 5 % [15].

Behandlungsindikation und Wahl der Therapie

Während bei SBP (die Diagnose erfordert den Ausschluss klonaler Knochenmark-Plasmazellen bei einer sehr geringen Konzentration des Serum-M-Proteins) durch lokale Bestrahlung ein 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben bei gut 50 % der Patienten zu erzielen ist [25], wird bei systemischem Befall durch ein Myelom immer die Systemtherapie erforderlich. Die Therapie beginnt bei Auftreten von „related organ and tissue impairment“ (etwa: Beteiligung von assoziierten Geweben), welche durch die klonalen Plasmazellen hervorgerufen wird. Dieses Phänomen wird mit dem englischen Akronym „CRAB“-Kriterien für die Beschreibung von Endorganschäden belegt: Hyperkalzämie, Nierenversagen, Anämie, Osteodestruktion (Hypercalcaemia,

renal insufficiency, anaemia, bone disease). Außer diesen „klassischen“ CRAB-Zeichen zählen etwa noch Infektneigung, Hyperviskosität und Leichtkettenablagerungen (z. B. als Amyloidose) zu den Therapieindikationen.

Erstlinientherapie bei jüngeren, „medizinisch gesunden“ Patienten

Die Hochdosis-Chemotherapie mit myeloablativen Dosen des N-Lost-Derivats Melphalan (Alkeran®), gefolgt von der Rückgabe autologer, peripherer Stammzellen ist der konventionellen Chemotherapie bei Patienten im Alter bis zu 65 Jahren überlegen. Dies konnte in mehreren prospektiven Studien gezeigt werden [26, 27]. Die Hochdosistherapie verbesserte alle Messpunkte der Therapieergebnisse, insbesondere auch das Gesamtüberleben. Patienten, die für diese intensive Behandlungsoption infrage kommen, sollten Melphalan 200 mg/m² erhalten, da sich dieses Behandlungsregime als den anderen getesteten überlegen erwies. Ältere Patienten bis etwa 75 Jahre oder solche mit Organinsuffizienzen können durchaus reduzierte Dosierungen von Melphalan erhalten (100–140 mg/m²) [28, 29]. Vor Einführung der „neuen Substanzen“ wurde gezeigt, dass die „Tandem-Transplantation“ im Sinne zweier Zyklen Hochdosis-Therapie, je gefolgt von der Infusion patienteneigener Blutstammzellen, der einmaligen Transplantation nochmals überlegen war [30]. Unlängst zeigte eine Subgruppenanalyse einer randomisierten Studie, dass möglicherweise auch nach initialer Behandlung mit dem Proteasomhemmer Bortezomib (Velcade®) die zweite Transplantation, im Vergleich zu nur einer, die Prognose verbessern kann [31]. Sowohl die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als auch die Verlängerung des OS waren statistisch signifikant. Die Überlegenheit der Hochdosis- im Vergleich mit einer „konventionellen“ (besser: nicht-myeloablativen) Chemotherapie scheint auch nach Einführung der neuen Substanzen fortzubestehen. Präsentiert wurden vorläufige Studienergebnisse eines italienischen Protokolls zum Vergleich des „Standards“ Tandem-Hochdosis-Melphalan 200 mg/m² versus Melphalan/Prednison und Lenalidomid (Revlimid®) (MPR, siehe unten) [32]. Nach einer Nachbeobachtung von gut vier Jahren bleiben signifikant mehr Patienten in der Hochdosis-Gruppe krankheits- und progressionsfrei im Vergleich zu den Patienten, welche im experimentellen Arm sechs Zyklen MPR erhalten hatten. Offensichtlich kann durch kontinuierliche Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen und Dexamethason

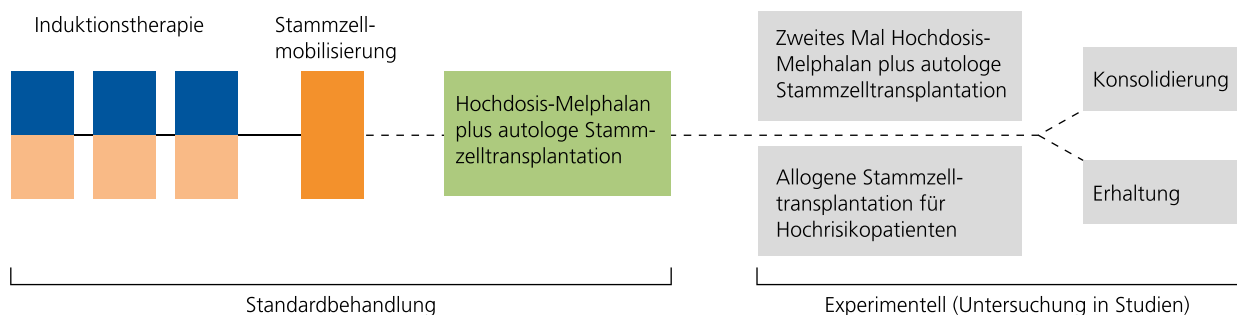


Abb. 3. Therapieansatz bei jüngeren, „medizinisch gesunden“ Patienten mit Myelom-Primärdiagnose.

Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung und ein Zyklus Melphalan-Hochdosistherapie sind als allgemeiner Standard akzeptiert. Die weiteren Elemente (Tandemtransplantation, Konsolidierung/Erhaltung) sind hinsichtlich der Datenlage noch nicht abschließend beurteilbar.

der Zeitpunkt der autologen Transplantation bis zur ersten Krankheitsprogression aufgeschoben werden, ohne dass dies für den Patienten einen Nachteil bedeutet [31]. Der Standard bleibt einstweilen die „frühe“ autologe Transplantation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose; prospektive Studien zum optimalen Zeitpunkt laufen gerade.

Der Einsatz einer zyto reduktiven Therapie („Induktion“) vor Stammzellsammlung und anschließender -rückgabe erfolgt meistens, um die Raten tiefer Remissionen nach der Hochdosis-Therapie zu vergrößern. Die Gabe einer der „neuen Substanzen“ in Kombination mit Glucocorticoiden konnte jeweils bessere Ergebnisse erzielen als der Einsatz der früheren Standardbehandlung mit Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason (VAD) [33–36].

Dreifachkombinationen, die eine (oder zwei) neue Substanzen zusammen mit Dexamethason und teilweise einem Chemotherapeutikum enthalten, sind noch wirksamer als Zweifachkombinationen. Typisch sind Kombinationen von Bortezomib plus Dexamethason mit Cyclophosphamid (VCD) [37], Doxorubicin (PAD) [31], Thalidomid (VTD) [38, 39] oder Lenalidomid (VRD) [40]. Demgegenüber bringt die Hinzunahme einer vierten Substanz offensichtlich keinen weiteren Vorteil [40]. Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass die Gabe von Zwei- bzw. Dreifachkombinationen als Standard angesehen werden [41, 42].

Ein Überblick findet sich in **Abbildung 3**.

Erstlinientherapie bei älteren Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation infrage kommen

Mehr als dreißig Jahre lang waren Melphalan und Prednison (MP) die Standardtherapie für ältere (etwa über 70 Jahre) oder jüngere Myelom-Patienten mit signifikanter Komorbidität. Ein Meilenstein war daher die Einführung der Dreifachkombination Thalidomid, Melphalan und Prednison (MPT), mit der das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verlängert werden können. Zwei von sechs Studien, in denen MPT mit MP verglichen wurde, fanden diesen Unterschied im Gesamtüberleben [43]. Die Kombination aus MP und dem ersten Proteasomhemmer Bortezomib (MPV) zeigte eine beeindruckende Wirksamkeit und führte im Vergleich mit MP zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um dreizehn Monate [44]. Eine dreiarmlige Studie zum Vergleich von

- Melphalan und Prednison (feste Zyklusanzahl)
- Melphalan und Prednison plus Lenalidomid (MPR, feste Zyklusanzahl)
- Melphalan und Prednison plus Lenalidomid gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR-R)

wurde jüngst publiziert. Interessant war, dass das PFS für die Gesamtgruppe der eingeschlossenen, über 65-jährigen Patienten mit MPR nicht verbessert werden konnte. Eine signifikante PFS-Verlängerung mit MPR zeigte sich dagegen [45]

- unter den „jüngeren“ 65- bis 75-jährigen Patienten
- für alle Patienten im MPR-R-Arm

Im Gegensatz zu MPR ist die Kombination aus Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason sehr gut verträglich und wirksam [46] und wurde in einer großen, 2012 abgeschlossenen Vergleichsstudie gegen MPT getestet. Die Ergebnisse wurden auf dem 55. Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2013 präsentiert.

Post-Induktionstherapie: Konsolidierung versus Erhaltung

Nachdem man mit keinem der bislang besprochenen Behandlungskonzepte ein Plateau in den Überlebenskurven (sowohl bezogen auf ereignis-/progressionsfreies als auch Gesamtüberleben) erzielen konnte, wurde und wird versucht, durch Ausweitung der Behandlungszeiten nach autologer Transplantation bzw. neun Zyklen konventioneller Behandlung eine möglichst tiefe Remission zu erreichen.

Voraussetzung für derartig lange Behandlungszeiten war die Möglichkeit, wenig toxische Substanzen einsetzen zu können. Ansätze zum Einsatz von Glucocorticoiden [47] oder Interferon [48, 49] zeigten bei signifikanter Toxizität relativ wenig Wirksamkeit. Generell wird eine längere, weniger intensive Behandlung (bis Krankheitsprogression/Rezidiv) als „Erhaltung“ einer „Konsolidierung“ gegenübergestellt (oft auf Chemotherapie basierend, intensiver, definierte Zykuszahl).

Thalidomid

Die Substanz wurde aufgrund der problemlosen (oralen) Verfügbarkeit und des wesentlichen Fehlens von Hämatoxizität ausgiebig als Erhaltungstherapeutikum erforscht. Dabei kamen ganz unterschiedliche Applikationszeiten und Kombinationen bei unterschiedlich vorbehandelten Patienten zum Einsatz. Drei Metaanalysen zur Thalidomid-Erhaltung nach autologer Transplantation zeigen übereinstimmende Verbesserung hinsichtlich PFS und OS in Studien zum Vergleich „Thalidomid-Erhaltung“ versus „keine Erhaltung“ [50–52]. Die erhebliche neurologische Toxizität erlaubt in der Regel Applikationszeiträume von maximal 12 bis 15 Monaten. Interessanterweise zeigte sich bei der Auswertung einer britischen Studie (MRC IX) bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik eine schlechtere Prognose in der Thalidomid-Gruppe. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer Selektion resistenter Klone [53].

Lenalidomid

Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde sowohl nach autologer Transplantation als auch nach „konventioneller“ Induktionstherapie (MPR) evaluiert. Eine lang dauernde Lenalidomid-Gabe scheint aufgrund des sehr günstigen Nebenwirkungsprofils der Substanz eher durchführbar zu sein. Hauptnebenwirkungen bei dieser Art der Behandlung sind Hämatoxizität und Infekte. Nach medianen Nachbeobachtungszeiten von 45 bzw. 34 Monaten zeigten sowohl die amerikanische als auch die französische Studie eine Überlegenheit der Lenalidomid-Erhaltung [55]. Während die französische IFM-Studie zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung noch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte, berichteten die amerikanischen Autoren über einen Unterschied im 3-Jahres-Gesamtüberleben von 88% versus 80% zugunsten des Lenalidomid-Arms ($p=0,03$). In einer dritten Studie zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurden ältere Patienten nach MPR-Induktion zwischen Verum und Placebo randomisiert. Während im Erhaltungsarm das progressionsfreie Überleben von 14 auf 31 Monate verlängert wurde ($p<0,001$), war das Gesamtüberleben in allen drei Armen der Studie (MP, MPR, MPR-R) nach einer relativ

kurzen Nachbeobachtung von 30 Monaten identisch [45]. Interessant war die Beobachtung einer möglichen Häufung weiterer Tumordiagnosen nach Lenalidomid-Erhaltung (Second primary malignancies, SPM). Die SPM-Inzidenz lag für die Lenalidomid-Arme der drei Studien zwischen 7 % und 9,5 %, was einer Inzidenzsteigerung von 3 bis 5 % entsprach [45, 54, 55]. Bislang weiß man noch zu wenig über mögliche Risikofaktoren, auslösende Mechanismen und Muster der auftretenden „Zweitumoren“.

Bortezomib

Erhaltungs- und Konsolidierungskonzepte wurden ebenfalls mit Bortezomib verfolgt; so wurde beispielsweise gezeigt, dass Bortezomib-Gaben alle zwei Wochen für zwei Jahre nach autologer Transplantation möglich sind [31]. Die Rate an Nebenwirkungen scheint geringer als beim Einsatz von Thalidomid zu sein. Nach einer Nachbeobachtung in diesem Protokoll von 41 Monaten zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Progress (Gewinn an PFS von sieben Monaten). Insgesamt 20 Gaben einer dosisdichteren Applikation von „Bortezomib-Konsolidierung“ wurden in randomisierter Weise mit einer reinen Nachbeobachtung verglichen [56]. Nach 38 Monaten Nachbeobachtung waren die medianen PFS-Zeiten mit 27 zu 20 Monaten zugunsten der Bortezomib-Gabe nominell höher bei statistisch grenzwertiger Signifikanz ($p=0,05$). Es bestand kein Unterschied beim Gesamtüberleben. Eine noch intensivere Art der Konsolidierung (Dreifachkombination: Bortezomib plus Thalidomid/Dexamethason, TD) wurde von einer italienischen Gruppe mit TD verglichen [57]. Die Ansprechraten waren mit der Dreifachkombination verbessert, aber auch die Rate klinisch relevanter Polyneuropathie mit immerhin 8 % höher. Die signifikant längere PFS-Zeit unter VTD schlug sich (noch?) nicht in einer Verbesserung des Gesamtüberlebens nieder.

Zwischenfazit

Insgesamt scheinen die Konsolidierungsansätze ziemlich verlässlich das progressionsfreie Überleben zu verbessern, während eine eindeutige Verlängerung des Gesamtüberlebens – trotz bisweilen intensiver und nebenwirkungsreicher Ansätze – erst noch gezeigt werden muss. Für ältere Patienten wurde nun auch erstmals gezeigt, dass eine Zweifachkombination als Erhaltungstherapie nach einer ungewöhnlich intensiven Induktion das Gesamtüberleben (zum Preis hoher Neurotoxizität) verlängern kann [58, 59]. Eine Lenalidomid-Erhaltung zeigt übereinstimmend eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit, wobei eine Studie sogar eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben andeutet. Wichtig ist die Feststellung, dass bislang *keine* der erwähnten Substanzen eine Zulassung für die Erhaltungstherapie besitzt.

Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) verbindet die prinzipiellen Vorteile eines garantiert tumorzellfreien Transplantats und der Infusion immunkompetenter

Lymphozyten zur Kontrolle der Grunderkrankung. Damit besteht eine kurative Chance durch die Eradikation minimaler Tumorzellreste. Während die klassische, myeloablative Konditionierung aufgrund ihrer hohen Toxizität in der Indikation „multiples Myelom“ nicht mehr eingesetzt wird [60], konnte mit einer dosisreduzierten Konditionierung in einzelnen Patienten-Subgruppen ein erfreuliches Ergebnis beobachtet werden [61]. Klinische Studien zur Anwendung der alloSCT in der Erstlinientherapie waren widersprüchlich hinsichtlich einer positiven Beeinflussung von PFS und OS [62, 63]. Interessant ist die Tatsache, dass letztere Studie erst nach einer langen Nachbeobachtungszeit von acht Jahren eine Überlegenheit der allogenen Transplantation auch für das Gesamtüberleben zeigen konnte. Andere Studien blieben für die allogene SCT negativ, eine Tatsache, die wiederum mit nicht ausreichender Nachbeobachtungszeit assoziiert sein könnte [64, 65]. Einschränkungen dieser Arbeiten sind unter anderem, dass sie nicht dem sonst üblichen strengen Maßstab von Phase-III-Studien einer „echten“ Randomisierung entsprechen, sondern auf der biologischen Tatsache eines geeigneten, vorhandenen Spenders.

Krankheitsrückfall oder Progression – Welches ist der richtige Behandlungsansatz?

Die *klinische* Progression ist durch Zeichen und Symptome einer Endorganschädigung charakterisiert und bedarf einer sofortigen Behandlung. Demgegenüber kann die *biochemische* Progression, im Sinne eines isolierten Anstiegs des M-Proteins in Serum und/oder Urin ohne Zeichen eines Endorganschadens zunächst beobachtet werden, um die Dynamik zu erfassen. Wenn sich die Konzentration des M-Proteins rasch verdoppelt – als Richtschnur innerhalb von zwei Monaten oder weniger –, soll eine baldige Therapie beginnen [66]. Zur Wahl der Rezidivtherapie ist es sinnvoll, das vorangegangene behandlungsfreie Intervall (TFI) zu berücksichtigen, da die erneute Therapie mit einer früher bereits einmal wirksamen Substanz (oder Kombination) sinnvoll sein kann, wenn zwischen ihrem Ende und dem Fortschreiten der Krankheit ein ausreichendes Intervall gelegen hat. Das TFI wird unterschiedlich definiert. Es liegt nach Ansicht von Autoren aus den USA bei mindestens sechs Monaten [67], während es nach Ansicht eines europäischen Expertengremiums mindestens ein Jahr betragen haben soll, damit eine Wiederbehandlung Aussicht auf Erfolg hat [66, 68]. Mehrere Arbeiten zeigen, dass die Reexposition gegenüber Bortezomib gut verträglich ist und erneut zu einer klinisch bedeutsamen Krankheitskontrolle führen kann. Eine Wiederbehandlung mit den immunmodulatorischen Substanzen kann auch erneut wirksam sein, sogar im Rezidiv nach Lenalidomid-Erhaltungstherapie [68, 69]. Im Oktober 2013 wurde *Pomalidomid* auch in Deutschland zugelassen. Diese immunmodulatorische Substanz wurde explizit für die problematische Situation nach Lenalidomid- und Bortezomib-Versagen entwickelt. Sie besitzt moderate Wirksamkeit als Monosubstanz und wurde in den Zulassungsstudien stets mit 40 mg Dexamethason, einmal pro Woche gegeben, kombiniert. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind hier Hämatotoxizität und Infektionen. Auch

wenn Pomalidomid/Dexamethason dem Vergleichsarm (Dexamethason in Standarddosis) hinsichtlich krankheitsfreiem und Gesamtüberleben überlegen war, ist die progressionsfreie Zeit mit weniger als fünf Monaten nominell recht kurz [70, 71].

Carfilzomib, ein (irreversibler) Proteasomhemmer der nächsten Generation, wurde von der Food and Drug Administration (FDA) 2012 zugelassen. Das Präparat besitzt auch bei intensiv vorbehandelten Patienten noch eine signifikante Wirksamkeit, wobei insbesondere die Neurotoxizität geringer ausfällt als bei Bortezomib [72]. Das Nebenwirkungsspektrum zeigt das Auftreten von Dauermüdigkeit, Anämie, Übelkeit und Erbrechen. Nicht ganz klar ist Ausmaß und Zusammenhang kürzlich beschriebener Berichte zu kardiopulmonalen Ereignissen.

Ausblick

Eine große Vielfalt unterschiedlicher Medikamentengruppen mit meist mehreren Mitgliedern befindet sich in der präklinischen, aber erfreulicherweise auch in den unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung. Zahlreiche monoklonale Antikörper (moAb) mit unterschiedlichen Spezifitäten sind zuletzt aufmerksam beobachtet worden. Dazu gehört der monoklonale Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (kürzlich mit dem Siegel „breakthrough therapy designation“ der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA versehen) oder auch der monoklonale Anti-CS1-Antikörper Elotuzumab, der seine Wirksamkeit in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bewiesen hat. Weitere Proteasomhemmer (Ixazomib/MLN9708, Oprozomib), Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Panobinostat, Vorinostat) oder der KSP-Inhibitor ARRY520 zielen auf weitere Zielstrukturen der malignen Plasmazelle. Einige der Substanzen (Elotuzumab, Panobinostat, Vorinostat) werden seit kurzem in großen, randomisierten Phase-III-Studien untersucht. Leider sind aber auch andere, beispielsweise in Risikosituationen anfänglich erfolgversprechende Substanzen (Nutline bei del 17p) mittlerweile aus dem Rennen.

The multiple myeloma - current view and perspectives

The multiple myeloma (MM) is still an incurable malignant plasma cell disease. Therapy is necessary, once symptoms of end organ damage occur. Numerous "new substances" (proteasome inhibitors, immunomodulatory substances) were introduced in the past decade, resulting in improved treatment results. Polychemotherapy, alternating drug applications and the principle of „continuous therapy“ are used to achieve a high response rate (with the aim of a long-lasting disease control). Among all patients those with extramedullary disease (EMD) are currently the most difficult treatable patients. It remains to be seen whether and when genomic analyses by next generation sequencing will yield to an understanding of the ups and downs of various tumor subclones. Maybe such technologies result in the development of real targeted therapies for myeloma in the future. To date, such therapies are not available.

Literatur

1. Kuehl WM, Bergsagel PL. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology: Education Program, 2005:346–52.
2. Landgren O, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood 2006;107:904–6.

3. Hutchison CA, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nature reviews. Nephrology 2012;8:43–51.
4. SEER Stat Fact Sheets: Multiple Myeloma. Surveillance Epidemiology and End Results; National Cancer Institutes. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (Zugriff am 11. Juli 2013).
5. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012;122:3456–63.
6. Gorgun GT, et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. Blood 2013;121:2975–87.
7. Podar K, et al. The selective adhesion molecule inhibitor Natalizumab decreases multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment: therapeutic implications. Br J Haematol 2011;155:438–48.
8. Chapman MA, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature 2011;471:467–72.
9. Egan JB, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. Blood 2012;120:1060–6.
10. Walker BA, et al. Intracolon heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. Leukemia 2013: published online 2 July 2013, doi: 10.1038/leu.2013.199.
11. Keats JJ, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood 2012;120:1067–76.
12. Riccardi A, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur J Cancer 1991;27:1401–5.
13. Dimopoulos M, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. Leukemia 2009;23:1545–56.
14. Terpos E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol 2013;31:2347–57.
15. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3–9.
16. Avet-Loiseau H, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. J Clin Oncol 2013;31:22806–9.
17. Xiong W, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. Blood 2008;112:4235–46.
18. Drach J, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. Blood 1998;92:802–9.
19. Avet-Loiseau H, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood 2007;109:3489–95.
20. Shaughnessy J, et al. Continuous absence of metaphase-defined cytogenetic abnormalities, especially of chromosome 13 and hypodiploidy, ensures long-term survival in multiple myeloma treated with total therapy I: interpretation in the context of global gene expression. Blood 2003;101:3849–56.
21. Gertz MA, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. Blood 2005;106:2837–40.
22. Gutierrez NC, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. Leukemia 2007;21:143–50.
23. Fonseca R, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009;23:2210–21.
24. Zhou Y, et al. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. Leukemia 2009;23:1941–56.
25. Reed V, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. Cancer 2011;117:4468–74.
26. Attal M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. N Engl J Med 1996;335:91–7.
27. Child JA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875–83.
28. Palumbo A, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood 2010;115:1873–9.
29. Straka C, et al. The effects of induction chemotherapy and high-dose melphalan with tandem autologous transplantation in multiple myelo-

- ma: the prospective randomized DSMM 2 study. *Blood* 2007;110: Abstract 446.
30. Attal M, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
 31. Sonneveld P, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–55.
 32. Boccadoro M, et al. LMPR versus MEL200: Lenalidomide maintenance versus no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma. *Proc ASCO* 2013; Abstr. 8509.
 33. Rajkumar SV, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
 34. Harousseau JL, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005–01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621–9.
 35. Zonder JA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial. *Blood* 2010;116:5838–41.
 36. Stewart AK, et al. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009;114:5436–43.
 37. Kropff M, et al. DSMM XI study: dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann Hematol* 2009;88:1125–30.
 38. Cavo M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075–85.
 39. Garderet L, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005–04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475–82.
 40. Kumar S, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375–82.
 41. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:78–88.
 42. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–60.
 43. Fayers PM, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1,685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239–47.
 44. San Miguel JF, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:448–55.
 45. Palumbo A, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–69.
 46. Rajkumar SV, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
 47. Shustik C, et al. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br J Haematol* 2007;136:203–11.
 48. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4,012 patients. *Br J Haematol* 2001;113:1020–34.
 49. Rosinol L, et al. Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide vs. thalidomide vs. alfa2b-interferon: Final results of a phase III pethema/GEM randomized trial. *ASH* 2012: Abstract 334.
 50. Nooka AK, et al. Thalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma (MM) improves progression free survival (PFS) and overall survival (OS): A meta-analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:1855.
 51. Hahn-Ast C, et al. Improved progression-free and overall survival with thalidomide maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of five randomized trials. *Haematologica* 2011;96(Suppl 1).
 52. Ludwig H, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003–15.
 53. Morgan GJ, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7–15.
 54. Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–91.
 55. McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–81.
 56. Mellqvist UH, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013;121:4647–54.
 57. Cavo M, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9–19.
 58. Palumbo A, et al. Overall survival benefit for bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *ASH* 2012: Abstract 200.
 59. Palumbo A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101–9.
 60. Bensinger WI, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996;88:2787–93.
 61. Einsele H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003;121:411–8.
 62. Bruno B, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110–20.
 63. Gahrton G, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation versus autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013;121:5055–63.
 64. Garban F, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99–03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99–04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474–80.
 65. Krishnan A, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1195–203.
 66. Ludwig H, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 2012;17:592–606.
 67. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:57–65.
 68. Mohty B, et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and „retreatment“ approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 2012;26:73–85.
 69. Dimopoulos MA, et al. Analysis of second-line lenalidomide following initial relapse in the MM-015 trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:944.
 70. Dimopoulos MA, et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: Demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:LBA-6.
 71. Richardson PG, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013;121:1961–7.
 72. Vij R, et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol* 2012;158:739–48.

Multiples Myelom (MM)

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist richtig?

- A Das MM hat seinen Ursprung in Gedächtniszellen
- B Es wird als B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom klassifiziert
- C Das MM wird, im Gegensatz zur akuten myeloischen Leukämie, nicht mit Nierenschäden assoziiert
- D Die Inzidenz liegt bei etwa 100 Neuerkrankungen/Jahr/100 000 Einwohner

2. Welche Diagnostik bzw. welcher Parameter spielt bei der Diagnose des MM keine Rolle?

- A Immunfixation zur Bestimmung des Typs der klonalen Leicht- und Schwereketten.
- B Erniedrigte Konzentration an Gedächtniszellen im Blut
- C Erhöhte Konzentration an Plasmazellen im Knochenmark
- D Knochenmarkbiopsie

3. Welcher Marker wird nach dem ISS für die Stadieneinteilung des MM verwendet?

- A Serumalbumin
- B Serum-Lactatdehydrogenase
- C IgM-Schwerketten-Konzentration
- D C-reaktives Protein

4. Welche Aussage ist richtig? Eine Komplettremission erfordert

- A die Rückbildung von Endorganschäden
- B eine Reduktion des Knochenmark-Plasmazellgehalts auf 6 bis 12 %
- C unauffällige (negative) Serum- und Immunfixation
- D eine Verbesserung bereits vorhandener Osteolysen

5. Welches ist kein Symptom, das für einen Therapiebeginn beim MM spricht?

- A Infektneigung
- B Hypoviskosität des Bluts
- C Anämie
- D Osteodestruktion

6. Zur Standardtherapie beim MM gehört nicht

- A Hochdosis-Melphalan-Therapie
- B Autologe Stammzelltransplantation
- C Die allogene Stammzelltransplantation für alle Patienten in erster Komplettremission
- D Zytoreduktive Therapie vor Stammzellsammlung

7. Welche Aussage ist falsch? Eine typische Kombinationen in der Induktionstherapie ist Bortezomib plus Dexamethason mit

- A Cyclophosphamid
- B Carboplatin
- C Thalidomid
- C Doxorubicin

8. Welche Aussage über die Therapie von Patienten, die für eine autologe Transplantation nicht infrage kommen, ist falsch?

- A Die Gruppe erhielt früher Melphalan und Prednison als Standardtherapie
- B Die Einführung der Dreifachkombination aus Thalidomid, Melphalan und Prednison verlängerte das Gesamtüberleben im Vergleich zur früheren Standardtherapie
- C Die Kombination aus Melphalan und Prednison und Bortezomib verlängerte das Gesamtüberleben im Vergleich zur früheren Standardtherapie
- D Eine Kombination aus Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason ist nur sehr schlecht verträglich

9. Erhaltungstherapie. Welche Aussage ist richtig?

- A Thalidomid eignet sich wegen seiner Hämatotoxizität schlecht für die Erhaltungstherapie
- B Glucocorticoide zeigten in der Erhaltungstherapie eine relativ geringe Wirksamkeit
- C Eine lang dauernde Therapie mit Lenalidomid ist aufgrund des Nebenwirkungsspektrums kaum durchführbar
- D Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich in den bisher durchgeführten Studien nicht unter Erhaltungstherapien mit Bortezomib

10. Progression. Welche Aussage ist richtig?

- A Bei Verdopplung des M-Proteins innerhalb von zwei Monaten sollte sofort eine Therapie begonnen werden
- B Klinische Progression ist durch einen Anstieg des M-Proteins im Serum charakterisiert
- C Bei einem Rezidiv ist von einer Therapie mit einer bereits eingesetzten Substanz grundsätzlich abzuraten
- D Pomalidomid sollte nicht nach Bortezomib-Versagen eingesetzt werden.

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

Lösungen aus Heft 04/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Multiples Myelom (MM)

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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. Juni 2014 bis

15. Juli 2014)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Juli 2014** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Klinische Studie

Migräneprophylaxe

Neue Option Candesartan

In einer Placebo-kontrollierten, Cross-over-Studie war der Angiotensin-II-Rezeptorantagonist Candesartan in der Prophylaxe der Migräne vergleichbar wirksam wie Propranolol und besser wirksam als Placebo.

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

Bei Patienten mit häufigen Migräneattacken besteht die Indikation für eine medikamentöse und nichtmedikamentöse Migräneprophylaxe. Zugelassen dazu sind in Deutschland Betablocker wie Propranolol und Metoprolol, Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramate (alle als Generika erhältlich). Außerdem ist Amitriptylin wirksam. Ein großes Problem bei den meisten bisher zugelassenen Migräneprophylaktika ist das Nebenwirkungsspektrum, sodass diese Substanzen beispielsweise bei Patienten mit Übergewicht oder psychiatrischen Begleiterkrankungen nicht eingesetzt werden können. Die Arbeitsgruppe in Norwegen hatte bereits 2003 eine kleinere Studie mit Candesartan durchgeführt und eine Wirksamkeit bei Migräne gezeigt.

Studiendesign

Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Cross-over-Studie mit drei zwölfwöchigen Behandlungsperioden und einer jeweils vierwöchigen Auswaschphase zwischen den Behandlungsperioden. Eingeschlossen wurden Patienten mit Migräne mit und ohne Aura, die mindestens zwei Migräne-Attacken pro Monat hatten. Der primäre Endpunkt waren Tage mit mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen, die mindestens vier Stunden anhielten oder mit Migränearzneimitteln behandelt werden mussten. Nach einer vierwöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten entweder mit

- 16 mg Candesartan,
- 160 mg retardiertem Propranolol oder
- Placebo behandelt.

Die beiden aktiven Arzneimittel wurden zunächst in halber Dosis gegeben und dann aufdosiert.

Studienergebnisse

72 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Für die Intention-to-treat-Analyse standen die Ergebnisse von 61 Patienten zur Verfügung. Die Patienten waren überwiegend weiblich (83%) und hatten ein mittleres Alter von 37 Jahren. Die mittlere Attackenfrequenz pro Monat betrug 4,8.

Während der Studie brachen die Behandlung fünf Patienten ab, die mit Candesartan behandelt wurden, drei unter Propranolol-Therapie und zwei in der Placebo-Gruppe.

Die Zahl der Migränetage reduzierte sich von 4,82 pro vier Wochen in der Baseline auf 3,53 unter Placebo, 2,95 unter Candesartan und 2,91 unter Propranolol.

Die Therapien in beiden aktiven Behandlungsgruppen waren signifikant besser wirksam als Placebo. Zwischen den beiden aktiven Behandlungen bestand kein Unterschied. Die Überlegenheit von Candesartan und Propranolol zeigte sich für fast alle anderen Zielparameter, insbesondere auch für eine Reduktion der Einnahme von Triptanen zur Attackenbehandlung. Die Zahl der Responder, also Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduk-

tion der Migräne-Attacken, betrug 23% für Placebo, 43% für Candesartan und 40% für Propranolol. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) unter Propranolol waren diffuse Körperschmerzen, unsystematischer Schwindel, Schlafstörungen und Müdigkeit. Unter Candesartan waren die häufigsten UE Schwindel, allgemeine Schmerzen, Schlafstörungen und Müdigkeit.

Kommentar

Diese relativ kleine Studie legt nahe, dass Candesartan tatsächlich in der Migräneprophylaxe wirksam ist. Neu an dieser Studie ist der Vergleich mit einer zugelassenen Therapie, nämlich mit Propranolol. Interessant war die Beobachtung in dem Cross-over-Design, dass ein Teil der Patienten nur auf Propranolol und ein anderer Teil nur auf Candesartan ansprachen. Insgesamt war die Verträglichkeit beider Migräneprophylaktika gut. Beide Therapien waren etwas weniger wirksam als bei Studien in der Vergangenheit. Dies mag daran liegen, dass bei Cross-over-Studien der Placebo-Effekt ausgeprägter ist. Wichtig wäre, noch eine größere Studie durchzuführen, in der Candesartan, Propranolol und Placebo in einem Parallelgruppen-Design untersucht werden. Da in der Zwischenzeit der Patentschutz von Candesartan nicht mehr besteht, ist es relativ unwahrscheinlich, dass eine solche Studie mit ausreichender Patientenzahl noch durchgeführt wird.

Quelle

Stovner LJ, et al. Comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia 2013 Dec 11. [Epub ahead of print]. doi: 10.1177/0333102413515348.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung und Entwicklung

Osteoporosetherapie

Romosozumab erhöht Knochendichte

In einer Phase-II-Studie wurde der Effekt des monoklonalen Antikörpers Romosozumab auf die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen untersucht. Der Arzneistoff bietet möglicherweise ein neues Wirkprinzip bei Osteoporose.

Der Knochenstoffwechsel ist ein komplexes System aus anabolen und resorptiven Prozessen. Ist das Gleichgewicht gestört, kann die Knochendichte abnehmen. Eine verringerte Knochendichte gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose. Zu den Faktoren, die den Knochenstoffwechsel steuern, gehört Sklerostin: Das Glykoprotein wird in Osteozyten gebildet und hemmt die anabole Aktivität der Osteoblasten. Der monoklonale Antikörper Romosozumab richtet sich gegen Sklerostin und soll so die Knochenneubildung verstärken. Dieser Effekt wurde in einer Phase-II-Studie [1] untersucht.

Studiendesign

In der Studie wurden verschiedene Dosierungsschemata von Romosozumab als subkutane Injektion gegen Placebo, die orale Gabe von Alendronsäure (70 mg einmal wöchentlich, z.B. Fosamax®) oder die subkutane Injektion von Teriparatid (20 µg pro Tag; Forsteo®) verglichen (achtarmiges Parallelgruppendesign mit randomisierter Zuteilung). Zusätzlich erhielten die Probanden 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D pro Tag. Eine Verblindung erfolgte nur für die unterschiedlichen Dosierungen von Romosozumab. In die Studie wurden 419 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 55 bis 85 Jahre eingeschlossen, bei denen eine niedrige Knochendichte festgestellt worden war (T-Wert zwischen -2,0 und -3,5, gemessen an der Lendenwirbelsäule, Hüfte oder Oberschenkelhals). Ausschlusskriterien waren unter anderem ein vorausgegangener Wirbelbruch oder Ermüdungsbruch an Handgelenk, Oberarm, Hüfte oder Becken nach dem 50. Geburtstag, meta-

bolische Knochenerkrankungen, niedriger Vitamin-D-Status (<20 ng/ml), Störungen des knochenrelevanten Hormon- oder Mineralstoffwechsels sowie die Einnahme von Arzneimitteln mit Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel.

Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten, bezogen auf den Ausgangswert, ausgewertet. Sekundäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung der Knochendichte an anderen Stellen und an Markern von anabolen und katabolen Vorgängen des Knochenstoffwechsels.

Studienergebnisse

Nach 12 Monaten wurde für alle Dosierungen von Romosozumab eine höhere Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule festgestellt als in der Behandlungsgruppe (Tab. 1). Für die Dosierungen 140 mg einmal monatlich und 210 mg einmal monatlich fanden sich statistisch signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe, die mit Alendronsäure behandelt wurden (jeweils $p < 0,001$). Die höchste Dosierung von Romosozumab ließ die Knochendichte signifikant stärker steigen als die Gabe von Teriparatid ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo verbesserte Romosozumab in allen Dosierungen die Knochendichte an Hüfte und Oberschenkelhals, allerdings fand sich keine Veränderung im unteren Bereich des Radius. Veränderungen in den Markern des anabolen Knochenstoffwechsels waren für alle Dosierungen von Romosozumab vorübergehend, während sich bei der Gabe der höchsten Dosierung nach 12 Monaten ein niedri-

gerer Wert bei den katabolen Markern als zu Beginn der Behandlung zeigte.

Als häufigste unerwünschte Ereignisse traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Allerdings war die Anzahl der untersuchten Patienten insgesamt zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhalten zu können.

Diskussion

Ein begleitender Kommentar [2] zur Studie sieht in Romosozumab einen möglichen Durchbruch in der Osteoporosetherapie. Begründet wird diese Einschätzung damit, dass Romosozumab die Knochendichte erhöhen kann (osteosanaboler Effekt) und damit nicht nur antiresorptiv wirkt wie etwa die Bisphosphonate. Günstig sei auch die im Vergleich zu Teriparatid seltenere Applikationshäufigkeit, sodass die Patienten nur einmal monatlich statt täglich eine subkutane Injektion auf sich nehmen müssen. Allerdings stehen derzeit noch keine Daten zur Verfügung, ob Romosozumab tatsächlich auch das Risiko für Frakturen senkt – das dürfte für Patienten der wesentliche Effekt einer Osteoporosebehandlung sein. Die Senkung des Frak-

Tab. 1. Veränderungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten

Behandlungsgruppe (Anzahl der ausgewerteten Patienten)	Prozentuale Veränderung der Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert (95%-KI)
Placebo (n=47)	-0,1 (-1,2 bis 0,9)
Alendronsäure, 70 mg pro Woche (n=47)	4,1 (3,0-5,1)
Teriparatid (n=46)	7,1 (6,1-8,2)
Romosozumab 140 mg alle drei Monate (n=49)	5,4 (4,4-6,5)
Romosozumab 210 mg alle drei Monate (n=51)	5,5 (4,4-6,6)
Romosozumab 70 mg einmal im Monat (n=44)	5,4 (4,3-6,4)
Romosozumab 140 mg einmal im Monat (n=46)	9,1 (8,0-10,2)
Romosozumab 210 mg einmal im Monat (n=49)	11,3 (10,3-12,4)

KI: Konfidenzintervall

turrisikos wird aber in einer derzeit laufenden Phase-III-Studie untersucht. Diese Studie soll auch Aufschluss über die optimale Therapiedauer geben und die Frage beantworten, ob bei längerer Anwendung der osteoanabolen Substanz Nebenwirkungen auftreten, die durch das gesteigerte Wachstum von

Knochen entstehen können, etwa die Verschlechterung einer Spinalstenose oder Kompression und Lähmungen von Hirnnerven.

Literatur

1. McClung MR, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2014;370:412–20.

2. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis – a new approach. N Engl J Med 2014;370:476–7.

Dr. Iris Hinneburg,
Halle (Saale)

Therapiehinweise

Nahrungsergänzung

Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung weiter unklar

Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse gehen niedrige Vitamin-D-Spiegel in Beobachtungsstudien mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. Obwohl die Analyse von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien mit Vitamin D₃ eine kleine Reduktion der Mortalität zeigte, warnen Forscher vor voreiligen Schlussfolgerungen.

Seit vielen Jahren wird ein möglicher Nutzen von Vitamin D für eine Reihe von Indikationen diskutiert. Positive Einflüsse sind biologisch plausibel, da das fettlösliche Vitamin an vielen Vorgängen im Körper beteiligt ist. Klinische Studien haben in den letzten Jahren jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse gezeigt.

Studiendesign

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse [1] wurden 73 Kohortenstudien mit rund 850 000 Patienten (medianes Alter 63 Jahre [Interquartilbereich 59–71], Beobachtungszeit zwischen 0,3 und 29 Jahren) und 22 randomisierte kontrollierten Studien (RCT) mit etwa 30 000 Patien-

ten (mittleres Alter zwischen 56 und 85 Jahren, Studiendauer zwischen 0,38 und 6,8 Jahren, mittlere Interventionszeit in den RCT: 1,67 Jahre) eingeschlossen. Die Kohortenstudien untersuchten den Zusammenhang zwischen den Blutspiegeln von 25-OH-Vitamin-D und der Mortalität, während in den RCT der Effekt einer Vitamin-D-Substitution auf die Sterblichkeit getestet wurde.

In den Studien mit Vitamin D₃ erhielten die Patienten Dosen von 10 bis 6000 IE/Tag, bei Vitamin D₂ reichten die Dosen von 208 bis 4500 IE am Tag. Die Substitution erfolgte meist als orale Gabe in Tablettenform.

In der Metaanalyse wurden nur solche Studien berücksichtigt, in denen die Teilnehmer lediglich Vitamin D, aber keine anderen Supplemente, etwa Calcium-Präparate, einnahmen. Für die Analyse der Kohortenstudien verglichen die Autoren die Sterblichkeit der Teilnehmer anhand der Blutspiegel von 25-OH-Vitamin-D zu Beginn der Studie (unterstes Drittel versus oberstes Drittel). Bei den RCT extrahierten oder ermittelten die Forscher aus den eingeschlossenen Studien das relative Risiko für die Mortalität bei Einnah-

me des Supplements (stratifiziert für Vitamin D₃ und Vitamin D₂). Diese Daten wurden jeweils mithilfe eines Random-Effects-Modells kombiniert. Für Zusatzanalysen verwendeten die Autoren ein Fixed-Effects-Modell.

Studienergebnisse

In den gepoolten Daten der Kohortenstudien fanden die Autoren eine moderate, aber signifikante Assoziation zwischen 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln und der Gesamtmortalität: je höher die Blutspiegel lagen, desto stärker reduzierte sich die Sterblichkeit. Das galt auch für die kardiovaskuläre Mortalität und die Krebs-Sterblichkeit (Tab. 1). In den RCT fand sich in der Gesamtauswertung kein signifikanter Effekt auf die Gesamtsterblichkeit. Für eine Auswertung der krankheitsspezifischen Mortalität reichten die Daten nicht aus. Bei einer stratifizierten Auswertung nach der Art der zugeführten Supplemente errechneten die Autoren eine kleine, aber signifikante Senkung der Mortalität bei Verwendung von Vitamin D₃, während die Supplementie-

Tab. 1. Einfluss von niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln auf die Mortalität in Beobachtungsstudien

Endpunkt	Relatives Risiko (95%-KI)
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	1,35 (1,13–1,61)
Krebs-Sterblichkeit	1,14 (1,01–1,29)
Alle Todesursachen	1,35 (1,22–1,49)

Ergebnisse stammen von den primärpräventiven Kohorten; KI: Konfidenzintervall

Tab. 2. Einfluss einer Vitamin-D-Substitution auf die Mortalität in randomisierten kontrollierten Studien

Endpunkt	Relatives Risiko (95%-KI)
Alle Todesursachen ¹	0,98 (0,94–1,03)
Alle Todesursachen – Studien mit Vitamin D ₃ ²	0,89 (0,80–0,99)
Alle Todesursachen – Studien mit Vitamin D ₂ ²	1,04 (0,97–1,11)

¹ Bestimmt mittels Fixed-Effects Modell; ² Bestimmt mittels Random-Effects Modell; KI: Konfidenzintervall;

zung mit Vitamin D₂ die Sterblichkeit nicht signifikant beeinflusste (Tab. 2.).

Diskussion

Für den Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und einer erhöhten Mortalität wird eine Reihe von biologischen Mechanismen diskutiert. Allerdings weisen die Autoren auch darauf hin, dass ein niedriger Vitamin-D-Status lediglich ein Marker für einen suboptimalen Lebensstil, sozioökonomische Einflüsse oder ein Resultat anderer Erkrankungen sein könnte. Für einige dieser Störfaktoren wurde in den eingeschlossenen Studien eine Adjustierung vorgenommen, doch lässt sich ein Einfluss weiterer unbekannter Störfaktoren in Kohor-

tenstudien nicht vollständig ausschließen.

Die ermittelte Risikoreduktion um 11 % in den RCT mit Vitamin D₃ könnte für eine Substitution sprechen. Ein Kommentar warnt jedoch vor voreiligen Schlüssen: So attestierten die Autoren sechs der 14 eingeschlossenen RCT mit Vitamin D₃ ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der Methodik. Der größte Teil der Daten stammt aus Studien, bei denen als primäre Zielgröße der Einfluss einer Vitamin-D₃-Gabe auf Knochenbrüche untersucht wurde. Eine Reduktion der Mortalität könnte daher auch durch das verringerte Risiko für Frakturen und sekundäre Komplikationen entstehen. Diese Studien wurden auch vorwiegend an

älteren Patienten durchgeführt, so dass die Extrapolation auf Menschen im mittleren Lebensalter fraglich ist. Offen bleibt auch die Frage, welche Dosierung für eine Supplementierung mit Vitamin D₃ angemessen sein könnte und wie sicher eine Langzeitanwendung ist [2].

Literatur

1. Chowdhury R, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
2. Welsh P, Sattar N. Vitamin D and chronic disease prevention. *BMJ* 2014;348:g2280.

Dr. Iris Hinneburg,
Halle (Saale)

Antibiotika-Therapie

Makrolide und Pylorusstenosen bei Neugeborenen

In einer dänischen Kohortenstudie auf der Basis von Registerdaten stieg das Risiko für eine Pylorusstenose um den Faktor 30, wenn Neugeborene in den ersten beiden Lebenswochen mit einem Makrolid-Antibiotikum behandelt wurden.

Bei der hypertrophen Pylorusstenose verdicken sich die Ringmuskeln am Magenausgang, sodass die Nahrung nicht ausreichend schnell weitertransportiert wird. Schwallartiges Erbrechen nach den Mahlzeiten, das an Intensität zunimmt, kann bei Neugeborenen auf diese Erkrankung hindeuten, die sich in der Regel operativ gut behandeln lässt. Besonders häufig kommt die Pylorusstenose bei Jungen, Erstgeborenen und Flaschenfütterung vor. Vermutlich sind auch genetische Faktoren beteiligt. In Studien finden sich Hinweise, dass eine Behandlung von bakteriellen Infekten mit Makroliden bei Neugeborenen ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Pylorusstenose darstellt. Gleiches wurde bei einer Exposition in der Schwangerschaft oder über die Muttermilch beschrieben.

Studiendesign

Die vermuteten Zusammenhänge wurden kürzlich in einer bevölkerungsweiten Kohortenstudie untersucht, die auf

dänischen Registerdaten basiert. Eingeschlossen wurden alle lebend- und einzelgeborenen Kinder der Jahre 1996 bis 2011, die innerhalb von 120 Tagen nach der Geburt wegen einer hypertrophen Pylorusstenose operiert worden waren. Gleichzeitig wurden Makrolid-

Verordnungen bei den Müttern oder Kindern während der Schwangerschaft oder bis zu 120 Tage nach der Geburt erfasst. Die Daten wurden mithilfe eines log-linearen Poisson-Regressionsmodells analysiert. Dabei wurden die Inzidenzraten von Pylorusstenosen bei Kindern mit Makrolid-Exposition im Vergleich zu nichtexponierten Kindern berechnet. Die Autoren adjustierten die Ergebnisse für eine Reihe von möglichen Störfaktoren, etwa angeborene Fehlbildungen oder Gestationsalter bei der Geburt.

Studienergebnisse

In der Studie war das Risiko für die Entwicklung einer hypertrophen Pylorus-

Tab. 1. Assoziation zwischen dem Gebrauch von Makroliden und der Entwicklung einer hypertrophen Pylorusstenose

	Relative Inzidenzrate im Vergleich zu nichtexponierten Kindern (95%-KI)	Absolute Inzidenzdifferenz im Vergleich zu nichtexponierten Kindern pro Tausend (95%-KI)
Einnahme durch das Kind nach der Geburt		
Tag 0-13	29,8 (16,4-54,1)	24,4 (13,0-44,1)
Tag 14-120	3,24 (1,20-8,74)	0,65 (0,06-2,21)
Einnahme durch die Mutter nach der Entbindung		
Tag 0-13	3,49 (1,92-6,34)	2,15 (0,82-4,64)
Tag 14-120	0,70 (0,26-1,90)	-0,11 (-0,26-0,31)
Einnahme durch die Mutter in der Schwangerschaft		
1. bis 27. Schwangerschaftswoche	1,02 (0,65-1,59)	0,01 (-0,31-0,50)
Ab der 28. Schwangerschaftswoche	1,77 (0,95-3,31)	0,67 (-0,06-2,02)

KI: Konfidenzintervall

russtenose um den Faktor 30 erhöht, wenn ein Neugeborenes innerhalb der ersten 14 Lebenstage ein Makrolid verordnet bekam. Bei späterer Einnahme zwischen dem 4. und 120. Lebenstag lag das Risiko deutlich niedriger, war aber immer noch signifikant um den Faktor 3 erhöht. In der gleichen Größenordnung stieg das Risiko, wenn die Mutter innerhalb der ersten beiden Lebenswochen des Kindes mit Makroliden behandelt wurde. Keine signifikante Erhöhung fand sich bei späterer Einnahme. Wenn die Mutter in der späten Schwangerschaft (ab der 28. Schwangerschaftswoche) Makrolide einnahm, stieg das Risiko moderat, aber nicht signifikant (Tab. 1).

Diskussion

Auch wenn aufgrund des Studiendesigns kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden kann, könnte ein Einfluss von Makroliden auf den Py-

lorus biologisch plausibel sein: So ist für Erythromycin und Azithromycin bekannt, dass sie agonistisch auf die Motilin-Rezeptoren im Antrum des Magens und damit prokinetisch wirken. Gleichzeitig könnten sich aber auch Spasmen des Pylorus entwickeln und die Muskelzellen durch die vermehrte Kontraktion hypertrophieren. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass es möglicherweise ein Zeitfenster mit erhöhter Vulnerabilität für eine Pylorusstenose unmittelbar nach der Geburt gibt.

Die Aussagekraft der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass keine Informationen über die der Antibiotika-Verschreibung zugrundeliegende Indikation vorlagen. So kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass möglicherweise die Infektion selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Pylorusstenose darstellt – zusätzliche Analysen lassen das aber zumindest für die Exposition während der

Schwangerschaft unwahrscheinlich erscheinen.

Fazit

Absolut betrachtet ist das ermittelte Risiko relativ gering. Deshalb reicht nach Ansicht der Autoren eine strenge Indikationsstellung aus, sodass der Einsatz von Makroliden bei Neugeborenen und in der Schwangerschaft möglich ist, wenn es keine besseren Alternativen zur Behandlung gibt. Das Gleiche gilt in der Stillzeit. Da gegenteilige Hinweise bisher fehlen, sollten die behandelnden Ärzte von einem Klasseneffekt der Makrolide ausgehen.

Literatur

Lund M, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ* 2014;348:g1908.

Dr. Iris Hinneburg, Halle (Saale)

Restless-Legs-Syndrom

Pregabalin ist wirksam und verursacht weniger Augmentationen

Zugelassen ist Pregabalin bisher zur Therapie neuropathischer Schmerzen, generalisierter Angststörungen und bestimmter epileptischer Anfälle. Dass es auch beim Restless-Legs-Syndrom wirkt, zeigt eine aktuelle Studie. Dabei unterscheiden sich unerwünschte Wirkungen und Augmentationsrate bei Pregabalin von den unerwünschten Wirkungen klassischer Anti-Restless-Legs-Arzneimittel wie Pramipexol.

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

Ein häufiges Problem von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist die Augmentation: Nach längerer Einnahme ihrer Arzneimittel werden diese nicht nur wirkungslos, sondern die Erkrankungssymptome werden sogar stärker als zuvor. So setzt etwa der quälende Bewegungsdrang in den Beinen nicht erst am späten Abend, sondern schon am Nachmittag ein. Ebenfalls können sich Parästhesien, Schmerz und Zuckungen verstärken und/oder die Arme sind nun zusätzlich betroffen.

Die übliche Behandlung für das RLS sind niedrig dosierte Parkinson-The-

rapeutika wie Levodopa (z.B. Restex®) und Dopaminagonisten (z.B. Sifrol® mit dem Wirkstoff Pramipexol). Aber gerade sie stehen in dem Verdacht, gelegentlich die Verstärkung der RLS-Symptome auszulösen.

Studie über ein Jahr – Plazebo nur für zwölf Wochen

In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie wurden nun gleich mehrere Aspekte dieses Problems untersucht:

Erstens wollten Allen und Kollegen herausfinden, ob das sonst gegen neu-

ropathischen Schmerz, Epilepsie und Angststörungen eingesetzte Pregabalin (Lyrica®) ebenfalls wirksam ist gegen die RLS-Symptomatik.

Zweitens wurde die Augmentation der Symptome unter Pregabalin mit der Augmentation unter zwei verschiedenen Dosen von Pramipexol verglichen. Drittens wollte man der grundsätzlichen Frage nachgehen, ob die Augmentation tatsächlich ein iatrogener Effekt oder doch ein Teil des natürlichen Krankheitsprogresses bei RLS ist. Insgesamt 719 erwachsene Patienten wurden eingeschlossen. Sie litten seit mindestens sechs Monaten an moderatem bis schwerem RLS und hatten in mindestens 15 Nächten im letzten Monat Symptome erlebt. Die Studie dauerte ein Jahr.

Die Therapie erfolgte in den vier Studienarmen zunächst für zwölf Wochen mit

- 300 mg/Tag Pregabalin
- 0,25 mg oder 0,5 mg/Tag Pramipexol oder
- Plazebo.

Die Scheinbehandlung wurde den Patienten aber nur für diese ersten drei Monate zugemutet – anschließend wurden sie auf die aktiven Therapien randomisiert. Somit wurden letztlich

alle Patienten über 40 oder 52 Wochen mit Pregabalin oder Pramipexol behandelt.

Studienergebnisse

Pregabalin wirkt

Der Vergleich von Pregabalin und Plazebo nach zwölf Wochen zeigt: Pregabalin wirkt auch bei RLS. So sank der Score auf der International RLS (IRLS) Study Group Rating Scale bei Pregabalin-Therapie auf durchschnittlich 10,9 von 40 Punkten, bei den Kontrollpatienten waren es dagegen 15,5 Punkte ($p < 0,001$ zugunsten von Pregabalin). Zudem hatten nach Einschätzung der Untersucher 71,4% der Patienten unter Pregabalin eine starke oder sehr starke Verbesserung erreicht, in der Kontrollgruppe waren es 46,8%.

Erwartungsgemäß wirkte auch Pramipexol signifikant besser als Plazebo – allerdings nur in der Dosis von 0,5 mg/Tag (IRLS 12,0 Punkte; $p < 0,001$). Bei einer Untersuchung der Nichtunterlegenheit von Pregabalin gegenüber Pramipexol zeigte sich eine stärkere Reduktion auf der IRLS-Skala unter Pregabalin, auch gegenüber der höheren Dosierung von Pramipexol ($p < 0,001$).

Weniger Augmentationen

Augmentationen traten in allen Gruppen meist erst im zweiten Halbjahr der Behandlung auf.

235 Patienten erhielten für 40 oder 52 Wochen Pregabalin; davon erlebten 5 (2,1%) eine Augmentation. In den Pramipexol-Gruppen waren es 12 von 225 (5,3%; 0,25 mg) und 18 von 235 (7,7%; 0,5 mg). Der Vorteil für Pregabalin im Vergleich zur höheren Dosis Pramipexol war mit einem p -Wert von 0,001 signifikant.

Betrachtet man nur die Patienten, die über die vollen 52 Wochen eine aktive Therapie bekamen, so betraf die Augmentation 3 von 176 Pregabalin-Patienten (1,7%), 11 von 167 Patienten, die 0,25 mg/Tag Pramipexol erhielten (6,6%) und 16 von 178 Patienten mit 0,5 mg/Tag Pramipexol (9,0%); auch hier waren also die Augmentationen unter Pregabalin seltener.

Augmentation bei RLS ist iatrogen

Weiterhin folgern die Studienautoren aus den vorliegenden Daten, dass die

Augmentation bei RLS kein Teil der Krankheitsprogression, sondern tatsächlich iatrogen bedingt ist. Sie begründen dies mit der ungleichen Verteilung der Augmentationsrate unter den verschiedenen Arzneimitteln sowie mit der höheren Augmentationsrate bei höherer Pramipexol-Dosis und längerer Therapiedauer.

Denn wäre die Symptomverschlechterung immanenter Teil der Erkrankung, so müsste eine höher dosierte und damit wirksamere Therapie sie stärker bekämpfen, die Beschwerden müssten dann unter der höheren Dosis seltener auftreten – das Gegenteil war aber der Fall.

Mehr suizidale Gedanken

Ein Nachteil von Pregabalin zeigt sich allerdings bei den unerwünschten Ereignissen (UE). So brachen 27,5% der Pregabalin-, aber nur 18,5% bzw. 23,9% der Pramipexol-Patienten die Studie wegen UE ab.

Häufigste UE unter Pregabalin waren Schwindel, Schläfrigkeit, Fatigue und Kopfschmerz. Unter Pramipexol waren es Kopfschmerz, Übelkeit und Fatigue. Es wurde gezielt nach suizidalen Gedanken gefahndet; sie fanden sich bei sechs Pregabalin-Patienten sowie bei drei Patienten mit 0,25 mg und zwei Patienten mit 0,5 mg Pramipexol.

Fazit

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie eine gleich starke Wirksamkeit von 300 mg/Tag Pregaba-

lin und 0,5 mg/Tag Pramipexol bei moderatem bis schwerem RLS – bei deutlich weniger Augmentation in der Pregabalin-Gruppe.

Quelle

Allen RP, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621–31.

Simone Reisdorf,
Erfurt



Kommentar

Diese sehr große und gut durchgeführte randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie mit langer Beobachtungszeit belegt eindeutig, dass Pregabalin mindestens genauso wirksam ist, wie eine Behandlung mit Pramipexol 0,5 mg/Tag. Bezüglich der sekundären Zielparame-ter war Pregabalin sogar Pramipexol überlegen. Bemerkenswert ist die niedrige Rate des Auftretens einer Augmentation unter Pregabalin. Mit Pregabalin steht daher eine weitere Therapie-Option für Patienten mit Restless-Legs-Syndrom zur Verfügung, bei denen Levodopa oder Dopaminagonisten nicht wirksam sind, wegen Nebenwirkungen nicht toleriert werden oder bei denen es zu einer Augmentation kommt. Da Pregabalin im Moment in Deutschland für diese Indikation noch nicht zugelassen ist, handelt es sich bis zur Zulassung um eine Off-Label-Therapie.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Zerebrale Warfarin-induzierte Blutung

Kann eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern wieder begonnen werden?

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine Basalganglienblutung erlitten haben, und hohem Risiko für einen ischämischen Insult kann erwogen werden, nach einem Sicherheitsabstand von 10 Wochen, eine orale Antikoagulation erneut durchzuführen.



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

Ein bis zwei Prozent aller Patienten, die mit Warfarin (Coumadin®) oder Phenprocoumon (Marcumar®) oral antikoaguliert werden, erleiden pro

Jahr eine intrazerebrale Blutung. Die Sterblichkeit dieser Blutungen liegt zwischen 40 und 50%. Nach einer solchen Blutung besteht das Dilemma,

dass ohne eine orale Antikoagulation häufig ein hohes Risiko für einen ischämischen Insult und bei erneuter Antikoagulation das Risiko einer weiteren intrazerebralen Blutung vorliegt.

Die Autoren haben eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Frage zu beantworten, ob eine erneute Antikoagulation nach einer Antikoagulanzen-induzierten intrazerebralen Blutung bei Patienten mit hohem CHADS₂-Score möglich ist (der CHADS₂-Score ermöglicht es, das Schlaganfallrisiko eines Patienten mit Vorhofflimmern zu berechnen). Bei den zerebralen Blutungen ist es wichtig, zwischen Basalganglienblutungen und Lobärhämatom zu unterscheiden. Patienten mit Lobärhämatom haben eindeutig ein erhöhtes Risiko einer erneuten Blutung, wenn sie erneut antikoaguliert werden. Dies könnte daran liegen, dass ein Teil dieser Patienten eine zerebrale Mikroangiopathie oder eine Amyloidangiopathie hat, die mit einem besonders hohen Blutungsri-

siko einhergehen. Leider existieren nur sehr wenige und überwiegend retrospektive Untersuchungen, die das Risiko einer erneuten Blutung bei Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit Warfarin untersucht hätten. Nimmt man diese Studien zusammen, ist das Risiko einer erneuten Blutung unter Warfarin bei Lobärblutungen fünfmal höher als bei Basalganglienblutungen. Für die Entscheidung, ob eine erneute Antikoagulation möglich ist, sollte der CHADS₂ oder CHA₂DS₂VASc-Score herangezogen werden. Liegt der CHADS₂ Score über 4 und der CHA₂DS₂VASc-Score über 5, ist wahrscheinlich das Risiko eines erneuten ischämischen Insultes höher als das Risiko einer erneuten Blutung. Eine ausgeprägte Mikroangiopathie ist sehr wahrscheinlich eine Kontraindikation für eine erneute orale Antikoagulation. Ob dies auch für den Nachweis von Mikroblutungen in der Kernspintomographie gilt, ist bisher nicht gut untersucht. Unbekannt ist

auch der ideale Zeitpunkt zum Starten einer erneuten oralen Antikoagulation nach intrazerebraler Blutung. Empfohlen wird von den Autoren eine Zeitspanne von 10 Wochen.



Kommentar

Leider gibt es zur Frage, ob und wann eine orale Antikoagulation nach zerebraler Blutung reinitiiert werden kann, keine guten Daten. Da das Risiko einer intrazerebralen Blutung bei neuen Antikoagulanzen signifikant geringer ist als bei Vitamin-K-Antagonisten, sollte – wenn überhaupt erneut antikoaguliert wird – immer ein neues Antikoagulans (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) zum Einsatz kommen.

Quelle

Paciaroni M, et al. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2014;111:14–8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus

Orale Antikoagulation vs. Thrombozytenfunktionshemmer zur Schlaganfallprävention

Das Risiko von Tod, Herzinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen und intrakraniellen Blutungen unterscheidet sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus nicht zwischen einer oralen Antikoagulation mit Warfarin und einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Warfarin reduziert zwar das Risiko für einen ischämischen Insult, führt aber zu mehr schwerwiegenden Blutungen.



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

Herzinsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Insulte. Dies gilt auch für Patienten, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz kein Vorhofflimmern haben. Die bisherige Studienlage zur optimalen Schlaganfallprävention in dieser Patientenpopulation ist relativ mager. Die Autoren aus Kanada haben daher eine systematische Literaturrecherche und eine Metaanalyse der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Sie fanden dabei vier randomisierte Studien, bei denen War-

farin (Coumadin®) mit einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern verglichen wurde.

Die Studien umfassten insgesamt 4187 Patienten. Analysierte Endpunkte waren ischämischer Insult (n=117), Sterblichkeit (n=877), Myokardinfarkt (n=118), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (n=798) und schwerwiegende Blutungskomplikationen (n=164).

Warfarin führte zu einer 51%igen Risikoreduktion für ischämische Insulte verglichen mit einer Behandlung mit

Thrombozytenfunktionshemmern.

Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,0006). Für Sterblichkeit, Herzinfarkt und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz ergaben sich keine Unterschiede. Das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen war unter Warfarin-Therapie mit 5,6% gegenüber einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (2,6%) signifikant erhöht.



Kommentar

Diese Metaanalyse zeigt, dass eine Behandlung mit oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus zwar das Risiko von ischämischen Insulten reduziert, aber zu einer signifikanten Erhöhung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen führt. Ob dies auch für die neuen Antikoagulanzen gilt, ist bisher nicht untersucht.

Quelle

Liew AY, et al. Efficacy and safety of warfarin vs. antiplatelet therapy in patients with systolic heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2014;9:199–206.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Sepsis und septischer Schock

Was bringt eine Albuminsubstitution?

Die Gabe von Albumin zusätzlich zu kristalloider Salzlösung zur Korrektur einer Hypoalbuminämie bei Patienten mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation hat keinen Effekt auf das Überleben nach 28 und nach 90 Tagen. Dies ergab die offene ALBIOS-Studie (Albumin Italian Outcome Sepsis), die in 100 italienischen Zentren mit über 1800 Patienten durchgeführt wurde.

Studien und Metaanalysen zur Gabe von Albumin bei kritisch Kranken führten zu teilweise sich widersprechenden Ergebnissen.

Die im Jahr 2005 publizierte, randomisiert und doppelblind durchgeführte SAFE-Studie (Saline versus albumin fluid evaluation) hatte gezeigt, dass die Gabe einer 4%igen Albuminlösung im Vergleich zu normaler Salzlösung als Flüssigkeitsersatz sicher war. In einer vordefinierten Subgruppe von Patienten mit schwerer Sepsis war die Sterblichkeit bei Gabe von Albumin in der Tendenz niedriger als bei Gabe von Salzlösung. Darüber hinaus hatte eine weitere Studie ergeben, dass es bei kritisch Kranken sinnvoll sein könnte, den Albuminspiegel auf über 30 g/l zu halten. Welche Effekte eine Substitution von Albumin zusätzlich zur Gabe von kris-

talloider Salzlösung im Vergleich zu kristalloider Salzlösung allein bei Sepsis-Patienten hat, wurde nun in der ALBIOS-Studie mit über 1800 Patienten untersucht. In der Untersucher-initiierten Studie wurde randomisiert und kontrolliert auf 100 Intensivstationen in Italien die Wirksamkeit von kristalloider Salzlösung ohne und mit Gabe von 20%iger Albuminlösung verglichen. Ziel war es, den Albuminspiegel auf einem Niveau von 30 g/l während des Aufenthalts auf der Intensivstation oder bis zu 28 Tage nach Randomisierung zu halten. Primärer Endpunkt war die Sterblichkeit nach 28 Tagen. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Sterblichkeit nach 90 Tagen, der Anteil der Patienten mit Organfunktionsstörungen und das Ausmaß der Funktionsstörung, die Aufenthaltsdauer auf

der Intensivstation und im Krankenhaus.

An Tag 28 waren in der Albumin-Gruppe 285 von 895 Patienten (31,8%) und in der Kristalloid-Gruppe 288 von 900 Patienten (32,0%) verstorben. Die Sterblichkeit unterschied sich damit in den beiden Gruppen nicht. Auch nach 90 Tagen war kein Unterschied zu sehen; in der Albumin-Gruppe waren 41,1% und in der Kristalloid-Gruppe 43,6% der Patienten gestorben. Bei den weiteren sekundären Endpunkten konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

In einer Post-hoc-Analyse konnte in der Subgruppe der Patienten mit septischem Schock ein klinischer Nutzen von Albumin gesehen werden. Dies sollte nun in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Quelle

Caironi P. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med online publiziert am 18. März 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1305727.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Aktuelle Aspekte in der Therapie der HIV-Infektion

Pharmakovigilanz –
Unkritischer Austausch von Arzneimitteln führt zu Krankenhausaufenthalt

Systemische Pilzinfektion –
Posaconazol in neuen Darreichungsformen

Multiple Sklerose –
Therapieentscheidungen auf welcher Basis?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Antithrombotische Therapie im Notarztwagen

EUROMAX-Studie bestätigt Nutzen von Bivalirudin bei Patienten mit STEMI

Die antithrombotische Akuttherapie des ST-Hebungsinfarkts (STEMI) mit Bivalirudin ist der aktuellen präklinischen Standardtherapie mit unfractioniertem Heparin überlegen. Sie reduzierte in der EUROMAX-Studie den primären kombinierten Endpunkt aus Tod und schweren, nicht Bypass-bedingten Blutungen signifikant. Damit bestätigen die 30-Tagesdaten der Studie die Vorgängerstudie HORIZONS-AMI und zeigen, dass die Ergebnisse auch auf die heutige präklinische Therapie übertragbar sind. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) auf einem Symposium der Medicines Company in Mannheim vorgestellt.

Bereits die Studie HORIZONS-AMI (Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) [1–3] hatte gezeigt, dass Patienten mit STEMI vor primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) langfristig von der Akuttherapie mit Bivalirudin (Angiox®) profitieren. Der spezifische und reversible direkte Thrombinhemmer reduzierte im Vergleich mit Heparin plus Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Inhibitor die 3-Jahressterblichkeit bei Patienten mit und ohne schwere Blutung signifikant. An der Studie wurde jedoch Kritik geübt: Die Standardtherapie mit routinemäßigem GP-IIb/IIIa-Inhibitor-Einsatz sowie Heparin-Vortherapie sei veraltet gewesen, ein radialer Zugang für die PCI nur selten genutzt und neue ADP-Rezeptorantagonisten nicht eingesetzt worden, die Randomisierung erst im Krankenhaus erfolgt. Vor diesem Hintergrund wurde die EUROMAX-Studie [4] initiiert, die Bivalirudin mit der aktuellen Standardtherapie verglich.

Studiendesign

Eingeschlossen in die Studie waren 2218 Patienten mit STEMI, die schon im Notarztwagen antithrombotisch behandelt wurden. 1:1 randomisiert erhielten sie entweder Bivalirudin (0,75 mg/kg als Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 1,75 mg/kg/Stunde)

oder unfractioniertes Heparin sowie optional – je nach Standard der teilnehmenden Zentren – einen GP-IIb/IIIa-Inhibitor (60% der Patienten in der Kontrollgruppe routinemäßig). 50% der Patienten erhielten moderne ADP-Rezeptorantagonisten, bei 50% wurde ein radialer Zugang für die PCI gewählt.

Studienergebnisse

Kombinierter primärer Endpunkt um 40% reduziert

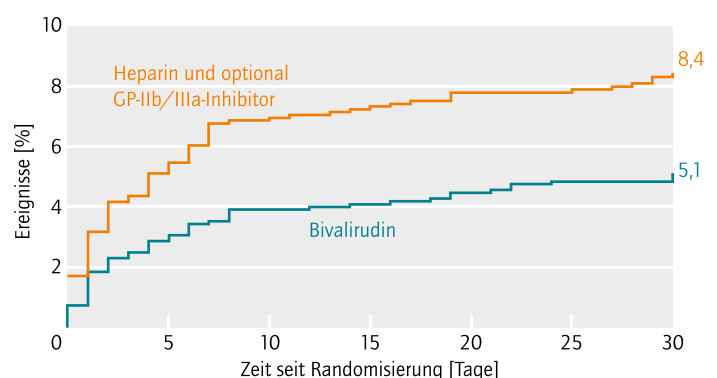
Bivalirudin verringerte den primären Endpunkt der Studie (Kombination aus

30-Tagesmortalität und schwerer Blutung) statistisch signifikant um relativ 40% von 8,4% auf 5,1% ($p=0,002$) (Abb. 1). Schwere, nicht Bypass-bedingte (CABG) Blutungen reduzierten sich um 57% von 6,0% auf 2,6% ($p<0,001$). Im sekundären kombinierten Endpunkt (Tod, Reinfarkt oder schwere Blutung in den ersten 30 Tagen) war der Unterschied mit einer relativen Risikoreduktion um 28% ebenfalls signifikant (von 9,2% auf 6,6%, $p=0,03$).

Auch hinsichtlich des Nettonutzens mit Kombination aus schweren Blutungen und ischämischen Ereignissen war Bivalirudin der Kontrollmedikation überlegen. Der Effekt des Thrombinhemmers zeigte sich konsistent über alle Subgruppen unabhängig von Alter oder Geschlecht, radialem oder femoralem Zugang, Ein- oder Mehrgefäßerkrankung sowie verwendetem Stenttyp (Drug Eluting Stent oder Bare Metal Stent). Die kardiale Sterblichkeit war unter Bivalirudin numerisch geringer, erreichte mit 2,5% gegenüber 3,0% in der Kontrollgruppe jedoch keine statistische Signifikanz.

Prolongierte Infusion verringert akute Stentthrombosen

Wie in der HORIZONS-AMI-Studie nahm auch in der EUROMAX-Studie die Rate an akuten Stentthrombosen



Patienten unter Risiko							
Bivalirudin	1 089	1 038	1 024	1 020	1 007	988	791
Heparin und optional GP-IIb/IIIa-Inhibitor	1 109	1 024	1 003	998	984	958	765

Abb. 1. Primärer Endpunkt der EUROMAX-Studie: Todesfälle oder schwere Blutungen in den ersten 30 Tagen signifikant reduziert; GP: Glykoprotein

unter der Bivalirudin-Therapie signifikant zu und steigerte sich von 0,2% auf 1,1% ($p=0,007$). Im Median traten sie nach 2,3 Stunden auf, nach 24 Stunden zeigte sich kein Unterschied mehr. Die Mortalität steigerte sich dabei nicht – keiner dieser Patienten starb im 30-Tagesverlauf. Lediglich in der Kontrollgruppe kam es zu einem Todesfall nach subakuter Stentthrombose. Ersten Subgruppenanalysen zufolge verringert die fortgeführte Infusion mit der Standarddosierung von 1,75 mg/kg pro Stunde bis zu vier Stunden nach PCI die Rate der akuten Stentthrombosen auf 0,4%, sodass kein Unterschied mehr zwischen den beiden Therapiearmen bestand.

Fazit

Die EUROMAX-Studie bestätigt insgesamt die günstigen Ergebnisse der HORIZONS-AMI-Studie (Abb. 2). Bivalirudin ist danach beim Transport zur primären PCI so effektiv wie Heparin plus optionaler GP-IIb/IIIa-Inhibition – bei höherer Sicherheit mit konsistent geringerer Blutungsrate in allen Subgruppen. Akute Stentthrombosen lassen sich durch verlängerte Infusion vermeiden. Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt Bivalirudin, das in Deutschland immer noch sehr selten eingesetzt wird, in ihrer

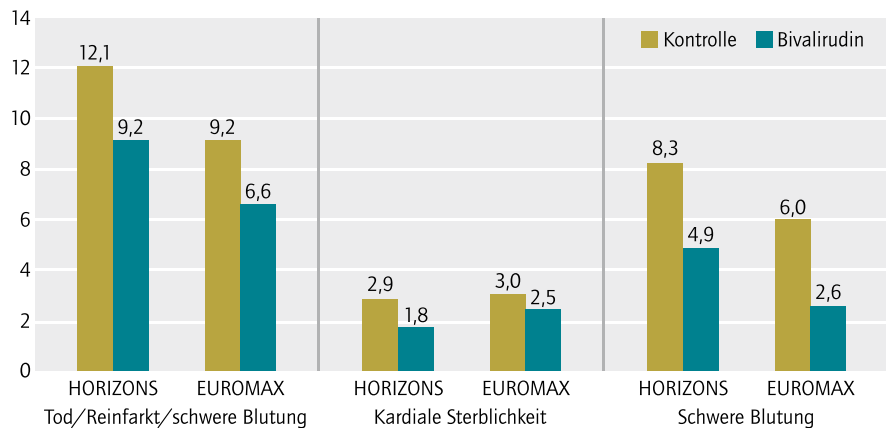


Abb. 2. Die beiden Studien im Vergleich: EUROMAX bestätigt HORIZONS-AMI [mit freundlicher Genehmigung von Prof. Uwe Zeymer, Ludwigshafen]

aktuellen Leitlinie mit Klasse IB-Indikation als Antikoagulans der Wahl für STEMI-Patienten im Rahmen einer PCI vor Heparin [5].

Quelle

Prof. Dr. med. Uwe Zeymer, Ludwigshafen; Symposium „Antikoagulation für die PCI heute und zukünftig – kompliziert oder einfach?“, veranstaltet von The Medicines Company GmbH im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 23. April 2014.

Literatur

1. Stone GW, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
2. Mehran R, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year re-

sults of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149–59.

3. Stone GW, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193–204.
4. Steg PG, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207–17.
5. Steg PW, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.

Michael Kocorek,
Bremen

Chronische spontane Urtikaria

Neue Therapieoption mit Anti-IgE-Antikörper

Wenn unter einer Standardtherapie der chronischen spontanen Urtikaria mit H₁-Antihistaminika – auch in bis zu vierfach erhöhter Dosierung – keine zufriedenstellende Reduktion von Quaddeln und Schwellung erreicht wird, steht mit Omalizumab eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Der bereits für die Zusatztherapie beim allergischen Asthma bronchiale zugelassene rekombinante humanisierte monoklonale Anti-IgE-Antikörper hat in einem umfangreichen Studienprogramm eine schnelle und ausgeprägte Abnahme der Urtikaria-Symptome gezeigt.

Ist die Vermeidung von Triggerfaktoren nicht möglich oder erfolglos, sollte die medikamentöse Therapie bei chronischer spontaner Urtikaria nach einem Stufenplan erfolgen [1, 2]: Auf

Stufe 1 stehen moderne nichtsedierende H₁-Antihistaminika in Standarddosierung [2]. Zeigt sich innerhalb von zwei Wochen keine ausreichende Symptomverbesserung, folgt die

Stufe 2. Hier wird die Dosis der Antihistaminika bis zu vierfach erhöht. Bleibt auch Stufe 2 erfolglos, kann der Arzt nach ein bis vier Wochen auf Stufe 3 übergehen und zusätzlich zu der Standardtherapie mit H₁-Antihistaminika Omalizumab (Xolair®), Ciclosporin oder einen Leukotrien-Rezeptorantagonisten einsetzen (Abb. 1), wobei allerdings ausschließlich der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab für die therapieresistente chronische spontane Urtikaria zugelassen ist [3]. Die chronische Urtikaria ist zwar keine Allergie, doch sind die IgE-Spiegel oft stark erhöht, was letztendlich auch die mechanistische Begründung für den Einsatz von Omalizumab darstellt [1]. Bei akuten Exazerbationen der sponta-

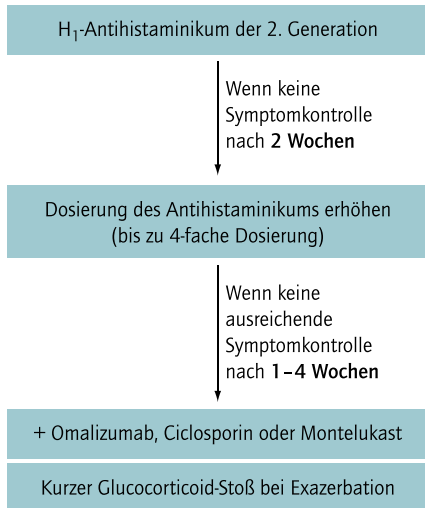


Abb. 1. Therapiealgorithmus bei chronischer spontaner Urtikaria [4, Novartis Pharma GmbH]

nen Urtikaria sieht der neue Therapiealgorithmus die kurzfristige (maximal 10-tägige) Gabe von Glucocorticoiden vor [2].

Rascher Rückgang der Krankheitsaktivität Studiendesign

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab wurde in einem umfangreichen Phase-III-Studienprogramm bei knapp 1000 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria, die auf eine Standardtherapie mit H₁-Antihistaminika nicht angesprochen hatten, überprüft.

So wurden in der vierarmigen ASTERIA-II-Studie 323 Patienten auf drei subkutane Injektionen (im Abstand von vier Wochen) mit Omalizumab (75 mg, 150 mg oder 300 mg) oder Placebo randomisiert [4].

Primärer Endpunkt war eine Veränderung im Weekly Itch Severity Score (ISS), der den Juckreiz zwischen 0 und 21 Punkte bewertet.

Studienergebnisse

Juckreiz und Quaddelbildung gingen rasch und dosisabhängig zurück. Aber nur in den beiden höheren Dosierun-

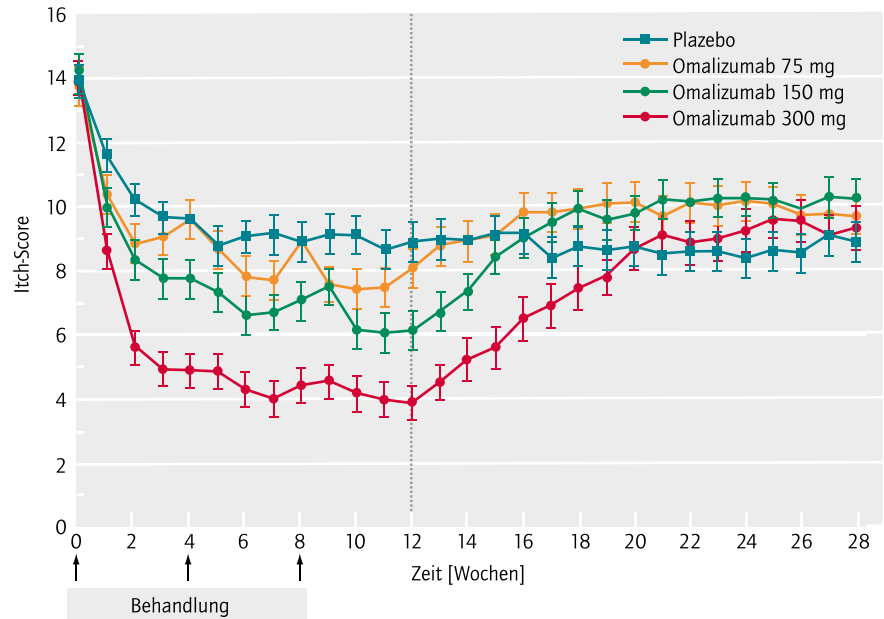


Abb. 2. ASTERIA-II-Studie: Abnahme des Juckreizes unter Omalizumab [6]

gen (150 und 300 mg) zeigte sich ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Die Verbesserungen im ISS betrugen nach 12 Wochen 8,1 ($p=0,001$) und 9,8 Punkte ($p<0,001$), während es im Placebo-Arm zu einer Verbesserung um 5,1 Punkte kam (Abb. 2).

44% der Patienten, die 300 mg Omalizumab erhielten, waren nach 12 Behandlungswochen frei von Juckreiz und Quaddelbildung ($p<0,0001$ vs. Placebo). Nach dem Ende der zwölfwöchigen Behandlungsphase stieg die Krankheitsaktivität erneut an.

Die mit dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasste Lebensqualität verbesserte sich unter der Behandlung mit 150 mg und 300 mg Omalizumab ebenfalls signifikant im Placebovergleich ($p=0,02$ bzw. $p<0,001$) [4]. Die Nebenwirkungsrate war in den vier Studienarmen vergleichbar.

Praxis

Omalizumab ist seit Februar 2014 als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit chronischer spontaner Urtikaria zugelassen, die nicht adäquat auf H₁-Antihistaminika ansprechen [3].

Empfohlen wird eine Dosierung von 300 mg (zwei subkutane Injektionen von je 150 mg zusätzlich zur Antihistaminika-Therapie in Standarddosierung) im 4-Wochen-Rhythmus.

Der monoklonale Antikörper ist bereits seit 2005 für die Therapie des schweren persistierenden allergischen Asthma bronchiale bei Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen.

Literatur

1. Prof. Dr. Thilo Jakob, Freiburg, Prof. Dr. Marcus Maurer, Berlin; Zulassungspressekonferenz „Xolair®: Neuer Therapieansatz für Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria (csU)“, veranstaltet von der Novartis Pharma GmbH, Berlin, 26. März 2014.
2. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/AAAA/WAO/Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. Allergy 2014 (im Druck).
3. Fachinformation Xolair®, Stand: Februar 2014.
4. Maurer M, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;368:924–35.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Hämatologische Erkrankungen

Bemerkenswerte Fortschritte bei der Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT), die in den Anfängen den Ruf einer zwar effektiven, jedoch riskanten Alternative zur Arzneimitteltherapie bei Leukämie hatte, hat dank deutlicher Fortschritte bei Transplantations-Strategien und besseren Technologien wieder einen gangbaren Stellenwert für viele Patienten eingenommen. Einige dieser Fortschritte für bestimmte, auch Hochrisiko-Patienten wurden während der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2013 in New Orleans vorgestellt.

Da die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) oft nicht zur Heilung führt, werden im Hinblick auf gute Resultate und wenig Graft-versus-host-Reaktionen (GVHD) solche Spenderzellen als optimal erachtet, die vom HLA-Typ bestens mit denen des Patienten zusammenpassen. Die GVHD ist eine schwere und potenziell sogar lebensbedrohliche Komplikation, die auftritt, wenn Immunzellen des Spenders die Zellen des Patienten als fremdes Gewebe erkennen und angreifen.

Leider steht oft ein optimaler Spender nicht zur Verfügung, deshalb sind alternative Behandlungsoptionen vonnöten. In letzter Zeit hat sich durchaus gezeigt, dass auch sogenannte haploidentische Transplantationen, bei denen nur ein Teil der HLA-Antigene von Spender und Empfänger identisch sind (teilweise *HLA-mismatched*) oder aber Transplantationen von Nabelschnurblut gangbare Alternativen sein können. Während des ASH-Kongresses wurden nun interessante neue Optionen für Patienten vorgestellt, denen kein Geschwisterteil oder ansonsten passender Spender zur Verfügung steht, aber die keine andere Behandlungsoption als eine HSCT haben.

Vielversprechende Option auch für ältere Patienten

In einer retrospektiven Analyse wurde der Nutzen einer Hochdosis-Therapie mit Cyclophosphamid (Cy) nach nicht-myeloablativen haploidentischen Stammzelltransplantation aus Knochenmark und peripherem Blut bei 273 älteren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unterschiedlicher Risiken untersucht [1].

Studiendesign

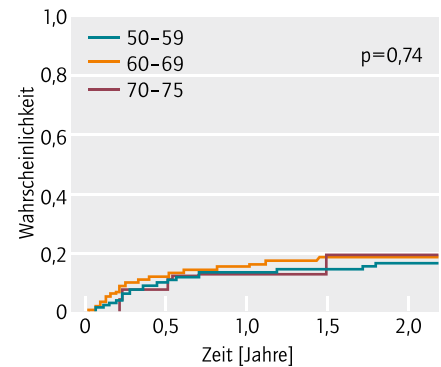
Zu den Erkrankungen der untersuchten Patienten gehörten aggressive Lymphome, Mantelzell-Lymphome, indolente Lymphome, das myelodysplastische Syndrom (MDS), myeloproliferative Erkrankungen (MPD), Hodgkin-Lymphome, akute Leukämien und multiple Myelome. Für diese Patienten hatte kein passender Spender zur Verfügung gestanden.

Alle Patienten waren vor der Transplantation mit Cyclophosphamid (14,5 mg/kg i.v. an den Tagen -6 und -5), Fludarabin (30 mg/m² i.v. an den Tagen -6 und -2) und totaler Knochenmark-Bestrahlung (200 cGy am Tag -1) behandelt worden. Am Tag 0 wurde Knochenmark mit reichlich T-Zellen (272 Patienten) oder Stammzellen aus peripherem Blut (ein Patient) transplantiert. Die GVHD-Prophylaxe nach der Transplantation bestand aus hoch dosiertem Cyclophosphamid (50 mg/kg i.v.) entweder einmal am Tag 3 (10 Patienten) oder zweimal an den Tagen 3 und 4 (263 Patienten), Mycophenolat-Mofetil und Tacrolimus. Eine Erhaltungstherapie war erlaubt und bestand aus Rituximab bei einigen Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) oder chronisch lymphatischer Leukämie (CLL). Gemäß ihres Krankheitsrisikos (Disease risk index, DRI [Blood 2012;120:905]) wurden die Patienten eingeteilt in solche mit geringem Risiko (12%), intermediärem Risiko (72%) und hohem Risiko (16%); keiner hatte ein sehr hohes Risiko.

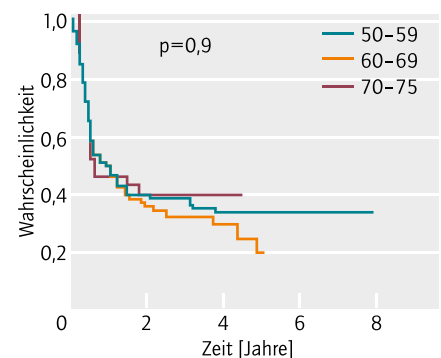
Studienergebnisse

Nach 30 Tagen waren bei 89% der Patienten die Neutrophilen angewach-

a NRM nach Altersgruppe



b PFS nach Altersgruppe



c PFS nach DRI

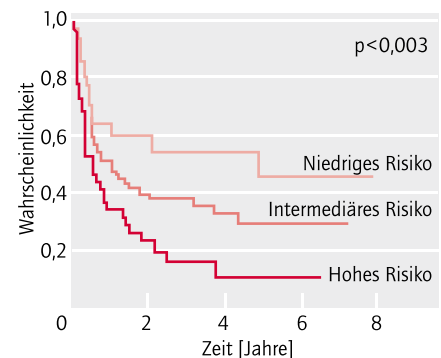


Abb. 1. Nach einer nichtmyeloablativen haploidentischen Stammzelltransplantation und anschließender Hochdosis-Therapie mit Cyclophosphamid hat nur das Krankheitsrisiko (DRI), nicht aber das Alter des Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Länge des progressionsfreien Überlebens (PFS). Es gibt auch keinen Zusammenhang zwischen Alter und Non Relapse Mortality (NRM) [1].

sen, und nach 60 Tagen bei 85% die Thrombozyten. Ein Fehlschlagen der Spende wurde bei 12% verzeichnet. Nach 180 Tagen betrug die Todeswahrscheinlichkeit ohne Rückfall (Non relapse mortality, NRM) 11%. Die Zweijahreswahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) betrug 39% bzw. 53%. In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass das Alter keinen Einfluss auf die Mortalität, die nicht durch einen Rückfall zustande kam (NRM),

und auch keinen direkten Einfluss auf das PFS hatte. Allerdings gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Risikogruppierungen nach DRI und der Dauer des PFS ($p < 0,003$) (Abb. 1).

Manipulierte T-Zellen führen nach der Transplantation zu einer Krankheitsrückbildung

In einer weiteren Studie wurde der Einsatz sogenannter chimärer Antigenrezeptoren (CAR) bei zehn Patienten mit B-Zell-Lymphomen, die schon eine ohne mehrere HSCT hinter sich hatten, überprüft [2].

Studiendesign

Die Forscher extrahierten T-Zellen von den jeweiligen gesunden Spendern der einzelnen Patienten. Im Labor wurden diese T-Zellen dann mit einer genetischen Maschinerie so ausgestattet, dass das sogenannte B-Zell-Antigen CD19 erkannt und dann nach der Transfusion in den Patienten von der manipulierten T-Zelle attackiert wird. Das Antigen CD19 ist ein Protein, das von malignen B-Zellen exprimiert wird.

Studienergebnisse

Nach der Infusion der so modifizierten T-Zellen ohne jegliche Chemotherapie kam es bei drei der Patienten zu einer signifikanten Krankheitsregression, die komplette Remission hielt bei einem Patienten sogar neun Monate an. Bei einem vierten Patienten stellte sich eine Stabilisierung der Erkrank-

kung ein, die elf Monate anhielt. Wesentlich war auch, dass es bei keinem der Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion kam. An Nebenwirkungen dieser Therapie kam es zu Fieber und Blutdrucksenkung, beides war aber nach zwei Wochen wieder behoben.

Fazit des Studienautors

Die Ergebnisse dieser Studie sind besonders spannend, so der Studienautor Dr. James Kochenderfer, NCI, Bethesda, weil sie zeigen, dass eine geringe Anzahl dieser modifizierten Zellen zu Krankheitsregressionen bei hochgradig Therapie-resistenten bösartigen B-Zell-Tumoren führt, ohne eine GVHD hervorzurufen. Somit könnten sie eine neue Behandlungsoption für Patienten mit sehr aggressiven Erkrankungen darstellen, für die es keine anderen Optionen mehr gibt. Im Weiteren soll versucht werden, die Langlebigkeit dieser modifizierten T-Zellen im Körper zu erhöhen und die Toxizität zu verringern.

Zusammenfassung

Einige während des ASH präsentierte Studien weisen auf Fortschritte bei hämatopoetischen Stammzelltransplantationen hin. So kommt es bei nichtmyeloablativen haploidentischen Transplantationen nicht zu unüberwindbaren Toxizitäten, wenn nach der Transplantation zur GVHD-Prophylaxe eine hoch dosierte Therapie mit Cyclophosphamid durchgeführt wird. Selbst bei Patienten über 70 Jahren kam es

unter dieser Therapie im Vergleich zu solchen um die 50 nicht zu einer deutlichen Einschränkung des Gesamtergebnisses. Somit sollte fortgeschrittenes Alter nicht weiterhin als Hindernis für eine erfolgreiche HLA-mismatched Knochenmarktransplantation angesehen werden. Der Disease Risk Index ist allerdings sehr nützlich für eine Risikostratifizierung.

Einen Fortschritt in der Grundlagenforschung stellt sicher der Einsatz der chimären Antigenrezeptoren (CAR) dar. Diese könnten eine neue Behandlungsoption für Patienten mit sehr aggressiven Erkrankungen darstellen, für die es keine anderen Optionen mehr gibt.

Literatur

1. Kasamon Y, et al. Encouraging outcomes in older patients (pts) following non-myeloablative (NMA) haploidentical blood or marrow transplantation (haploBMT) – with high-dose posttransplantation cyclophosphamide (PT/Cy). 55th ASH Annual Meeting, New Orleans, 7.–10.12.2013, abstract 158.
2. Kochenderfer JN, et al. Donor-derived anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-expressing T-cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 55th ASH Annual Meeting, New Orleans, 7.–10.12.2013, abstract 151.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Niedermolekulare Heparine

Erste Wahl bei Krebspatienten mit Thromboembolien

Zur Therapie und Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten werden derzeit in allen Leitlinien niedermolekulare Heparine (NMH) wie Tinzaparin (innohep®) empfohlen. Hierzu vorliegende und laufende Studien wurden beim 2. Onkologischen LEO-Experten-Meeting Ende März 2014 in Frankfurt diskutiert.

Jeder vierte bis fünfte Patient mit einer venösen Thromboembolie (VTE) hat einen Tumor. Krebserkrankungen

erhöhen das VTE-Risiko deutlich, bei einem Pankreas-, Magen- oder Lungenkarzinom kann das Risiko sogar um das

28-Fache erhöht sein. Die Sterblichkeit von Tumorpatienten mit VTE ist mehr als doppelt so hoch wie die von Tumorpatienten ohne VTE. Darüber hinaus haben Tumorpatienten mit VTE unter Antikoagulationstherapie ein um den Faktor 2 bis 3 erhöhtes Rezidivrisiko und ein um den Faktor 2 bis 6 erhöhtes Risiko für schwere Blutungen.

Die verschiedenen Leitlinien zur Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE und Lungenembolien (LE) bei Tumorpatienten empfehlen für die ersten 5 bis 10 Tage der Therapie und zur Langzeit-Sekundärprävention über mindes-

tens sechs Monate niedermolekulare Heparine (NMH). Neue direkt wirkende orale Antikoagulanzen werden derzeit für die Behandlung von VTE bei Krebspatienten nicht empfohlen, weil es in den bislang vorliegenden Studien keinen leitlinienkonformen Vergleichsarm gibt.

Tinzaparin versus VKA

Derzeit liegen vier Studien vor, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von NMH bei VTE von Krebspatienten überprüft wurde, und zwar die CLOT-Studie mit Dalteparin [1], die CANTHANOX- und ONCENOX-Studien mit Enoxaparin [2, 3] sowie die Main-LITE-Cancer-Studie mit Tinzaparin [4]. In der Main-LITE-Cancer-Studie wurden 200 Krebspatienten mit VTE in 30 kanadischen Zentren randomisiert und offen entweder mit unfractioniertem Heparin über bis zu sechs Tage gefolgt von Warfarin über 84 Tage oder mit einer einmal täglichen subkutanen Gabe von Tinzaparin über 84 Tage behandelt. Nach einem Jahr waren in der Tinzaparin-Gruppe bei 7% der Patienten und in der UFH-Warfarin-Gruppe

bei 16% der Patienten VTE-Rezidive aufgetreten ($p=0,044$). Damit konnte das relative Risiko für ein VTE-Rezidiv um 56% gesenkt werden. Die Zahl der Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar [4].

Kurz vor dem Abschluss steht die CATCH-Studie (Comparison of acute treatments in cancer haemostasis) [5], eine internationale, multizentrische offene Studie, in die 900 Tumorpatienten mit akuter symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie eingeschlossen wurden. Sie erhalten randomisiert über sechs Monate Tinzaparin oder einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nach initialer Tinzaparin-Therapie über fünf bis zehn Tage. Der kombinierte *primäre Endpunkt* der Studie umfasst symptomatische nicht tödliche tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, tödliche Lungenembolien sowie inzidentelle proximale tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien. Zu den sekundären Endpunkten gehören beispielsweise die Sicherheit, die Gesamtsterblichkeit, die Identifizierung von Risikofaktoren für Rezidive und Blutungen sowie von eventuellen Biomarkern, die Erfassung

der Lebensqualität und des Ressourcenverbrauchs. Im November 2013 waren 900 Patienten in die Studie eingeschlossen; mit den Ergebnissen ist im Spätherbst 2014 zu rechnen.

Man erhofft sich, mit den Ergebnissen der Studie ein Reihe noch offener Fragen zur NMH-Behandlung einer VTE bei Krebspatienten beantworten zu können. So gibt es bisher keine Daten zur Lebensqualität und keine gesundheitsökonomische Auswertung. Bislang konnte auch kein Effekt der NMH-Therapie auf das Überleben der Patienten gezeigt werden.

Quellen

Prof. Dr. med. Hanno Ries, Berlin, Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs, Darmstadt, ONLEX® – 2. Onkologisches LEO Experten-Meeting, 29. März 2014, Frankfurt am Main

Literatur

1. Lee AY, et al. N Engl J Med 2003;349:146–53.
2. Meyer G, et al. Arch Intern Med 2002;162:1729–35.
3. Deitcher SR, et al. Clin Appl Thromb Hemost 2006;12:389–96.
4. Hull RD, et al. Am J Med 2006;119:1062–72.
5. Lee AY, et al. BMC Cancer 2013;13:284.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Akute myeloische Leukämie

Ist die Zeit reif für die Wiedereinführung von Gemtuzumab-Ozogamicin?

Das Antikörperkonjugat Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) hat eine wechselvolle Geschichte hinter sich (Kasten). Seit der Marktrücknahme gibt es immer wieder klinische Studien, die darauf hinweisen, dass es für bestimmte Sonderfälle der akuten myeloischen Leukämie (AML) durchaus eine Berechtigung für eine Wiedereinführung geben könnte. Die Ergebnisse einer solchen Studie, die den Einsatz des Antikörperkonjugats bei Kindern mit neu aufgetretener AML testete, wurde während der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2013 in New Orleans vorgestellt.

Wenn in der letzten Zeit auch Fortschritte erzielt werden konnten, was die Aufklärung der genetischen und molekularen Biologie der akuten myeloischen Leukämie (AML) betrifft, konnten diese Erkenntnisse leider nicht umgesetzt werden in signifikante Fortschritte in der Therapie. Selten zuvor wurden so viele mögliche Zielstrukturen untersucht. Leider kamen viele der entsprechenden Studien nicht über die

Phase I, allenfalls die Phase II hinaus. Und die wenigen laufenden Phase-III-Studien scheinen auch allenfalls zu marginalen Fortschritten in der Behandlung der AML zu führen. Somit haben in den letzten Dekaden fast keine neuen Arzneimittel gegen die AML die Zulassung erreicht. Seit der Marktrücknahme von Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) wurden aber einige randomisierte Studien mit dieser Sub-

stanz beendet, die zusammen genommen stark für ihre Effektivität bei neu diagnostizierter AML bei gleichzeitig akzeptabler Toxizität sprechen.

Gemtuzumab-Ozogamicin verlängert bei Kindern mit AML die Zeit bis zur Progression

Das Dogma der Therapie-Intensivierung konnte bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie durchaus die Überlebenszeit bis zu weiteren Vorfällen (Event-free survival, EFS) verlängern. Allerdings muss dabei eine hohe Toxizität und auch Mortalität in Kauf genommen werden. Insofern wird nach weniger toxischen Alternativen gesucht. Die Frage in der während des ASH präsentierten Studie war, ob ein Hinzufügen von GO zur Standard-Chemotherapie das EFS verlängern könne.

Studiendesign

In die Studie wurden zwischen 2006 und 2010 AML-Patienten unter 30 Jahre aufgenommen und randomisiert. Sie erhielten entweder die Standardthe-

Gemtuzumab-Ozogamicin – Eigenschaften und Geschichte

Gemtuzumab-Ozogamicin (früher als Mylotarg®) ist ein Immunkonjugat und besteht aus dem Zytostatikum Calicheamicin, einem bakteriellen Toxin aus dem Bakterium *Micromonospora echinospora*, und dem rekombinant hergestellten monoklonalen Antikörper Gemtuzumab. Der Antikörperteil des Konjugats ist gegen das CD33-Antigen gerichtet, das bei etwa 80 % der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) auf der Zelloberfläche der leukämischen Blasten exprimiert wird. Nach Bindung von Gemtuzumab-Ozogamicin an das CD33-Antigen auf der Zelloberfläche der Blasten kommt es zur Freisetzung des Zytostatikums. Somit können die CD33-exprimierenden Zellen selektiv abgetötet werden. Mylotarg® wurde im Mai 2000 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie zugelassen. Weltweit war das die erste Zulassung eines Antikörper-Toxin-Konjugats. Die Zulassung in den USA war auf CD33-positive AML-Patienten älter als 60 Jahre nach ihrem ersten Rückfall beschränkt, wenn eine konventionelle Chemotherapie nicht mehr infrage kam. Es handelte sich um ein beschleunigtes Zulassungsverfahren, das sich auf klinische Studien der Phase II stützte.

Ein Zulassungsantrag für die Europäische Union wurde 2008 abgewiesen. Im Herbst 2007 hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur zunächst eine negative Beurteilung für Mylotarg® abgegeben, die in einer nochmaligen Überprüfung Anfang 2008 bestätigt wurde. Zur Ablehnung trugen in erster Linie die vorgelegten Daten zum Wirksamkeitsnachweis und die schweren unerwünschten Wirkungen bei. Laut Europäischer Arzneimittelagentur war gemäß der vorgelegten klinischen Studien mit der geringen Zahl an Patienten mit vollständiger Remission die Wirksamkeit in der angegebenen Indikation nicht hinreichend nachgewiesen worden und somit Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht angemessen.

Auf Anraten der FDA wurde Gemtuzumab-Ozogamicin im Jahr 2010 von Pfizer wieder vom Markt genommen, da neuere Daten von klinischen Phase-III-Studien gezeigt hatten, dass es zu mehr Todesfällen gekommen war, vermehrt Lebererkrankungen aufgetreten waren und die Patienten somit keinen Nutzen von der Therapie hatten [2].

rapie allein (noGO) oder jeweils eine Dosis GO (3 mg/m²/Dosis) am Tag 6 der Induktion I (Int I=Zyklus 1) und am Tag 7 der Intensivierung II (Int II=Zyklus 4) eines fünfzyklischen Chemotherapie-kurses gemäß eines Schemas der Kinderonkologie-Gruppe (COG) [1]. Der Einsatz von Stammzelltransplan-

tationen war gemäß der Risikogruppen stratifiziert. Letztere basierten auf zytogenetischen Besonderheiten und dem Ansprechen auf die Induktionstherapie. Hochrisikopatienten wurden nach der Intensivierung I (Int I=Zyklus 3) einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem

bestmöglichen allogenen Spender durchgeführt. Niedrigrisikopatienten bekamen im Weiteren nur Chemotherapie und solche mit intermediärem Risiko, eine Stammzelltransplantation, falls es einen passenden familiären Spender (Matched family donor, MFD) gab.

Studienergebnisse

1022 Patienten gingen in die vorgestellte Analyse ein. Die Patienten im GO-Arm wiesen ein signifikant längeres EFS (Hazard-Ratio [HR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,7–0,99; p=0,04) und auch ein längeres Überleben ohne Rückfälle (HR 0,74; 95%-KI 0,6–0,93; p=0,01) auf, während das Gesamtüberleben nicht signifikant länger war als in der Vergleichsgruppe (HR 0,91, 95%-KI 0,74–1,13). Nach drei Jahren betrug die Rate der Patienten, bei denen keine Vorfälle aufgetreten waren, 47 % vs. 53 % (p=0,05) und die Rate der noch Überlebenden 65 % vs. 69 % (p=0,18).

In multivariaten Analysen zeigte sich darüber hinaus, dass einige Patienten ganz besonders von der GO-Therapie profitiert hatten, nämlich Kinder unter zwei Jahren, solche mit weißen Blutkörperchen >100 000×10⁹/l und dunkelhäutige Patienten. Auch erreichten die Patienten im GO-Arm durch die Induktion häufiger eine komplette Remission (88 % vs. 85%; p=n.s.). In **Tabelle 1** sind die Gesamtergebnisse der beiden Arme nach Erreichen der kompletten Remission und auch die Unterschiede in den jeweiligen Risikogruppen zu sehen. Es zeigte sich eine konsistente Reduktion des Rückfallrisikos im GO-Arm.

Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Bei 2 % der Studienteilnehmer kam es zu Therapie-bedingten Todesfällen während der Induktion und 5 % starben während der gesamten Therapiezeit. Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen waren hier aber nicht zu verzeichnen. Zu sogenannten Lebervenen-Verschlusskrankheiten (Veno-occlusive disease, VOD), einer der schwerwiegendsten Komplikationen, kam es in 3 % der Fälle, zu schweren VOD bei 0,6 %. Aber auch hier gab es keinen Unterschied in den beiden Studienarmen.

Tab. 1. Ergebnisse der randomisierten Gruppen nach Erreichen der kompletten Remission

	Gesamtüberleben ¹		Rückfallrisiko ¹		Krankheitsfreies Überleben ¹	
	noGO [%]	GO [%]	noGO [%]	GO [%]	noGO [%]	GO [%]
Alle Patienten	70	74	41	33**	55	61*
• Niedriges Risiko	86	85	30	20*	68	73
• Hohes Risiko	49	68*	45	27*	40	56
• Mittleres Risiko	67	70	46	40	51	56
IR MFD SCT censored ²	68	67	47	44	50	52
IR MFD SCT recipients ³	73	84	38	24	60	73

¹ Bezogen auf drei Jahre; ² Intent-to-treat-Population; ³ Transplantatempfänger nach Intensivierung I

(Int I=Zyklus 3); * p≤0,1; ** p≤0,01;

GO: Gemtuzumab-Ozogamicin; IR: Intermediäres Risiko; MFD: Matched family donor; noGO: Standardtherapie allein; SCT: Stammzelltransplantation;

Fazit

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) plus intensivierte Chemotherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit AML das Rückfallrisiko im Vergleich zu einer alleinigen intensivierten Chemotherapie senkt. Ein Ansatz dazu, das Arzneimittel wieder verfügbar zu machen, könnte die Einsicht sein, dass AML keine einheitliche Erkrankung, sondern eine ganze Gruppe von unterschiedlichen Erkrankungen darstellt, die unterschiedliche genetische, molekulare und epigenetische Eigenschaften aufweisen und deshalb auch unterschiedlich auf die ein oder andere Therapie ansprechen.

So zeigt auch diese Studie, dass GO offensichtlich bei Kindern mit neu diagnostizierter AML eine günstige Therapieoption darstellt, also anders als bei den älteren Patienten in der SWOG-106-Studie, die zur Rücknahme der Zulassung geführt hatte. Neuere Daten klinischer Studien zeigen zudem, dass auch bei älteren Patienten durch eine Modifikation der Dosis wieder ein Benefit ohne inakzeptable Toxizität erreicht werden kann [3].

Quelle

Gamis, AS et al. Gemtuzumab ozogamicin (GO) in children with de novo acute myeloid leukemia (AML) improves event-free survival (EFS) by reducing relapse risk – results from the randomized phase III children's oncology group (COG) trial, AAML0531. ASH 2013, abstract 355.

Literatur

1. Cooper et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2012;118:761-9.
2. Petersdorf S et al. (2009) Preliminary results of Southwest Oncology Group Study S0106: An international intergroup phase 3 randomized trial comparing the addition of gemtuzumab ozogamicin to standard induction therapy versus standard induction therapy followed by a second randomization to post-consolidation gemtuzumab ozogamicin versus no additional therapy for previously untreated acute myeloid leukemia. Blood 114(abstr 790):326.
3. Vasu S, Blum W. Emerging immunotherapies in older adults with acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol 2013;20:107-14.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Erstlinientherapie der CLL

Vergleich zwischen Rituximab und Obinutuzumab

Die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie gehört zu einem der Standards in der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Auch wenn Rituximab ein effektiver Anti-CD20-Antikörper ist, so bleibt festzuhalten, dass er bei CLL nicht so effektiv ist wie bei einigen anderen Neoplasien. Außerdem ist die Kombination aus Rituximab und der dazu oft verwendeten Chemotherapie Fludarabin/Cyclophosphamid speziell für die oft älteren Patienten mit CLL recht toxisch. Eine Alternative besonders für diese Patienten und solche mit Komorbiditäten könnte der neue Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA101) in Kombination mit dem weniger toxischen Chlorambucil als Chemotherapie-Komponente sein. Die Ergebnisse einer Interimsanalyse einer Phase-III-Studie, die seinen Einsatz mit einer Rituximab-Behandlung verglich, wurde während des amerikanischen Hämatologie-Kongresses (ASH) im Dezember 2013 vorgestellt [1, 2].

Die CLL11-Studie

In die dreiarmlige CLL11-Studie wurden behandlungsnaive CLL-Patienten mit einem CIRS (Cumulative illness rating scale)-Score >6 und/oder einer Creatinin-Clearance (CrCl) <70 ml/min aufgenommen, im Verhältnis 2:1:2 randomisiert und erhielten

- im mittleren Kontrollarm nur sechs Zyklen Chlorambucil
- im ersten Arm sechs Zyklen GA101 + Chlorambucil (G-Clb)
- im dritten Arm sechs Zyklen Rituximab + Chlorambucil (R-Clb)

Als primärer Endpunkt galt das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS). Sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten, die minimale Resterkrankung (Minimal residual disease, MRD) und das Gesamtüberleben (Overall survival, OS).

Bessere Wirksamkeit mit Obinutuzumab

Die Arme G-Clb und R-Clb waren ausgeglichen was die Basischarakteristika betraf: medianes Alter, CIRS bzw. CrCl betrugen 73 Jahre, 8 und 63 ml/min.

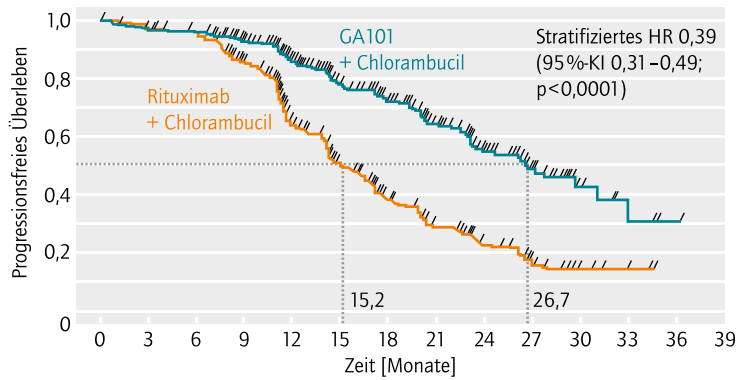
Die Ansprechraten betrugen unter G-Clb bzw. R-Clb 78% vs. 65% ($p < 0,0001$), im G-Clb-Arm kam es sogar in 21% vs. 7% zu einer kompletten Remission.

Bei 19,5% vs. 2,6% ($p < 0,0001$) war keine Resterkrankung (MRD) mehr im Knochenmark und bei 37,7% vs. 3,3% ($p < 0,0001$) keine MRD mehr im Blut nachweisbar.

Das mediane PFS fiel ebenfalls signifikant zugunsten des G-Clb-Arms aus (26,7 vs. 15,2 Monate, $p < 0,0001$) (Abb. 1). Der PFS-Benefit von G-Clb im Vergleich zu R-Clb war konsistent in allen geplanten Subgruppenanalysen inklusive der zytogenetischen Subgruppen 17p-, 11q-, 12+ und 13q-. Das OS war zum Zeitpunkt der Analyse zwar auch unter G-Clb besser (HR 0,66; 95%-KI: 0,41–1,06) aber (noch) nicht statistisch signifikant ($p = 0,0849$).

Sicherheit

Zu unerwünschten Ereignissen der Stufe 3 oder höher kam es bei 70% vs. 55% der Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen waren im G-Clb-Arm deutlich häufiger (20% vs. 4%), während Neutropenien (33% vs. 28%), Thrombozytopenien (10% vs. 3%) und Infektionen (12% vs. 14%) fast gleich oder leicht erhöht im G-Clb-Arm waren.



Patienten unter Risiko													
GA101 + Chlorambucil	330	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1
Rituximab + Chlorambucil	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0

Abb. 1. Im Kopf-an-Kopf-Vergleich zwischen GA101 + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil zeigt sich ein signifikant längeres medianes PFS bei den Patienten unter der GA101 + Chlorambucil-Therapie [2]; GA101: Obinutuzumab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Fazit

Aufgrund dieser Ergebnisse resümierten die Forscher, dass GA101 + Chlorambucil im Ver-

gleich zu Rituximab + Chlorambucil in der Erstlinientherapie von CLL-Patienten mit Komorbiditäten ein akzeptables Sicherheitsprofil

aufweist, zu einer Verlängerung des Überlebens (OS) führt und im Hinblick auf PFS, CR (komplette Remission) und MRD wirksamer als Rituximab + Chlorambucil ist.

Literatur

- Goede V, et al. Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 2 results of the CLL11 Trial. ASH 2013: abstract 6.
- Goede V, et al. Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 2 results of the CLL11 Trial. Presented at Plenary Session, 08.12.2013, New Orleans.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Conventus – Congressmanagement & Marketing, 07745 Jena. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweise

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



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

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Albiglutid** (Eperzan, GlaxoSmith-Kline) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 3/2014)
- **Cabozantinib** (Cometriq, TMC Pharma Services) bei medullärem Schilddrüsenkarzinom (siehe Notizen Nr. 1–2/2014)
- **Delamanid** (Delyba, Otsuka) bei multiresistenter Tuberkulose (siehe Notizen Nr. 1–2/2014)
- **Elosulfase alfa** (Vimizim, BioMarin) bei Mucopolysaccharidose Typ IVA (siehe Notizen Nr. 4/2014)
- **Lurasidon** (Latuda, Takeda) bei Schizophrenie (siehe Notizen Nr. 3/2014)
- **Propranolol** als orale Lösung (Hemangioli, Pierre Fabre Dermatologie) bei proliferierendem kindlichem Hämangiom (siehe Notizen Nr. 4/2014)
- **Riociguat** (Adempas, Bayer Pharma) bei chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und pulmonaler Hypertonie (PAH) (siehe Notizen Nr. 3/2014)

Zulassungsempfehlung für Trametinib (Mekinist, GSK): Der oral applizierbare MEK-Inhibitor soll für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einem nicht resektablen oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation leiden, zugelassen werden. MEK steht für Mitogen-aktivierte extrazelluläre Signal-regulierte Kinase und ist Teil des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalwegs, der bei etwa 50 % der Melanompatienten aufgrund einer BRAF-V600-Mutation konstitutiv aktiviert ist und eine unregulierte Zellproliferation fördert. Durch die Hemmung von MEK mit Trametinib kann das Tumorstadium gehemmt und durch Apoptose eine Regression des Tumors erzielt werden.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) empfohlen: Das orale Antikoagulans soll nun auch in der 110-mg- und 150-mg-Dosierung zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien

sowie zur Prävention einer erneuten tiefen Venenthrombose und Lungenembolie eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für Denosumab (Prolia, Amgen) empfohlen: Der RANK-Ligand-Inhibitor soll nun auch für die Behandlung der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko eingesetzt werden können. Bisher wurde es bei postmenopausalen Frauen zur Therapie der Osteoporose eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für Fingolimod (Gilenya, Novartis) empfohlen: Fingolimod soll zukünftig in Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose eingesetzt werden können, die trotz Behandlung mit mindestens einer Krankheits-modifizierenden Therapie (bisher: trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon) eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für HPV-Vakzine (Gardasil, Silgard, Sanofi Pasteur MSD, SNC) empfohlen: Silgard bzw. Gardasil sollen künftig auch ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von prä-malignen analen Läsionen und analen Krebserkrankungen durch bestimmte onkogen wirkende HPV-Typen eingesetzt werden können. Bisher galt die Zulassung zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen und Krebserkrankungen im Genitalbereich sowie bestimmter Genitalwarzen.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für Paliperidon (Invega, Janssen-Cilag) empfohlen: Paliperidon soll zukünftig auch für die Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen ab einem Alter von 15 Jahren eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Zulassungserweiterung für Sorafenib (Nexavar, Bayer) empfohlen: Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig auch bei progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden können, das refraktär auf eine Behandlung mit radioaktivem Iod ist. Bisher wurde Sorafenib bei hepatozell-

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

FDA www.fda.gov

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).

lulären Karzinomen und Nierenzellkarzinomen angewendet.

Mitteilung der EMA vom 25.4.2014

Therapieempfehlung für ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und direkte Renin-Inhibitoren: Die genannten Arzneimittelklassen wirken alle auf das Renin-Angiotensin-System (RAS). Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) empfiehlt, diese nicht zu kombinieren, insbesondere sollte bei Patienten mit diabetischer Nephropathie keine Kombination von Angiotensin-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer eingesetzt werden. Wenn eine Kombination von auf das Renin-Angiotensin-System (RAS) wirkenden Substanzen unbedingt erforderlich ist, sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Mitteilung der EMA vom 12.4.2014

Überprüfung von Bromhexin und Ambroxol: Aufgrund von Meldungen zu allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks und schweren Hautreaktionen im Zusammenhang mit Ambroxol beginnt das PRAC

eine Nutzen-Risiko-Überprüfung von Ambroxol und Bromhexin, das weitgehend zu Ambroxol verstoffwechselt wird.

Mitteilung der EMA vom 12.4.2014

Überprüfung von **Codein-haltigen Arzneimitteln**, die bei Husten und Erkältung von Kindern eingesetzt werden: Das Nutzen-Risiko-Profil Codein-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von Patienten unter 18 Jahren mit Husten und Erkältung soll auf Basis der verfügbaren Daten neu bewertet werden. Codein wird durch das Enzym CYP2D6 unter anderem zu Morphin metabolisiert. Man weiß, dass bei Patienten mit einer ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierung ein Risiko für erhöhte Morphinspiegel mit Atemstörungen besteht. Nach einer ähnlichen Prüfung von Codein zur Schmerzstillung wurde empfohlen, Codein als Analgetikum bei Kindern mit Atemproblemen nicht einzusetzen. Das BfArM hat nun beantragt, eine ähnliche Untersuchung bei der Indikation Husten und Erkältung durchzuführen.

Mitteilung der EMA vom 12.4.2014

Risikoüberprüfung bei **Testosteron-haltigen Arzneimitteln**: Aufgrund von Sicherheitsbedenken wegen potenzieller kardialer Nebenwirkungen hat das PRAC eine Überprüfung Testosteron-haltiger Arzneimittel begonnen. In einer klinischen Studie wurde ein erhöhtes Herzinfarktrisiko nach Gabe von Testosteron bei Männern über 65 Jahren sowie bei jüngeren Männern mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen beobachtet.

Mitteilung der EMA vom 12.4.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Albiglutid** (Tanzeum, GlaxoSmithKline): Der GLP-1-Agonist (Glucagon-like peptide) wurde bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Wirkstoff besteht aus einem GLP1-Analogon, das an Albumin gebunden ist, was im Vergleich zu nativem GLP zu einer verlängerten Halbwertszeit führt. Wie natives GLP1 führt die parenterale Gabe von Albiglutid zu einer Verstärkung der Glucose-abhängigen Insulin-

sekretion und einer Verringerung der Glucagon-Freisetzung.

Die FDA hat Albiglutid mit einer Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) zugelassen, insbesondere soll ein Fallregister über mindestens 15 Jahre zur Erfassung von medullären Schilddrüsenkarzinomen eingeführt werden, da im Tierversuch ein gehäuftes Auftreten beobachtet wurde. Außerdem soll eine Studie zum kardiovaskulären Risiko durchgeführt werden.

In Europa wurde Albiglutid Ende März 2014 als Eperzan zugelassen (siehe Zulassung erfolgt für).

Mitteilung der FDA vom 15.4.2014

Zulassung für **sublingual applizierbaren Beifußpollenextrakt** (Ragwitek, MSD Sharp & Dohme). Der Extrakt von Ambrosia artemisiifolia wurde bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren zur Behandlung von Heuschnupfen mit und ohne Konjunktivitis aufgrund einer Beifußpollenallergie zugelassen. Die Tablette wird einmal täglich sublingual appliziert. Die erste Dosis muss unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

Mitteilung der FDA vom 17.4.2014

Zulassung für **Ceritinib** (Zykadia, Novartis): Der ALK-Hemmer wurde beschleunigt für Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen, bei denen eine Behandlung mit Crizotinib, dem ersten zugelassenen ALK-Inhibitor, erfolglos oder nicht verträglich war. ALK steht für anaplastische Lymphom-Kinase und ist für die Entwicklung einiger Krebszellen wichtig. Die Patienten müssen positiv auf die Expression von ALK getestet worden sein, dies sind 2 bis 7% NSCLC-Patienten.

Mitteilung der FDA vom 29.4.2014

Zulassung für **Faktor IX** (Alprolix, Biogen): Der rekombinante, lang wirkende Blutgerinnungsfaktor wurde als Orphan Drug zur Behandlung und Prävention von Blutungen bei Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie B zugelassen. Das Faktor-IX-Molekül ist an ein Fc-Fragment gekoppelt, wodurch das Protein länger im Kreislauf verbleibt.

Mitteilung der FDA vom 31.3.2014

Zulassung für **sublingual applizierbaren Gräserpollenextrakt** (Oralair, Stallergenes): Der gefriergetrocknete Allergenextrakt wurde für die Behandlung der allergischen Rhinitis mit oder ohne Konjunktivitis bei Patienten im Alter von 10 bis 65 Jahren zugelassen. Der Extrakt enthält fünf unterschiedliche Graspollen. Die Tablette wird einmal täglich sublingual appliziert, die Behandlung sollte vier Monate vor der Graspollensaison begonnen werden und bis zum Ende der Blütezeit fortgeführt werden. Die erste Dosis muss unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden, der Patient muss mindestens 30 Minuten auf Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet werden.

Mitteilung der FDA vom 7.4.2014

Zulassung für **Ramucirumab** (Cyramza, Lilly): Der Angiogenesehemmer wurde zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, nachdem es während oder nach Behandlung mit einer Fluorpyrimidin- oder Platin-haltigen Chemotherapie zur Progression der Erkrankung gekommen ist.

Mitteilung der FDA vom 21.4.2014

Zulassung für **Siltuximab** (Sylvant, Janssen-Cilag): Siltuximab wurde beschleunigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Castleman zugelassen, die HIV- und HHV-8-negativ sind. Der chimäre (Mensch und Maus) Antikörper bindet an Interleukin 6 und neutralisiert dessen Wirkung. Systemischer Morbus Castleman ist eine seltene Erkrankung, bei der Lymphozyten überproduziert werden und zur Vergrößerung der Lymphknoten führen. Dies kann eine Vielzahl von Symptomen verursachen und das Immunsystem schwächen. Einen Monat zuvor hatte die EMA eine positive Empfehlung für die Zulassung als Orphan-Drug ausgesprochen (siehe Notizen Nr. 5/2014).

Mitteilung der FDA vom 23.4.2014

Zulassungserweiterung für **Topiramate** (Topamax, Janssen-Cilag): Das Antiepileptikum ist in den USA schon seit 10 Jahren neben Epilepsie auch zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen zugelassen. Nun wurde die Zulassung

erweitert, sodass Topiramate auch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden kann.

Mitteilung der FDA vom 28.3.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Metoclopramid-(MCP-)haltigen Arzneimitteln** wegen Zulassungsänderung einschließlich Widerruf der Zulassungen bei bestimmten Wirkstoffgrenzwerten durch die Europäische Kommission (siehe Notizen Nr. 12/2013) aufgrund eines erhöhten Risikos neurologischer Nebenwirkungen.

Dies hat in Deutschland dazu geführt, dass die häufig angewendete Tropfenform in der bisherigen Konzentration nicht mehr verordnet werden kann und parenterale Formulierungen mit einer Wirkstoffkonzentration von über 5 mg/ml sowie rektale Formulierungen mit einer Einzeldosis von 20 mg nicht mehr zugelassen sind. Es ist jedoch zu erwarten, dass MCP-Tropfen mit einer niedrigen Wirkstoffkonzentration in näherer Zeit in Deutschland zur Verfügung stehen werden.

MCP kann in bestimmten Formulierungen (oral, rektal oder parenteral) bei Erwachsenen noch eingesetzt werden zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie sowie zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Strahlentherapie und nach Operationen. Darüber hinaus ist es weiterhin indiziert zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (einschließlich

bei Migräne). Bei Kindern zwischen 1 und 18 Jahren soll MCP nur noch als Zweitlinienoption angewendet werden zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie oder zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen. Bei Kindern unter 1 Jahr ist MCP kontraindiziert.

Die maximale Behandlungsdauer wurde auf 5 Tage begrenzt. Für Erwachsene beträgt die empfohlene Einzeldosis 10 mg (bei Retardformen 15 mg) und die maximale Tagesdosis 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht. Für Kinder wird eine Einzeldosis von 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht empfohlen, die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 10–2014 vom 24.4.2014

Rote-Hand-Brief zu **Tetravac** (zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis): Der Vierfachimpfstoff soll ab dem fünften Lebensjahr nicht als Auffrischungsimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung angewendet werden. Gemäß den Empfehlungen der STIKO sollen ab dem sechsten Lebensjahr nur noch Impfstoffe mit reduziertem Diphtherie-Toxoid-Gehalt (z.B. Repevax, Boostrix) zur Anwendung kommen.

Seit Mitte Oktober 2013 sind beim Zulassungsinhaber vermehrt Meldungen von Fehlanwendungen zu Tetravac eingegangen, bei denen Tetravac anstelle von Repevax an Erwachsene oder Kinder über fünf Jahre verabreicht worden ist. Zwei Patienten entwickelten nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Fieber, Schmerzen im Impfarm, lokale Lymphadeni-

tis). Als Ursache für die Verwechslung wurde u.a. angegeben, dass die Boosterimpfstoffe nicht zur Verfügung standen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 12–2014 vom 5.5.2014

Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Anwendung von **Tocilizumab** (RoActemra, Roche, Chugai Pharma): Einige publizierte Fallberichte sowie Spontanmeldungen deuten darauf hin, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung des Anti-Interleukin-6-Antikörpers Tocilizumab in seltenen Fällen zum erstmaligen Auftreten einer Psoriasis oder zur Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis kommen kann, jedoch ist ein kausaler Zusammenhang derzeit nicht gesichert. Ein Pathomechanismus ist bislang nicht bekannt. Ob die Behandlung mit Tocilizumab bei Auftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis fortgeführt werden kann, muss jeweils im Einzelfall entschieden werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 9–2014 vom 7.4.2014

Rote-Hand-Brief zu **Trastuzumab** (Herceptin, Roche) wegen Fälschungen: Roche wurde vor kurzem darüber informiert, dass in Deutschland Fälschungen gefunden wurden, die als Herceptin 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Trastuzumab) in den Handel gelangt sind. Genauere Informationen finden Sie im ausführlichen Rote-Hand-Brief im Internet unter www.akdae.de.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 11–2014 vom 29.4.2014

Bettina Christine Martini,
Legau

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken