

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Kardiologie

- Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel
Was gibt es zu beachten?
- Digitalis bei Herzinsuffizienz?
Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen?
- Neue Arzneimittel: Trastuzumab Emtansin
- Senkung erhöhter Blutdruckwerte beim
akuten Schlaganfall
- Neues in der Melanomtherapie
- Notizen



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 4
April 2015

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko, Witten/Herdecke
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
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saubele
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. 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
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Infektiöse Endokarditis

85

Rächen sich jetzt die restriktiven Prophylaxe-Empfehlungen?

Thomas Meinertz, Hamburg

Gibt es heute noch eine Indikation für die Therapie mit Amiodaron?

88

Übersichten

Torsten Konrad, Cathrin Theis, Sebastian Sonnenschein, Thomas Rostock und Hanke Mollnau, Mainz

Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel

91

Was gibt es zu beachten?

Zertifizierte Fortbildung



97

Udo Bavendiek und Johann Bauersachs, Hannover

Digitalis bei Herzinsuffizienz?

99

Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen?

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Claudia Bruhn, Schmölln

Trastuzumab Emtansin



106

Zweitlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Tilman Schöning, Heidelberg

Trastuzumab Emtansin



111

Aus Expertensicht

Klinische Studie

Hans-Christoph Diener, Essen

Akuter Schlaganfall

114

Senkung erhöhter Blutdruckwerte hat keinen Einfluss auf die Prognose

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 116

Zweitlinientherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms: Verlängertes Überleben durch Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab plus Docetaxel – Melanome: Immuntherapie auf dem Vormarsch

Therapiehinweise 118

Fortgeschrittene Melanome: BRAF- und MEK-Inhibition kombinieren – BRAF-V600 mutierte Melanome: Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor besser als BRAF-Inhibitor allein – Multiples Myelom bei älteren Patienten: Benefit durch kontinuierliche Gabe von Lenalidomid und Dexamethason

Kongresse, Symposien, Konferenzen 123

BTK-Inhibitor Ibrutinib: Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie und des Mantelzell-Lymphoms – CLL bei älteren Patienten: Bendamustin als Alternative zu Fludarabin plus Cyclophosphamid – Onkologische Biotechnologie setzt auf Immuntherapie: Neue Wirkprinzipien Onkolyse und bispezifische Antikörper – Magenkarzinom: Ramucirumab zur Zweitlinientherapie zugelassen – Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Überlebensvorteil für Subgruppen durch Afatinib – Multiple Sklerose: Peginterferon beta-1a alle zwei Wochen subkutan – Multiple Sklerose: Einfluss von Fingolimod auf die Krankheitsfreiheit

Notizen 133

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 134

Infektiöse Endokarditis

Rächen sich jetzt die restriktiven Prophylaxe-Empfehlungen?

Die Zahl der Endokarditis-Fälle in Deutschland nimmt stetig zu. Starben im Jahr 1990 noch 1105 Patienten an dieser Erkrankung, so waren es im Jahr 2013 schon 1790. Die Inzidenz liegt bei 30 Fällen auf eine Million Einwohner, wobei in 80% Nativklappen und in 20% Kunstklappen betroffen sind. Im gleichen Zeitraum ist es zu erheblichen Verbesserungen der Detektion und einer Zunahme der allgemeinen Krankenhausaufnahmen gekommen, daher ist es schwierig, zu beurteilen, wie die absolute Anzahl zugenommen hat. Die diagnostische Latenz beträgt immer noch vier bis fünf Wochen und die mittlere stationäre Verweildauer 42 Tage. Das Embolierisiko liegt bei 20 bis 50% und mit einer Letalität von 18% ist die Prognose der Erkrankung durchaus ernst. Diese Zahlen belegen, dass die Endokarditis weiterhin eine große Herausforderung für die Kardiologie darstellt.



[Foto: privat]

Blutkulturen und Echo

Die Diagnosestellung bei der Endokarditis basiert primär auf dem echokardiographischen Nachweis einer endokardialen Beteiligung wie Vegetation, Abszess, neu aufgetretener Klappeninsuffizienz sowie auf dem Erregernachweis im Blut [3]. Gefordert wird der Nachweis eines Endokarditis-typischen Erregers in zwei unabhängig voneinander abgenommenen Blutkulturen oder persistierend positive Blutkulturen. Ist nur eines dieser beiden Hauptkriterien gegeben, so ist die Diagnose auch dann definitiv, wenn drei Nebenkriterien oder bei Fehlen beider Hauptkriterien fünf der folgenden Nebenkriterien vorliegen [4]:

- Prädisponierende Herzerkrankung oder i. v. Drogenabusus
- Körpertemperatur > 38 °C
- Vaskuläre Phänomene: schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen
- Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren
- Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit einer infektiösen Endokarditis zu vereinbarenden Erreger

Als zusätzliches mikrobiologisches Verfahren steht heute der Nachweis mittels PCR zur Verfügung [3], welche mit einer Sensitivität von 85% der Kultur mit einer Sensitivität von 45% deutlich überlegen ist.

Erregerspektrum im Wandel

Haupterreger sind und bleiben grampositive Kokken. Doch beim Erregerspektrum hat es in den letzten Jahren gewisse Verschiebungen dahingehend gegeben, dass vergrünende Streptokokken wie *Streptococcus viridans* seltener und *Staphylococcus aureus*, insbesondere *Staphylococcus aureus*, deutlich häufiger auftreten. Diese Erreger sind heute für fast 40% der Endokarditis-Fälle verantwortlich. Dies hat prognostische Relevanz, denn bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* ist das Komplikationsrisiko und damit auch Sterberisiko um das 3-Fache erhöht. Auch ein persistierender Erregernachweis nach Einleitung einer antibiotischen Therapie verschlechtert die Prognose deutlich.

Was die Echokardiographie betrifft, so sollte die transösophageale Echokardiographie (TEE) sehr großzügig eingesetzt werden, da die Sensitivität der transthorakalen Echokardiographie (TTE) deutlich niedriger ist. Immer indiziert ist die TEE dann, wenn mittels TTE ein positiver Befund erhoben wird, die Schallbedin-

gungen bei transthorakalem Vorgehen schlecht sind oder eine Klappenprothese bzw. intrakardiales Fremdmaterial vorliegt. Bei dringendem Verdacht auf eine Endokarditis empfiehlt sich bei primär unauffälligem Befund auch immer eine Kontrolle nach sieben bis zehn Tagen.

MRSA auf dem Vormarsch

Die empirische antibiotische Standardtherapie ist unverändert bei Nativklappen und Klappenprothesen > 12 Monate postoperativ: Ampicillin-Sulbactam plus Gentamicin oder Vancomycin plus Gentamicin. Bei Patienten mit einer Klappenprothese < 12 Monate postoperativ wird die Kombination Vancomycin plus Gentamicin plus Rifampicin empfohlen. Entscheidend ist, dass die Antibiose frühzeitig beginnt. Nach einer neueren Studie dürfte eine zweiwöchige Gabe von Gentamicin ausreichend sein, was im Hinblick auf die gefürchteten Nebenwirkungen vorteilhaft ist.

Ein großes Problem ist die Staphylococcus-aureus-Endokarditis. Diese ist in rund 50% der Fälle nosokomial bzw. Health-Care-assoziiert. Immer häufiger finden sich Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) und auch die Empfindlichkeit dieser MRSA-Stämme auf Vancomycin sinkt zunehmend. Bei Methicillin-sensiblen Erregern sollte weiterhin ein Beta-Lactam-Antibiotikum, nämlich Flucloxacillin in Kombination mit Gentamicin plus Rifampicin eingesetzt werden. Solche Patienten sollten nicht generell mit Vancomycin behandelt werden, bei ihnen ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum effektiver. Doch bei MRSA oder einer Penicillin-Allergie ist Vancomycin in Kombination mit Gentamicin und Rifampicin unverzichtbar. Eine Alternative ist Daptomycin.

Frühzeitig operieren

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die frühzeitige Indikationsstellung zur chirurgischen Sanierung die Prognose verbessert. Der Entschluss zum operativen Prozedere darf nicht als Versagen der konservativen Therapie gesehen werden, sondern muss immer Teil eines therapeutischen interdisziplinären Gesamtkonzepts sein. Es ist sinnvoll, die Operation bei einer noch kontrollierten Infektion durchzuführen. Ziel der Operation ist es, eine Ausbreitung der Infektion, eine Klappendestruktion mit konsekutiver Herzinsuffizienz und septisch-embolische Komplikationen zu verhindern. Wird der Patient erst dann operiert, wenn die Infektion unkontrolliert – also bereits septisch – verläuft, so steigt die Letalität von 12% auf 90%. Bei einer frühzeitigen Operation haben Endokarditis-Patienten heute dieselbe Überlebenschance wie Patienten bei einem elektiven Klappenersatz. Auch nach einer bereits eingetretenen neurologischen Komplikation embolischer Genese ist eine Operation sinnvoll, um weitere embolische Ereignisse zu verhindern.

Restriktionen bei Prophylaxe – ein Risiko?

Die Empfehlungen für eine Endokarditis-Prophylaxe wurden vor einigen Jahren sehr viel restriktiver formuliert. Danach soll eine solche nur noch bei Hochrisikopatienten, nämlich bei Patienten mit Zustand nach Endokarditis, mit angeborenen zyanotischen Vitien und bei Zustand nach Klappenersatz und nur bei zahnärztlichen Eingriffen mit Manipulation der Gingiva oder der periapikalen Zahnregion oder Perforation der oralen Mukosa durchgeführt werden. Begründet wird dies damit, dass es keine starke Evidenz für Wirksamkeit und Nutzen einer Antibiotika-Prophylaxe gibt. Aber umgekehrt gibt es natürlich keine Evidenz für eine Unwirksamkeit einer solchen. Diese aktuellen Leitlinien haben auch in Deutschland zu einem Rückgang der Antibiotika-Verordnungen im Rahmen der Endokarditis-Prophylaxe geführt.

In England wurde eine Zunahme von 35 Endokarditis-Fällen pro Monat für 2013 gegenüber dem historischen Trend von 2008 beobachtet [2]. Bei diesem Trend stellt sich zwangsläufig die Frage, ob dies die Folge der neuen restriktiven Empfehlungen ist. Doch eine Analyse der gemeldeten Fälle zeigt, dass die Streptokokken-induzierten Endokarditis-Fälle – und nur diese lassen sich durch eine Antibiotika-Prophylaxe verhindern – keinesfalls zugenommen haben, sondern lediglich die Staphylokokken-Endokarditiden. Und Staphylococcus aureus ist die

Hauptursache nosokomialer Bakteriämien. Somit spricht vieles dafür, dass für die Zunahme der Endokarditis-Fälle weniger die Einschränkung bei der Endokarditis-Prophylaxe als vielmehr das vermehrte Auftreten von Health-Care-assoziierten Infektionen verantwortlich ist [5, 6]. Dies zeigt auch die tägliche Erfahrung, nämlich dass immer häufiger Dialysepatienten, Diabetiker und solche mit einem kardialen Device betroffen sind. Daher sollte an den bestehenden Leitlinien [7] festgehalten werden.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Quellen

- Dr. Björn Pflicht, Dortmund; „Endokarditis-Update“ Vortrag im Rahmen des Cardio-Refreshers 2015, Wiesbaden, 16. Januar 2015.
Priv.-Doz. Dr. Guido Michels, Köln, Vortrag im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung „Was gibt es Neues in der Kardiologie 2015“, Köln, 17. Januar 2015.

Literatur

1. Edwards AM, et al. How does Staphylococcus aureus escape the bloodstream? Trends Microbiol 2011;19:184-90.
2. Dayer MJ. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. Lancet 2014. pii: S0140-6736(14)62007-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9. [Epub ahead of print].
3. Habib G, et al. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2369-413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer.
4. Hoen B, et al. Infective Endocarditis. N Engl J Med 2013;368:1425-33.
5. Slipczuk L, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. PLoS ONE 8(12): e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665.
6. Thuny F, et al. Infective Endocarditis: Prevention, Diagnosis, and Management. Can J Cardiol 2014;30:1046-57.
7. Al-Nawas B, Block M, Ertl G, et al. Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuaufgabe 2009). Kardiologie 2010;4:285-94

Gibt es heute noch eine Indikation für die Therapie mit Amiodaron?

Als vor einigen Jahren Dronedaron, eine Amiodaron-strukturverwandte Verbindung, als neues Antiarrhythmikum europaweit zugelassen wurde, schien die Ära von Amiodaron zu Ende zu sein. Man sprach auch von einem Auslaufmodell.



[Foto: privat]

Auf den ersten Blick ist Dronedaron im klinischen Wirkungsspektrum Amiodaron ähnlich, hat aber günstigere pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften und – wichtiger noch – erheblich weniger schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Alles schien dafür zu sprechen, dass Dronedaron Amiodaron langfristig ersetzen kann.

Doch schon die präklinischen Daten wiesen auf Unterschiede zwischen beiden Antiarrhythmika hin:

Quantitative Unterschiede in der Beeinflussung verschiedener Ionenkanäle und – hierdurch erklärbar – Unterschiede in der Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Herzrhythmusstörungen.

Zwei Beobachtungen machten auf mögliche Limitationen dieses Amiodaron-Derivates aufmerksam:

Es ließ sich keine eindeutige Dosisabhängigkeit des therapeutischen Effektes, im Gegensatz zu Amiodaron, nachweisen. Dronedaron ist das einzige Antiarrhythmikum, das nur in einer fixen Dosis von 2-mal 400 mg täglich verabreicht wird. Außerdem stellte sich in Studien nach der Zulassung heraus, dass Dronedaron gegen Vorhofflimmern deutlich weniger wirksam ist als Amiodaron. Trotzdem: Dronedaron hat heutzutage einen festen Platz in der Therapie von Vorhofflimmern. Es kann Amiodaron aber nicht ersetzen.

Wo ist heutzutage der Platz von Amiodaron?

Fragt man den Nichtspezialisten, so hat Amiodaron heute keine Bedeutung mehr. Aber selbst unter Kardiologen wird man diametral entgegengesetzte Meinungen zu dieser Frage hören. Wo liegt die Ursache dafür?

Der schlechte Ruf von Amiodaron beruht ganz entscheidend auf der vor allem in den USA über Jahre praktizierten Hochdosistherapie. Nach dem Motto „viel hilft viel“ wurden nach Aufsättigung tägliche Erhaltungsdosierungen von 400 bis 600 mg über Monate eingesetzt. Dies insbesondere zur Therapie von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, wie der anhaltenden Kammertachykardie oder Zustand nach Reanimation wegen Kammerflimmerns zur Rezidivprophylaxe des plötzlichen Herztods. Diese hohen Dosierungen waren wirksamer als niedrige (z. B. 200 mg täglich). Die Grenzen dieser Therapie zeigten sich aber vor allem in den schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Fast bei allen Patienten musste die Erhaltungstherapie mit diesen Dosierungen wegen solcher schwerer, zum Teil irreversibler Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Aus guten Gründen geht man daher in der Dosierung auf die ursprüngliche tägliche Dosis von 200 mg zurück.

Was meint Niedrigdosis-Therapie?

Man spricht von einer solchen Therapie, wenn Amiodaron in Dosierungen zwischen 100 und 300 mg täglich eingesetzt wird. Besser kann man den notwendigen Dosisbereich durch Messung der Plasmakonzentration von Amiodaron und dessen Hauptmetabolit Desethylamiodaron im pharmakokinetischen Gleichgewicht beschreiben! Warum? Bekanntlich ist die Bioverfügbarkeit von Amiodaron interindividuell variabel, sie liegt zwischen 30 und 80% der verabreichten Dosis.

Interindividuell unterschiedlich sind auch das Verteilungsvolumen (Gewebekonzentration) und die Konzentration der therapeutisch ebenfalls wirksamen und toxischen Hauptmetaboliten. Dies erklärt, weshalb man bei verschiedenen Patienten mit der gleichen Dosis unterschiedliche Plasmakonzentrationen erreicht. Mit der gleichen Dosis liegt man bei einem Patienten im subtherapeutischen, beim anderen im therapeutischen und beim dritten im suprathérapeutischen/toxischen Bereich.

Häufig hört man das Argument, die Bestimmung der Plasmakonzentration sei bei einem Arzneistoff mit einem so hohen Verteilungsvolumen sinnlos. Dieses Argument zeugt von fehlendem Verständnis für Pharmakokinetik. Im Gleichgewicht, das heißt nach Aufsättigung, steht die Plasmakonzentration von Amiodaron in direkter Beziehung zur Gewebekonzentration. Allerdings benötigen verschiedene Patienten beziehungsweise verschiedene Rhythmusstörungen unterschiedliche Plasmakonzentrationen zur therapeutischen Beeinflussung der Arrhythmie: Ein Patient benötigt eine Plasmakonzentration von 0,5 µg/ml, ein anderer dagegen von 1,2 µg/ml. Anders als die Angaben auf vielen Laborwertbögen liegt der normale therapeutische Bereich für Amiodaron und dessen Hauptmetabolit zwischen 0,5 und 1,5 µg/ml. Auf den Laborwertbögen finden sich häufig Angaben bis zu 2,5 µg/ml. Im Gleichgewicht sollte der Metabolit in einem etwa ähnlichen Konzentrationsbereich liegen.

Was bringt die Niedrigdosis-Therapie?

Sie ist – um es vorab deutlich zu machen – kein Allheilmittel gegenüber Herzrhythmusstörungen. Sie ersetzt weder die Vorhofflimmerablation noch die Defibrillator-Implantation bei ventrikulären Arrhythmien und auch die Therapie mit anderen Antiarrhythmika nicht. Sie ist vermutlich nicht in der Lage, den plötzlichen Herztod zu verhindern. Sie kann lediglich die Häufigkeit von adäquaten Schocks durch einen Defibrillator reduzieren.

Wichtigstes und häufigstes Einsatzgebiet – und hier ist die Effektivität zweifellos nachgewiesen – ist die Prävention und Therapie von *Vorhofflimmern*.

Bei dieser Indikation ist Amiodaron auch in niedriger Dosierung effektiv und wirksamer als andere Antiarrhythmika wie Flecainid, Propafenon oder Dronedaron. Einen Vorteil gegenüber den Klasse-IC-Antiarrhythmika hat Amiodaron insofern, als es bei Vorhofflimmern die Kammerfrequenz deutlich reduziert. Dies gilt sowohl für persistierendes als auch für paroxysmales Vorhofflimmern. Nach erfolgreicher DC-Kardioversion ist Amiodaron effektiver als andere Antiarrhythmika, den Sinusrhythmus zu erhalten.

Wo liegen die Vorteile und wo die Nachteile einer Niedrigdosis-Therapie mit Amiodaron?

Vorteil ist die im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika geringere Häufigkeit proarrhythmischer Nebenwirkungen. So kann eine Therapie mit Amiodaron auch unter ambulanten Bedingungen mit einer Aufsättigungstherapie eingeleitet werden. Weiterer Vorteil ist die gute subjektive Verträglichkeit.

Nachteil sind die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen dieses Arzneimittels. Heute weiß man, dass deren Häufigkeit von der Aggressivität der Aufsättigung, der Gesamtdosis zur Aufsättigung und der Dosierung unter Dauertherapie abhängt. Zusätzlich spielen für Nebenwirkungen disponierende Bedingungen seitens des Patienten eine Rolle, wie vorbestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen und neurologische Erkrankungen (z. B. Polyneuropathie).

Ein weiterer *Nachteil* ist die Notwendigkeit engmaschiger Kontrollen der Patienten. So sollten klinische, elektrokardiographische und laborchemische Kontrollen in dreimonatigen Abständen durchgeführt werden. Nur so lassen sich schwerwiegende und eventuell lebensbedrohliche Nebenwirkungen von Amiodaron frühzeitig erkennen, behandeln und vermeiden.

Wo kann die Niedrigdosis-Therapie von Amiodaron heutzutage eingesetzt werden?

- Behandlungsbedürftiges paroxysmales Vorhofflimmern oder Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion, wenn Klasse 1C-Antiarhythmika oder Dronedaron nicht wirksam sind, wegen Nebenwirkungen nicht vertragen werden oder nicht indiziert sind (schwere linksventrikuläre Dysfunktion).
Als Dauertherapie nur bei alten Patienten (z. B. jenseits des 75. Lebensjahres), als vorübergehende Therapie auch bei jüngeren Patienten bis zur Durchführung einer Ablationsbehandlung des Vorhofflimmerns.
- Probatorische Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bei persistierendem Vorhofflimmern, um zu prüfen, ob die vom Patienten berichteten Beschwerden tatsächlich durch Vorhofflimmern bedingt sind.
- Minderung der Kammerfrequenz bei persistierendem Vorhofflimmern mit rascher Überleitung und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz, wenn dies nicht anders erreichbar ist.
- Häufige adäquate Entladungen eines ICD (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) wegen anhaltender Kammertachykardien oder Kammerflimmern bis zur Ablationsbehandlung der Arrhythmie.
- Therapierefraktäres rezidivierendes Kammerflimmern in der Reanimationssituation (i. v. Gabe).

Empfehlung für die Dosierung von Amiodaron:

- Aufsättigung mit 3×200 mg täglich über 10 Tage
- Anschließend 2×200 mg täglich über 10 Tage
- Anschließend 1×200 mg täglich bis auf Weiteres

*Prof. Dr. med. Thomas Meinertz,
Hamburg*

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de/>) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.

Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel



Was gibt es zu beachten?

Torsten Konrad, Cathrin Theis, Sebastian Sonnenschein, Thomas Rostock und Hanke Mollnau, Mainz

Eine Vielzahl von Arzneimitteln kann durch Interaktionen an kardialen Ionenkanälen zu einer Verlängerung der Repolarisation führen und damit das Risiko für potenziell letale Torsades-de-pointes-Tachykardien (TdP-Tachykardien) erhöhen. Seit der Entdeckung dieser seltenen, aber zum Teil schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen nimmt die Bedeutung der hierdurch verursachten QT-Zeit-Verlängerung sowohl in der präklinischen Entwicklung als auch in Pharmakovigilanz-Untersuchungen eine bedeutende Stellung ein. Daher ist das Bewusstsein für eine QT-verlängernde Potenz, die korrekte Messung der QT-Zeit, die Beurteilung der gemessenen Werte und eine individualisierte Risikoabschätzung für alle klinisch tätigen Ärzte wichtig.

Arzneimitteltherapie 2015;33:91-5.

Einleitung

Herzrhythmusstörungen und der hierdurch bedingte plötzliche Herztod stellen eine führende Todesursache in den Industrienationen dar [19]. Bedeutsam ist, dass hiervon häufig jüngere Menschen betroffen sind. Das Long-QT-Syndrom ist dabei eine Erkrankung mit einem bedeutsamen Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen. Im Oberflächen-EKG zeigen sich bei diesen Patienten ein verlängertes QT-Intervall und ein damit einhergehendes erhöhtes Risiko für Synkopen beziehungsweise für einen plötzlichen Herztod. Zu unterscheiden ist ein angeborenes, vermutlich monogenetisch bedingtes Long-QT-Syndrom von einer erworbenen QT-Zeit-Verlängerung zum Beispiel durch Arzneimittel, Elektrolytstörungen oder kardiale Erkrankungen.

Historie

Der erste publizierte Fall einer Patientin mit einem am ehesten vererbten Long-QT-Syndrom geht auf das Jahr 1856 und den deutschen Mediziner Friedrich Ludwig Meissner in Leipzig zurück. Er beschrieb den plötzlichen Tod eines jungen taubstummen Mädchens. Auslöser war eine Schrecksituation durch den Lehrer [9]. Danach folgten vereinzelte Fallbeschreibungen, jedoch waren sich die Autoren weder der Signifikanz eines verlängerten QT-Intervalls noch über deren Form der Vererbung bewusst. Erst in den 1950er-Jahren beziehungsweise mit der Publikation von Jervell, Lange-Nielsen konnte eine vererbte QT-Verlängerung mit dem Auftreten des plötzlichen Herztods in Verbindung gebracht werden [6]. Die vererbten Formen des verlängerten QT-Intervalls sind heterogen und werden entweder autosomal rezessiv oder (deutlich häufiger) autosomal dominant ver-

erbt. Mit dem Beginn molekularer Untersuchungsmethoden wurde das Long-QT-Syndrom mit den entsprechenden genetischen Varianten weiter differenziert. Bislang stellen Mutationen an drei Hauptgenen (KCNQ1, KCNH2 und SCN5A) etwa 90% aller positiven Genotypisierungen dar [7, 15]. Darüber hinaus wurden zehn weitere Gene klassifiziert, die ebenfalls für ein Long-QT-Syndrom ursächlich sein können.

Die verantwortlichen Gene kodieren Funktion und Aufbau von Ionenkanälen in der Membran von Kardiomyozyten und beeinflussen damit direkt oder indirekt den Ablauf der kardialen Repolarisation.

Erstmals wurde 1995 publiziert, dass medikamentös verursachte QT-Zeit-Verlängerungen durch Interaktionen an einem kardialen Kaliumkanal bedingt sein können (HERG-Kanal, ähnlich wie Long-QT-2-Syndrom) [12]. Diese Erkenntnisse haben mittlerweile Auswirkungen auf die Entwicklung und Freigabe von Arzneimitteln [4]. Die Folgen von Substanzen mit Einfluss auf die kardiale Repolarisation wurden repräsentativ erstmalig in dem Beispiel des Antimalariamittels Chinidin deutlich. Der Wirkstoff aus Chinarindenbäumen wurde seit dem Ende des 19. Jahrhunderts außer bei Infektionskrankheiten auch in der Behandlung von Vorhofflimmern eingesetzt [5]. In einer Analyse von Levy im Jahre 1922 [8], in der etwa 460 Personen retrospektiv untersucht wurden, kam es bei circa 1% der Patienten unter der Gabe von Chinidin zu Synkopen mit einem

Dr. med. Torsten Konrad, Dr. med. Cathrin Theis, Dr. med. Sebastian Sonnenschein, Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Dr. med. Hanke Mollnau, Universitätsmedizin Mainz, 2. Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung für Elektrophysiologie, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, e-Mail: torsten.konrad@unimedizin-mainz.de

Kasuistik

Eine 68-jährige Patientin stellte sich aufgrund eines unklaren Infektes und aktuell durchgeführter Chemotherapie bei metastasiertem Mamma-Karzinom vor. Folgende Arzneistoffe wurden der Patientin nach stationärer Aufnahme verordnet:

- Piperacillin + Tazobactam 4,5 g i.v. 1-1-1-1
- Clarithromycin 250 mg p.o. 1-0-1.
- Darüber hinaus wurde Torasemid 10 mg/Tag p.o. eingenommen.

Relevante kardiale Vorerkrankungen lagen nicht vor, frühere Synkopen und plötzliche vorzeitige Todesfälle oder Kindstode in der Familie wurden verneint. Die Nierenfunktion war normal (eGFR > 60 ml/min).

Am Aufnahmetag kam es zu einer Synkope mit beobachtetem Herz-Kreislauf-Stillstand und konsekutiver kurzer kardiopulmonaler Reanimation bei Kammerflimmern über 2 min (1 Zyklus). Eine koronare Herzerkrankung konnte invasiv ausgeschlossen werden. Echokardiographisch sowie im Verlauf im Kardio-MRT bestand kein Hinweis für eine strukturelle Herzerkrankung bei guter linksventrikulärer Funktion. In der intensivmedizinischen Überwachung zeigten sich eine deutlich verlängerte QTc-Zeit von 600 ms, ein ventrikulärer Bigeminus mit R-auf-T-Phänomen und eine Hypokaliämie von 3,2 mmol/l (Abb. 1). Trotz raschem Ausgleich der Hypokaliämie sowie Magnesiumgabe zeigten sich multiple symptomatische TdP(Torsade de pointes)-Tachykardien (Abb. 2). Erst nach ventrikulärer Stimulation mit 110/min mittels passagerer Schrittmachersonde wurde eine Rhythmusstabilisierung erzielt.

Nach drei Tagen konnte die tachykarde Schrittmacherstimulation unter zwischenzeitlich eingeleiteter Propranolol-Therapie beendet werden. In einem vor einigen Jahren beim Hausarzt dokumentierten EKG zeigten sich bereits eine QTc-Zeit von 480 ms sowie eine auffällige, doppelgipfelige T-Welle (Abb. 3). In der Sequenzierung der häufigsten ein Long-QT-Syndrom verursachenden Gene konnte eine Mutation im Kaliumkanal KCNH2 (hERG-Gen) nachgewiesen werden. Diese Mutation ist als ursächlich für ein Long-QT-2-Syndrom publiziert, der funktionelle Effekt für den I_{Kr}-Strom ist bedeutend. Bei dem I_{Kr}-Strom handelt es sich um einen schnellen Kaliumausstrom aus der Zelle. Eine Verringerung dieses Kaliumausstroms (zum Beispiel durch eine genetische Mutation) führt zu einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer und damit zu einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG.

Retrospektiv ist in diesem Fall daher von einem (bisher unbekanntem) Long-QT-2-Syndrom mit multiplen TdP-Tachykardien unter QT-verlängernder Medikation mit Clarithromycin sowie einer Hypokaliämie unter Torasemid als kausal auszugehen.

EKG-Dokumentationen zur Kasuistik

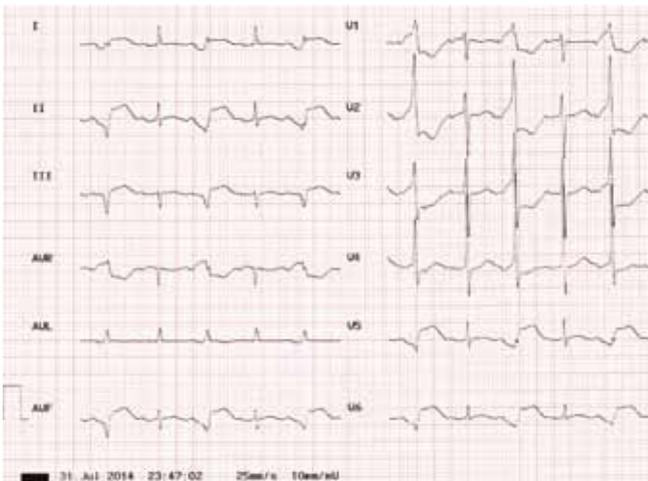


Abb. 1. EKG nach CPR (cardiopulmonary resuscitation). Sinusrhythmus, 100/min, QTcBazett 581 ms, QTcFridericia 534 ms, auffällig: bei jedem zweiten QRS-Komplex kommt es zu einer Fusion mit einer ventrikulären Extrasystole.

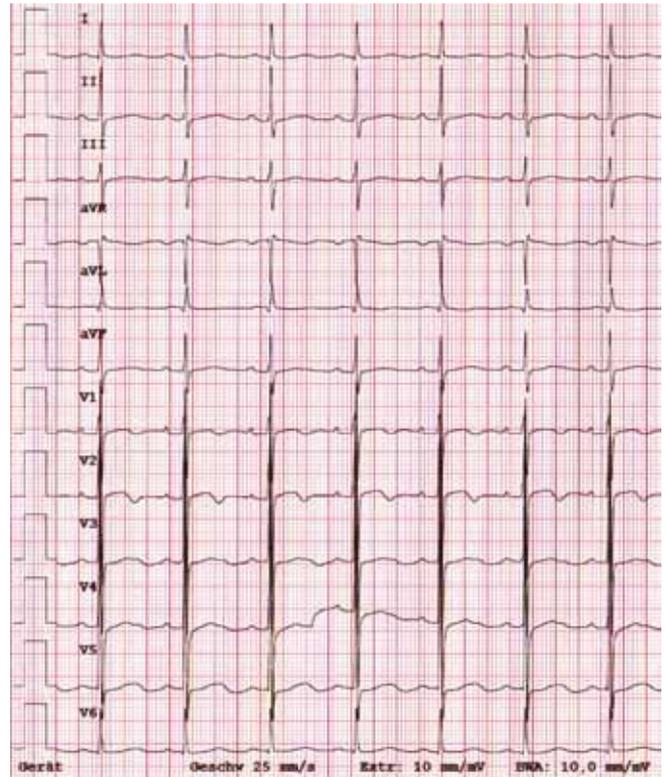


Abb. 3. EKG der Patientin ohne QT-Zeit verlängernde Medikation und Normkaliämie. Die QTc-Zeit beträgt 485 ms bei 80/min, auffällig ist die doppelgipfelige T-Welle in V3/V4.

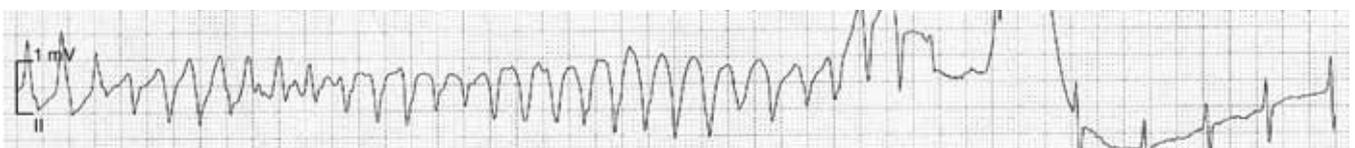


Abb. 2. TdP(Torsade de pointes)-Tachykardien mit Terminierung mittels präkordialem Faustschlag

plötzlichen Herztod. Mittlerweile ist eine Vielzahl an Arzneimitteln beziehungsweise Substanzen identifiziert worden, die Einfluss auf die Ionenkanäle von Kardiomyozyten nehmen und konsekutiv zur QT-Zeitverlängerung führen können. Diese Patienten sind in der Repolarisationsphase der elektrischen Erregung vulnerabel für das Auftreten von Kammerarrhythmien. Arzneimittel mit erhöhtem Potenzial für QT-verlängernde Wirkungen sind vor allem Psychopharmaka, Antibiotika und Antiarrhythmika.

Bedeutung der QT-Zeit-Verlängerung

Generell wird durch eine Verlängerung der QT-Zeit das Risiko für TdP(Torsade de pointes)-Tachykardien erhöht. Es wurde errechnet, dass das Risiko für arrhythmogene Ereignisse um 1,0052 für jede Millisekunde QT-Zeit-Verlängerung oberhalb einer QT-Zeit von 400 ms erhöht wird. Damit besteht bei einer QTc > 500 ms ein 1,66-faches Risiko und bei einer QTc > 550 ms ein 2,14-faches Risiko im Vergleich zu einer QTc von 400 ms [17].

Es existieren jedoch weitere Faktoren, die das Risiko beeinflussen. Diese sind zum Teil substanzspezifisch. Zum Beispiel kann Amiodaron die QT-Zeit stark verlängern, das arrhythmogene Risiko ist aber relativ gering im Vergleich zu anderen Substanzen. Andere Risikofaktoren sind Begleiterkrankungen (z. B. KHK, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz), Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), die gleichzeitige Einnahme mehrerer QT-verlängernder Arzneistoffe oder Arzneimittel-Interaktionen. Ein besonders hohes Risiko haben Patienten mit Mutationen, die ein angeborenes Long-QT-Syndrom (LQTS) verursachen. Vermutlich dürften 20–30% der Patienten, die unter Arzneimitteln TdP-Tachykardien bekommen, eine LQTS-verursachende Mutation haben. Neben der QT-Zeit müssen daher weitere Faktoren berücksichtigt werden.

In einer Untersuchung mit 229 Patienten, bei denen eine TdP-Tachykardie durch Arzneimittel (keine Antiarrhythmika) dokumentiert werden konnte, wurden deren Patientencharakteristika näher untersucht [18]. Hierbei hatten 96% der Patienten mindestens einen Risikofaktor (wie in Tab. 1) und 72% zwei oder mehr. Dies macht deutlich, dass ein Großteil der Patienten, die eine TdP-Tachykardie entwickeln, neben der Einnahme von QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln weitere Risiken hat. Im Umkehrschluss besteht ein geringes Risiko, wenn keine weiteren Risikofaktoren bestehen [18].

Tab 1. Risikofaktoren für Torsade-de-pointes-Tachykardien

Häufige Risikofaktoren	Seltene Risikofaktoren
Weibliches Geschlecht	Angeborenes LQTS
Herzerkrankungen (KHK, Hypertrophie, Herzinsuffizienz und weitere)	Bradykardie
Hypokaliämie (z. B. durch Diuretika)	Mitralklappenprolaps
Mehrere QT-verlängernde Arzneistoffe	HIV/AIDS
Arzneimittel-Interaktionen	Anorexia nervosa
Hohe Serumspiegel QT-verlängernder Arzneistoffe (z. B. Niereninsuffizienz)	

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; KHK: Koronare Herzkrankheit; LQTS: Long-QT-Syndrom

Exkurs 1: Wie wird die QT-Zeit gemessen?

Die QT-Zeit im EKG umfasst den Beginn der Q-Zacke und endet am Ende der T-Welle, dort, wo sie die isoelektrische Linie kreuzt. Das Intervall stellt damit die Zeit vom Beginn der Kammer-Depolarisation bis zum Abschluss der Repolarisation dar. Es besteht somit ein komplexer Zusammenhang zwischen Dauer des zellulären transmembranen Aktionspotenzials und der QT-Dauer [10]. Die Messung des QT-Intervalls sollte vorrangig in Ableitung II oder in den Ableitungen V5/V6 erfolgen, da hier aufgrund des Repolarisationsvektors das Auftreten von U-Wellen minimiert und somit die T-Welle besser unterschieden werden kann. Die Aktionspotenziale unterliegen unterschiedlichen Einflüssen, wie zum Beispiel durch Arzneimittel, das autonome Nervensystem, Elektrolyte, interventrikuläre Leitungsverzögerungen und vor allem der Herzfrequenz. Aufgrund dessen wird empfohlen, das arithmetische Mittel in fünf aufeinanderfolgenden Schlägen unter Sinusrhythmus oder von zehn Schlägen bei Vorhofflimmern zu messen. Zuletzt muss der erhobene Messwert noch mittels der Bazett-Formel ($QTc [ms] = QT [ms] / \sqrt{RR [s]}$) auf die bestehende Herzfrequenz korrigiert werden [1]. Die Bazett-Formel führt jedoch bei Herzfrequenzen > 100 bpm zu einer Überkorrektur bzw. < 60 bpm zu einer Unterkorrektur, sodass außerhalb dieses Herzfrequenzspektrums das QT-Intervall nach der Fridericia-Formel ($QTc [ms] = QT [ms] / RR [s]^{1/3}$) korrigiert werden sollte [2]. Bei Vorliegen von interventrikulären Leitungsverzögerungen zum Beispiel in Form eines Rechts- (RSB) bzw. Linksschenkelblocks (LSB) führt dies zu einer deutlichen Verzögerung der Depolarisation, konsekutiv der Repolarisation und somit zu einer verlängerten QT-Zeit. Die Dauer des QT-Intervalls erscheint im Vergleich zwischen beiden Blockbildern bei RSB kürzer [14]. Man nimmt an, dass das JT-Intervall die Dauer der Repolarisation bei Patienten mit RSB oder LSB besser darstellt [13], zumal gezeigt werden konnte, dass die JT-Zeit im Vergleich zur QT-Zeit einen signifikant höheren prognostischen Wert in Bezug auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Schenkelblockierungen hat [3]. Es wird daher bei Vorhandensein von Schenkelblockierungen oder bei Patienten mit rechtsventrikulärer Stimulation (z. B. bei Herzschrittmacherpatienten) empfohlen, die JTc-Zeit zu verwenden [16, 20]. Die QT-Zeit variiert darüber hinaus in Abhängigkeit des Geschlechts, sodass bei Männern die Normwerte für die QT-Zeit von 370 ms bis 430 ms und bei Frauen bis 460 ms angegeben werden.

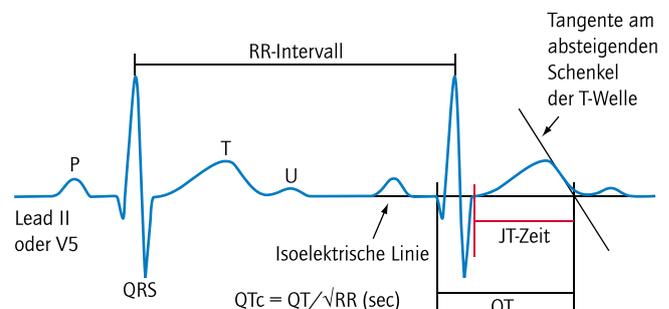


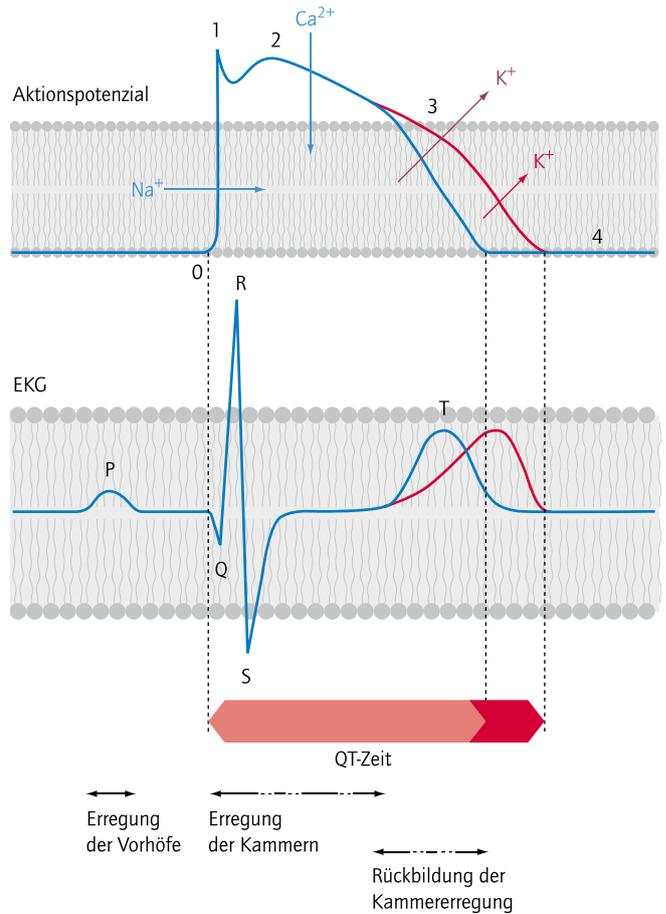
Abb. 4. Messung der QT/JT-Zeit. Um das Ende der T-Welle zu bestimmen, wird eine Tangente am absteigenden Schenkel der T-Welle eingezeichnet. Dort, wo die Tangente die isoelektrische Linie schneidet, ist definitionsgemäß das Ende der QT-Zeit. Optisch ist die QT-Zeit meistens verlängert, wenn sie beim Betrachten eines EKG mehr als die Hälfte des RR-Intervalls einnimmt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Exkurs 2: Mechanismen der Arrhythmogenese

Für die Dauer der QT-Zeit ist besonders das Plateau (Phase 2) des Membranpotenzials der Kardiomyozyten bedeutend. Die Plateauphase wird durch verschiedene Kaliumkanäle (führt zu Kaliumausstrom) und Calciumkanäle (führt zu Calciumeinstrom) gebildet (Abb. 5). Ein Kaliumkanal, der für den I_{Kr} Strom (r =rapid) verantwortlich ist, ist der Interaktionspunkt für QT-verlängernde Arzneimittel. Einige QT-Zeit verlängernde Arzneimittel führen durch eine Hemmung des I_{Kr} zu einem verminderten Kaliumausstrom. Damit wird die Plateauphase und somit die Repolarisation verlängert, was sich elektrokardiographisch in einer verlängerten QT-Zeit ausdrückt. Die Entstehung von TdP(Torsade de pointes)-Tachykardien wird vermutlich durch sogenannte frühe Nachdepolarisationen ausgelöst. Diese könnten (wenn überschwellig) eine früh einfallende ventrikuläre Extrasystole auslösen, die zur Entstehung einer TdP-Tachykardie führen kann. Typisch für die Induktion von TdP-Tachykardien ist eine „short-long-short“ Sequenz: Nach einem Sinusschlag folgt eine VES (ventrikuläre Extrasystole), dann eine kompensatorische Pause, ein Sinusschlag und wieder eine VES, die dann eine TdP-Tachykardie auslöst (Abb. 6). Die Aufrechterhaltung der Tachykardie geschieht dann vermutlich über Reentry-Mechanismen.



Praktisches Vorgehen

In der Praxis ist ein Bewusstsein für die QT-verlängernde Potenz eines Arzneimittels wichtig. Falls es gleichwertige Präparate ohne Potenzial für eine QT-Verlängerung gibt, sollten diese bevorzugt werden. Vor der Gabe von QT-verlängernden Arzneimitteln sollte in der Anamnese nach früheren Synkopen oder plötzlichen, vorzeitigen (ungeklärten) Todesfällen in der Familie oder Kindstoden als Hinweis auf ein angeborenes Long-QT-Syndrom gefragt werden. Die Anfertigung eines EKG vor der Gabe eines QT-verlängernden Arzneimittels ist generell sinnvoll (aber nicht obligat bei Fehlen von weiteren Risikofaktoren). Falls zusätzliche Risikofaktoren (Tab. 2) bestehen, sollte nach dem Therapiebeginn mit einem QT-verlängernden Arzneimittel nach 2 bis 3 Tagen ein Kontroll-EKG geschrieben werden.

Als Faustregel gilt generell, dass eine QT-verlängernde Medikation abgesetzt werden sollte, wenn die QTc-Zeit um > 50 ms zunimmt oder die absolute QTc-Zeit 500 ms überschreitet. In dem Rahmen 440/460 ms bis 500 ms der gemessenen QTc-Zeit liegt ein Graubereich vor. Falls das Arzneimittel dringend indiziert ist, kann es prinzipiell in diesem Fall weiter eingenommen werden.

Tab. 2. Risikoklassen in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren [mod nach 17]

Risiko	Definition	Initiales EKG	FU EKG	Kardiologische Vorstellung	EKG-Monitoring
Sehr gering	Keine RF	+/-	-	-	-
Gering	Frauen ohne RF	+/-	-	-	-
Mittel	Andere RF wie Herzerkrankung	+	+	-	-
Hoch	Arzneimittelinteraktionen	+	+	+/-	+/-
Sehr hoch	Hinweise für angeborenes LQT	+	+	+	+

Initiales EKG: EKG vor Beginn einer QT-verlängernden Medikation; FU EKG: EKG 2-3 Tage nach Beginn der QT-verlängernden Medikation; Kardiologische Vorstellung: Vor Beginn der Behandlung kardiologische Vorstellung; EKG Monitoring: Einstellung auf das QT-verlängernde Medikament stationär unter EKG-Monitoring. LQT: Long QT; RF: Risikofaktor

Abb. 5. Schematische Darstellung des kardialen Aktionspotenzials und der Auswirkung einer Verlängerung der Plateauphase auf die QT-Zeit

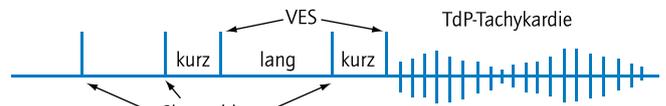


Abb. 6. Schematische Darstellung einer Long-Short-Long Sequenz mit Induktion einer TdP(Torsade de pointes)-Tachykardie. VES: ventrikuläre Extrasystole

Die Kombination mit weiteren QT-verlängernden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Auf Arzneimittel-Interaktionen, die zu einer Erhöhung des Serumspiegels des QT-verlängernden Arzneistoffs führen, ist zu achten. Zusätzlich sollte die T-Wellen-Morphologie beurteilt und auf Elektrolytstörungen geachtet werden. Generell ist jedoch zu sagen,

dass das Risiko entsprechend der QTc-Zeit vermutlich linear zunimmt und alle Grenzwerte artifiziell sind [11]. Zusätzlich kann das Risiko durch kaliumreiche Ernährung sowie gelegentliche Kontrollen des Serumkaliumspiegels (insbe-

sondere bei Einnahme von Diuretika) vermutlich gesenkt werden.

Unter QT-verlängernder Medikation sollte gezielt nach Synkopen/Präsynkopen gefragt werden. Im Falle einer Synkope sollte eine sorgfältige Ursachenabklärung erfolgen, im Zweifel muss die QT-verlängernde Medikation beendet werden.

Wenn TdP-Tachykardien dokumentiert werden oder Hinweise auf ein angeborenes Long-QT-Syndrom besteht, ist eine Vorstellung bei einem Kardiologen zu empfehlen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit kardialen Ionenkanalerkrankungen hat. Eine Sequenzierung der häufigsten QT-verlängernden Gene sowie eine Umfelddiagnostik sind in diesem Fall zu empfehlen.

Übersicht der QT-verlängernden Arzneistoffe

Eine fortlaufend aktualisierte Liste der Arzneistoffe, die die QT-Zeit verlängern, ist unter www.qtdrugs.org zu finden.

Beispiele für häufig eingesetzte Arzneimittel mit QT-verlängernder Potenz sind (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Antibiotika
 - Chinolone (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)
 - Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarythromycin)
- Antidepressiva
 - Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Desipramin)
 - SSRI (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin)
- Antiarrhythmika
 - Nahezu bei allen, besonders bei Amiodaron, Sotalol, Dronedaron, Chinidin
- Sonstige
 - Furosemid, Hydrochlorothiazid, Methadon, Lithium, Sevofluran, Pantoprazol, Ranolazin, Tacrolimus, Tamoxifen, Voriconazol, Fluconazol, Alfuzosin, Haloperidol, Ipratropin, Ondansetron

Interessenkonflikterklärung

TK, CT, SS, TR und HM geben keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel an.

Drug-induced QT prolongation – What clinicians should know

Some drugs have the ability to cause prolongation of ventricular repolarization by effecting cardiac potassium channel activities. These mechanisms may result in prolongation of the QT interval and potentially cause life-threatening Torsade de pointes tachycardia. The awareness of drug induced QT prolongation increases in preclinical stages of drug development as well

as post-marketing observations. Therefore, clinicians should be aware of QT interval prolonging potency, how to measure the QT interval correctly and how to assess the individual risk of patients.

Key words: Adverse effect, QT interval, QTc, polymorphous ventricular tachycardia, torsade de pointes.

Literatur

1. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1918;7:353–70.
2. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECG's from healthy children. *Heart* 2001;86:199–202.
3. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. *Circulation* 2003;108:1985–9.
4. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, et al., and Independent Academic Task Force. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:475–95.
5. Frey W. About atrial fibrillation in humans, and its elimination by quinidine. *Berl Klin Wochenschr* 1918;55:417–9.
6. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT-interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59–68.
7. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm* 2009;6:1297–303.
8. Levy RL. Clinical studies of quinidine. IV. The clinical toxicology of quinidine. *J Am Med Assoc* 1922;79:1108–13.
9. Meissner FL. (1856). Taubstummheit und Taubstummtenbildung. Leipzig, Heidelberg: Winter, 1856:119–20.
10. Moss AJ. Measurement of the QT-interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;73:228–58.
11. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
12. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995;81:299–307.
13. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT-interval. *Am J Cardiol* 1992;70:103.
14. Talbot S. QT interval in right and left bundle-branch block. *Br Heart J* 1973;35:288–91.
15. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005;2:507–17.
16. Tsai SF, Houmsse M, Dakhli B, et al. QTc compared to JTc for monitoring drug-induced repolarization changes in the setting of ventricular pacing. *Heart Rhythm* 2014;11:485–91.
17. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by non-cardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:415–27.
18. Viskin S, Zeltser D, Justo D, et al. Torsade de pointes due to medications administered for non-cardiac indications: Most patients have risk factors that can be easily identified. *PACE* 24:635, 2002 (abstr).
19. Willich SN, Levy D, Rocco MB, et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60: 801–6.
20. Zhou SH, Wong S, Pentti MR, et al. Should the JT rather than the QT interval be used to detect prolongation of ventricular repolarization? An assessment in normal conduction and in ventricular conduction defects. *J Electrocardiol* 1992;25(Suppl):131–6.

Medizinische Statistik**Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe**

Von Wilhelm Gaus und Rainer Mucho.
Schattauer, Stuttgart 2013. 640 Seiten, 120
Abbildungen (schwarz/weiß). ISBN 978-3-
7945-2931-5. Gebunden 59,99 Euro. E-Book:
ISBN 978-3-7945-6762-1. PDF 59,99 Euro.

Hazard-Ratio, Odds-Ratio, Relative Risk? Was war gleich der Unterschied? Was passiert mit der Kaplan-Meier-Kurve, wenn ein Patient ausgeschlossen wird? T-Test und Student-Verteilung? Das kommt Ihnen alles bekannt vor, aber Sie „schwimmen“ etwas? Dann kann Ihnen dieses Buch vielleicht weiterhelfen.

Medizinische Statistik enthält tatsächlich alles, was der Arzt an Statistik braucht und darüber hinaus vielleicht brauchen könnte.

Alle Begriffe, selbst die einfachsten, werden erklärt. Die klare Strukturierung hilft dabei, sich zurechtzufinden. Gerade in den ersten Kapiteln wirkt das Buch daher eher wie eine Begriffssammlung als ein Statistiklehrbuch. Allerdings liegt hier auch nicht die Stärke des Werks. Auch wenn man es

aufgrund seiner zahlreichen Beispiele und Übungsaufgaben ebenfalls als solches nutzen könnte, ist das Buch gerade wegen seiner stringenten Strukturierung ein ideales Nachschlagewerk für den Arzt in der (medizinischen) Forschung.

Querverweise helfen weiter, sollten Grundlagen fehlen, um das aktuell Gelesene zu verstehen. Komplizierte mathematische Schreibweisen werden an den betreffenden Stellen erklärt. Wo die Herleitung einer Formel nicht zum Verständnis beiträgt, wird stattdessen prosaisch auf das Thema hingeführt. Es finden sich auch Kapitel zur Darstellung statistischer Daten und zu häufigen Fallstricken. Gerade deshalb ist es etwas schade, dass der in der Medizin sehr überstrapazierte p-Wert vergleichsweise kommentarlos dargestellt wird und direkt anschließend die Erklärung zu Fehlern erster und zweiter Art folgt, was durchaus zu den bekannten Fehlinterpretationen führen kann.

Medizinische Statistik kann in klinischen Studien die Zusammenarbeit mit einem Biometriker nicht ersetzen und will dies auch nicht. Es kann aber hel-



fen, diesen besser zu verstehen und die Zusammenarbeit verbessern. Daher lässt sich dieses Werk fast uneingeschränkt für den forschenden Mediziner – sei es nun Promotion, Habilitation oder ein anderes Vorhaben – empfehlen. Auch bei der Beurteilung und Diskussion von klinischen Studien sollte es sich als wertvoll erweisen. Sicher ist es nicht das einzige Buch in diesem Feld, aber *Medizinische Statistik* oder ein vergleichbares Werk sollte eigentlich keinem Arzt fehlen.

Dr. Stefan Fischer,
Stuttgart

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

SGLT2-Inhibitoren – eine neue Substanzklasse zur Behandlung des Typ-2-Diabetes

Opioid-Analgetika bei nicht tumorbedingten Schmerzen –
S3-Leitlinie der AWMF zur Opioid-Langzeittherapie

Teduglutid –
Neues GLP-2-Analogon verbessert die intestinale Adaptation bei Patienten mit
Kurzdarmsyndrom

Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel

Fragen zum Thema

1. Eine QT-Zeit-Verlängerung wird in der Regel nicht erworben durch

- A Arzneimittel
- B Elektrolytstörungen
- C kaliumreiche Ernährung
- D kardiale Erkrankungen

2. Die vererbaren Formen des Long-QT-Syndroms sind am häufigsten

- A autosomal rezessiv
- B autosomal dominant
- C chromosomal rezessiv
- D chromosomal dominant

3. Zu den drei Hauptgenen bei der Genotypisierung des Long-QT-Syndroms gehört nicht

- A KSN4S
- B KCNQ1
- C KCNH2
- D SCN5A

4. Die QT-Zeit umfasst

- A den Beginn der Q-Zacke und endet am Ende der T-Welle
- B den Beginn der Q-Zacke und endet im lokalen Maximum der T-Welle
- C den tiefsten Punkt der Q-Zacke und endet im lokalen Maximum der T-Welle
- D den tiefsten Punkt der Q-Zacke und endet am Ende der T-Welle

5. Die Messung des QT-Intervalls sollte

- A in Ableitung II erfolgen
- B in Ableitung V1/V2 erfolgen
- C in Ableitung A erfolgen
- D bei Vorhofflimmern fünf Schläge zur Mittelung umfassen

6. Korrektur des QT-Intervalls. Was ist korrekt?

- A Durch Bazett erfolgt bei <60 bpm eine Überkorrektur
- B Durch Bazett erfolgt bei >100 bpm eine Unterkorrektur
- C Fridericia sollte bei 60 bis 100 bpm eingesetzt werden
- D Bazett: $QTc[\text{ms}] = QT[\text{ms}] / \sqrt{RR[\text{s}]}$

7. Schenkelblock. Was ist falsch?

- A Interventrikuläre Leitungsverzögerungen führen zu einer Verzögerung der Depolarisation
- B Interventrikuläre Leitungsverzögerungen führen zu einer Verzögerung der Repolarisation
- C Die Dauer des QT-Intervalls erscheint bei einem Rechtsschenkelblock kürzer als bei einem Linksschenkelblock
- D Das JT-Intervall sollte bei Patienten mit Schenkelblock nicht zur Darstellung der Repolarisation genutzt werden

8. QT-Verlängerung. Was ist falsch?

- A Eine Verlängerung der QT-Zeit ist immer proportional zur dadurch verursachten Erhöhung des arrhythmogenen Risikos
- B KHK ist ein Risikofaktor für Kammerarrhythmien
- C Linksventrikuläre Hypertrophie ist ein Risikofaktor für Kammerarrhythmien
- D Ein angeborenes Long-QT-Syndrom bei Patienten mit Arrhythmien unter Arzneistoffen kommt in etwa 20 bis 30% der Fälle vor

9. Mechanismen der Arrhythmogenese. Was ist korrekt?

- A Für die Dauer der QT-Zeit ist hauptsächlich Phase 3 des Aktionspotenzials ausschlaggebend
- B Der primäre Interaktionspunkt für QT-verlängernde Arzneistoffe ist ein Calciumkanal
- C Die Hemmung des I_{Kr} führt zu einem verminderten Kaliumausstrom
- D Torsades de Pointes entstehen durch eine späte Nachdepolarisation

10. Praktisches Vorgehen. Was ist falsch?

- A Es sollte z. B. nach plötzlichen Kindstoden in der Familie gefragt werden
- B Ein EKG muss grundsätzlich vor der Gabe eines QT-verlängernden Arzneimittels angefertigt werden
- C Bei zusätzlichen Risikofaktoren sollte nach 2 bis 3 Tagen nach Therapiebeginn ein Kontroll-EKG geschrieben werden
- D Die QT-verlängernde Medikation sollte abgesetzt werden, wenn die QT-Zeit um über 50 ms zunimmt

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 1-2/2015

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel

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 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	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. April 2015 bis
15. Mai 2015)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2015 (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					

Digitalis bei Herzinsuffizienz?

Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen?

Udo Bavendiek und Johann Bauersachs, Hannover

Trotz des langjährigen klinischen Einsatzes von Herzglykosiden (Digitalis) in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist unklar, ob Herzglykoside zusätzlich zu einer erwiesenermaßen mortalitätssenkenden Medikation (Betablocker, ACE-Hemmer, Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten) einen mortalitäts- und morbiditätsrelevanten Nutzen besitzen. Herzglykoside verbessern harte klinische Endpunkte wahrscheinlich nicht durch ihre positiv inotrope Wirkung, sondern durch eine Modulation des neurohormonellen Systems. Diese günstige neurohormonelle Modulation tritt bei Serumkonzentrationen im niedrig normalen therapeutischen Bereich auf. Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gibt es aufgrund der vorhandenen klinischen Studien für Digoxin eine bessere Datenlage als für Digitoxin. Digitoxin besitzt aber gegenüber Digoxin deutliche pharmakokinetische Vorteile. So bestehen unter der Therapie mit Digitoxin, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, im Gegensatz zu Digoxin sehr stabile Wirkspiegel. Daher sollte in diesem Kollektiv herzinsuffizienter Patienten zur Vermeidung von Überdosierungen und Intoxikationen Digitoxin gegenüber Digoxin bevorzugt Verwendung finden. Letztendlich sind jedoch zur Klärung der Mortalitäts- und Morbiditäts-relevanten Wirkung von Herzglykosiden bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz weitere prospektive, randomisierte, klinische Studien unbedingt notwendig.

Arzneimitteltherapie 2015;33:99-105.

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert. In Deutschland ist Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für eine Krankenhausaufnahme und für etwa 1 bis 2% der direkten Gesundheitskosten verantwortlich [6, 17]. Bei einer im Alter steigenden Prävalenz von bis zu 10% wird sich aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer zunehmend alternden Bevölkerung die gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz in den kommenden Jahrzehnten weiter dramatisieren. Es wird zwischen der Herzinsuffizienz mit einer reduzierten systolischen Funktion (Ejektionsfraktion < 50%; Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) und der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (EF > 50%; Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) unterschieden. Beide Formen sind mit etwa 50% nahezu gleichmäßig bei Patientenkollektiven mit Herzinsuffizienz verteilt. Die Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF) ist gut charakterisiert und verstanden. Dies gilt jedoch nicht für die Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF). Hauptursache für die Entstehung einer HFrEF ist mit rund zwei Dritteln das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Dahingegen leiden Patienten mit HFpEF weniger an einer KHK, sondern insbesondere an einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Vorhofflimmern. Außerdem sind eher ältere Patienten und Frauen betroffen [17]. Sowohl HFrEF als auch HFpEF

zeigen trotz des medizinischen Fortschritts immer noch eine hohe Mortalität (32% bzw. 25% über drei Jahre) [5]. Große randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien konnten bei Patienten mit HFrEF in einem NYHA-Stadium II-IV und einer EF < 35 bis 40% einen Mortalitätsvorteil für die Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Betablockern, Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten (MRA), ICD, CRT-P/CRT-D und zuletzt auch für einen kombinierten Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor belegen [17, 18]. Basierend hierauf können Empfehlungen mit hohem Evidenzgrad in den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften für HFrEF gegeben werden (Abb. 1) [17]. Im Gegensatz dazu konnten vorhandene große klinische Studien bei HFpEF für die Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und auch dem MRA Spironolacton keine Mortalitäts- und Morbiditäts-verbessernden Effekte nachweisen [9, 17, 22]. Daher beschränken sich die Empfehlungen zur HFpEF-Therapie auf die Anwendung von Diuretika sowie die strenge Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren (insbesondere einer arteriellen Hypertonie) [17]. Zu betonen ist außerdem, dass für Patienten mit einer Ejektionsfraktion in einem Bereich zwischen 40 bis 50% keine großen klinischen Studien vor-

Priv.-Doz. Dr. med. Udo Bavendiek, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, E-Mail: Bavendiek.Udo@mh-hannover.de

Univ.-Prof. Dr. med. Johann Bauersachs, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
			LVAD, HTX
	ICD/CRT		
	Ivabradin/Digitalis		
	Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten		
	Diuretika		
	Betablocker		
	ACE-Hemmer/AT-II-Rezeptorantagonist		
	Nichtmedikamentöse Maßnahmen		

Abb. 1. Stufentherapie der chronischen, systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF) in Anlehnung an die Herzinsuffizienzleitlinien der ESC [17]

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; AT: Angiotensin; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; HTX: Herztransplantation; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVAD: linksventrikuläres Unterstützungssystem; NYHA: New York Heart Association

liegen, sodass für dieses Kollektiv keine Empfehlungen mit hoher Evidenz möglich sind.

Digitalis

Hintergrund

Herzglykoside werden seit etwa 200 Jahren in der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Sie sind damit vermutlich die ältesten kardial wirksamen Substanzen, die auch noch in der Praxis eingesetzt werden. Die Verwendung von Herzglykosiden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz hat aber in den letzten beiden Jahrzehnten stetig abgenommen. Ursache hierfür ist insbesondere die prognostisch nachgewiesene Wirksamkeit von Betablockern und Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in großen klinischen Studien. Dahingegen wurde die einzige prospektive, randomisierte Studie mit dem Herzglykosid Digoxin (DIG-Trial) bei chronischer Herzinsuffizienz insgesamt neutral interpretiert, da durch Digoxin die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt nicht beeinflusst wurde, obwohl Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen signifikant gesenkt wurden. Außerdem besteht die Sorge vor schweren

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzymhemmer
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit ICD-Funktion
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRA	Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist
NYHA	New York Heart Association

unerwünschten Wirkungen bei Überdosierungen aufgrund der geringen Breite der therapeutischen Herzglykosid-Serumkonzentrationen. Insgesamt ist die Datenlage klinischer Studien bezüglich der Mortalitäts- und Morbiditäts-relevanten Wirkung von Herzglykosiden in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz weiterhin unklar, insbesondere bei Patienten, die mit Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und MRA vorbehandelt sind. Große klinische Studien könnten daher bei Nachweis der Wirksamkeit von Herzglykosiden bei chronischer Herzinsuffizienz eine gesundheitsökonomisch sehr bedeutsame und evidenzbasierte therapeutische Option aufgrund der niedrigen Therapiekosten eröffnen.

Wirkungsmechanismus

Herzglykoside vermitteln ihre therapeutischen Effekte bei Herzinsuffizienz wahrscheinlich nicht nur durch die direkte Kontraktionskraft-steigernde Wirkung am Kardiomyozyten, sondern insbesondere auch durch eine günstige Modulation des neurohormonellen Systems. Sie steigern die myokardiale Kontraktionskraft (positive Inotropie) über die Hemmung der Zellmembran-gebundenen myokardialen Na^+/K^+ -ATPase, nachdem sie an spezifische Untereinheiten des Enzyms gebunden haben. Dadurch wird der Transport intrazellulärer Na^+ -Ionen in den extrazellulären Raum gehemmt. Der Anstieg der intrazellulären Na^+ -Ionen-Konzentration wird über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher kompensiert, der Na^+ -Ionen nach extrazellulär und im Austausch extrazelluläre Ca^{2+} -Ionen nach intrazellulär transportiert. Diese stehen in Herzmuskelzellen nach Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum zur Freisetzung während der Systole in den folgenden Kontraktionszyklen vermehrt zur Verfügung und verursachen so eine Kontraktionskraft-zunahme. Außerdem existieren Hinweise, dass Herzglykoside möglicherweise über eine direkte Aktivierung des Ca^{2+} -Freisetzungskanals am sarkoplasmatischen Retikulum positiv inotrop wirken. Neben der positiv inotropen Wirkung durch eine Modulation der Ca^{2+} -Homöostase des sarkoplasmatischen Retikulums am Kardiomyozyten scheinen Herzglykoside auch nach Bindung an die Na^+/K^+ -ATPase die Interaktion des Enzyms mit intrazellulären Signalproteinen zu modulieren. Dies führt in Kardiomyozyten zur Aktivierung intrazellulärer Proteinkinasen und der mitochondrialen Produktion reaktiver Sauerstoffradikale. Auch dieser Mechanismus ist möglicherweise an der positiv inotropen Wirkung der Herzglykoside mitbeteiligt [24, 29].

Auch wenn unklar bleibt, welche zugrunde liegenden molekularen Mechanismen in vivo beteiligt sind, steigern Herzglykoside letztendlich durch ihre positiv inotrope Wirkung bei Patienten mit systolischer Funktionsstörung die Ejektionsfraktion und das Herzzeitvolumen ohne eine relevante Zunahme der Herzfrequenz beziehungsweise Abnahme des Blutdrucks [8, 13].

Neben der direkten myokardialen besitzen Herzglykoside auch eine bei Herzinsuffizienz günstige extrakardiale Wirkung als neurohormoneller Modulator. Durch die Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase in extrakardialen Gewebe steigern sie den Tonus des Parasympathikus und hemmen die Aktivierung des Sympathikus sowie des Renin-Angio-

tensin-Aldosteron-Systems. Außerdem steigern sie in niedrigen Dosen die insbesondere bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz reduzierte Empfindlichkeit von Barorezeptoren und Baroreflexsystemen, die wahrscheinlich durch eine überschießende Aktivierung der Na⁺/K⁺-ATPase mitverursacht ist. Wichtig ist zu bemerken, dass höhere Dosen von Herzglykosiden keine günstige neurohormonelle Modulation zeigen beziehungsweise sogar sympathomimetisch und vasokonstringierend wirken [11].

Pharmakokinetik von Digitoxin und Digoxin

In Deutschland werden in der klinischen Praxis die Herzglykoside Digitoxin (z. B. Digimerck®) und Digoxin (z. B. Lenoxin®) verwendet. Im Vergleich zu Digoxin (mit seinen Derivaten β -Acetyldigoxin und Metildigoxin) wird Digitoxin nach oraler Verabreichung nahezu komplett enteral resorbiert. Außerdem besitzt Digitoxin im Gegensatz zu Digoxin eine hohe Plasmaproteinbindung und dadurch eine sehr lange Halbwertszeit. Digoxin wird nahezu komplett renal ausgeschieden. Dahingegen kann Digitoxin neben der renalen Elimination durch ein hohes entero-hepatisches Recycling kompensatorisch bei eingeschränkter Nierenfunktion auch überwiegend über die Fäzes ausgeschieden werden. Deswegen können auch Patienten mit fortgeschrittener oder sogar terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), die einen wichtigen Anteil des Patientenkollektivs mit chronischer Herzinsuffizienz darstellen, mit Digitoxin behandelt werden, ohne dass unerwünschte Wirkungen und Intoxikationen aufgrund zu hoher Wirkspiegel befürchtet werden müssen. In diesem Kontext ist auch wichtig, dass durch die unterschiedliche Plasmaproteinbindung Digoxin eine sehr hohe und Digitoxin eine sehr niedrige Gewebeverteilung besitzt. Dadurch können Überdosierungen beziehungsweise Intoxikationen mit Digitoxin (aber nicht Digoxin) mittels Hämodialyse effektiv therapiert werden. Außerdem können erhöhte Digitoxin-Spiegel durch Unterbrechung des enterohepatischen Recyclings (z. B. mit Colestyramin) gesenkt werden. Insgesamt besitzt Digitoxin verglichen zu Digoxin eine günstigere Pharmakokinetik (Tab. 1) und zeigt unabhängig von der Nierenfunktion nach Aufsättigung sehr stabile Serumspiegel [4, 25].

Klinische Studien zu Herzinsuffizienz und Digitalis

Obwohl Herzglykoside seit langem in der Therapie der Herzinsuffizienz verwendet werden, gibt es nur wenige randomisierte Studien, die auf einen Nutzen der Herzglykoside hinweisen. Zahlreiche kleine Studien haben gezeigt, dass Herzglykoside hämodynamische und klinische Parameter bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz unter einer Therapie mit Diuretika und Vasodilatoren verbessern [10]. Zu den wichtigsten dieser Studien gehören PROVED (Prospective randomized study of ventricular failure and the efficacy of digoxin, n=88) [27] und RADIANCE (Randomized assessment of digoxin on inhibition of the angiotensin converting enzyme, n=178) [19]. Beide Studien untersuchten, inwiefern bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II–III), Sinusrhythmus und einer Ejektionsfraktion

Tab. 1. Pharmakokinetische Eigenschaften von Digitoxin und Digoxin [25]

	Digitoxin	Digoxin
Enterale Absorption	95 %	70–90 %
Plasmaproteinbindung	> 90 %	20–30 %
Gewebeverteilung	Gering	Hoch
Halbwertszeit	7–9 Tage (unabhängig von GFR)	1–2 Tage (abhängig von GFR)
Metabolismus	50–75 % (hepatisch)	< 30 % (10 % hepatisch)
Ausscheidung	60 % renal (primär Metabolite) bei normaler GFR; ausgeprägtes entero-hepatisches Recycling, dadurch kompensatorisch hohe Ausscheidung über Fäzes bei reduzierter GFR	> 90 % renal
Dosisreduktion bei reduzierter Nierenfunktion	Nicht notwendig	Notwendig

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

≤ 35 % unter einer Therapie mit Diuretika bzw. Diuretika plus ACE-Hemmer (beide Studien ohne Betablocker-Therapie) die Beendigung einer Therapie mit Digoxin zu einer klinischen Verschlechterung führte. Beide Studien zeigten, dass die Beendigung der Therapie mit Digoxin im Vergleich zur Fortführung nach zwölf Wochen eine signifikante Verschlechterung klinischer Parameter der Herzinsuffizienz sowie eine signifikante Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und Ejektionsfraktion verursachte [19, 27]. Der Einfluss von Herzglykosiden auf Mortalitätsendpunkte und die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung wurde bisher nur in einer großen randomisierten klinischen Studie valide untersucht, dem DIG-Trial (Digitalis investigation group) [21]. Im DIG-Trial wurden 6800 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I–IV und einer Ejektionsfraktion ≤ 45 % bei Sinusrhythmus eingeschlossen. In der primären, prospektiven Analyse des DIG-Trials hat die Therapie mit Digoxin verglichen mit Placebo die Gesamtmortalität als primären Endpunkt nicht signifikant beeinflusst. Der sekundäre Endpunkt Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde aber durch die Therapie mit Digoxin signifikant gesenkt. Aufgrund des verfehlten primären Endpunkts wurde der DIG-Trial jedoch insgesamt als neutral bewertet.

Zahlreiche Post-hoc-beziehungsweise Subgruppenanalysen des DIG-Trials deuten aber auf einen Nutzen einer Therapie mit Digoxin bei chronisch systolischer Herzinsuffizienz hin. So zeigte sich bei Patienten mit Serumkonzentrationen von Digoxin im niedrig normalen therapeutischen Bereich (0,5 bis 0,9 ng/ml) eine signifikant verminderte Gesamtmortalität, die ab Serumkonzentrationen von > 1,2 ng/ml dann wieder erhöht war [2, 23]. Dies weist darauf hin, dass eine Prognoseverbesserung von Digoxin nicht durch seine inotrope Wirkung, sondern primär durch die günstige neurohormonelle Modulation erreicht wird. Letztere, mit Aktivierung des Parasympathikus und Hemmung des Sympathikus, besteht insbesondere bei Serumkonzentrationen von < 1,0 ng/ml, wohingegen die positiv inotrope Wirkung und eine ungünstige Aktivierung des Sympathikus bei Serum-

konzentrationen von $> 1,0$ ng/ml auftreten [28]. Des Weiteren scheinen insbesondere Patienten mit einer fortgeschrittenen systolischen Herzinsuffizienz (NYHA III–IV, EF $< 25\%$) von einer Therapie mit Digoxin aufgrund einer reduzierten Mortalität und Hospitalisierung zu profitieren [14]. Ein valider Kritikpunkt am DIG-Trial ist, dass neben ACE-Hemmern noch keine medikamentöse Therapie mit Betablockern durchgeführt wurde. In diesem Kontext ist jedoch zu bemerken, dass in nahezu allen großen, randomisierten Herzinsuffizienzstudien ein substanzieller Teil der Patienten (50–90%) mit Herzglykosiden therapiert wurde [15]. Eine kürzlich erschienene Cochrane-Metaanalyse vorhandener Studien zur Therapie mit Digitalis bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus unterstützt ebenso eine günstige Rolle von Herzglykosiden bei diesen Patienten. Zwar zeigt sich in dieser Analyse auch kein signifikanter Einfluss von Digitalis auf die Gesamtmortalität, aber eine deutliche, hochsignifikante Reduktion der Hospitalisierungen und klinischen Verschlechterungen [16].

Zum Nutzen einer Therapie mit Herzglykosiden bei HFpEF existiert nur eine prospektive randomisierte Studie. Diese wurde im Rahmen des DIG-Trials an einem zusätzlichen Patientenkollektiv (rund 1000 Patienten, Herzinsuffizienz NYHA I–IV, EF $> 45\%$) durchgeführt [1]. Der primäre, kombinierte Studienendpunkt Herzinsuffizienz-Mortalität und -Hospitalisierung wurde durch die Therapie mit Digoxin nicht signifikant beeinflusst. Es zeigte sich aber ein positiver Trend für die Reduktion der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen durch Digoxin. Gründe für die nicht erreichte Signifikanz in der Reduktion von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen könnte die fehlende statistische Power aufgrund der im Vergleich zum DIG-Hauptkollektiv kleinen Patientenpopulation sowie die insgesamt niedrige Rate an Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen sein. Letzteres war wahrscheinlich dadurch bedingt, dass etwa 75% der Patienten an einer HFpEF in den NYHA-Stadien I–II litten. Außerdem wurden bei diesen Patienten keine Serum-Digoxin-Konzentrationen bestimmt.

Vorhofflimmern und Digitalis

Für Vorhofflimmern gibt es bisher keine prospektiven, randomisierten Studien, die den Einfluss einer Therapie mit Herzglykosiden auf wichtige prognostische und klinische Endpunkte bei Patienten mit oder ohne Herzinsuffizienz untersuchen. Auch im DIG-Trial waren Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen, die mit einem Anteil von etwa 30% ein sehr wichtiges Herzinsuffizienz-Kollektiv darstellen. Kürzlich wurden zur prognostischen Bedeutung von Herzglykosiden bei Patienten mit Vorhofflimmern Beobachtungsstudien und Post-hoc-Analysen von Studien publiziert, die primär nicht prognostisch-therapeutische Effekte bei chronischer Herzinsuffizienz untersuchten, sondern andere Fragestellungen hatten [12, 26, 30]. Diese zeigen sowohl eine vorhandene als auch fehlende Assoziation zwischen Digoxin-Therapie und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern. Bemerkenswert war hierbei, dass dieser Widerspruch in der Post-hoc-Analyse der AFFIRM-Studie mit derselben Studienpopulation in Abhängigkeit der Analyse-Methode auftrat. Dies spiegelt

die Problematik von Post-hoc-Analysen und Beobachtungsstudien wider, bei denen im Gegensatz zu randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, Mortalitäts-relevante Faktoren trotz aller Bemühungen nicht kontrolliert werden können. So waren mit Digoxin behandelte Patienten in diesen Studien generell älter und besaßen häufiger relevante Komorbiditäten. Außerdem gab es keine Informationen über die Digoxin-Serumkonzentrationen. In der AFFIRM-Studie wurden allerdings Digoxin-Serumkonzentrationen von $> 1,0$ ng/ml zur Frequenzkontrolle angestrebt. Diese Konzentration sollen aber bei chronischer Herzinsuffizienz basierend auf den Analysen des DIG-Trials heute vermieden werden, da Konzentrationen $> 1,0$ ng/ml wahrscheinlich per se die Mortalität steigern. Eine aktuelle Post-hoc-Analyse der AFFIRM-Studie deutet auf einen möglichen Nutzen von Herzglykosiden auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern hin. In diesem AFFIRM-Kollektiv zeigten Patienten mit einer EF $< 30\%$ einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter Therapie mit Digoxin als ohne. Diese Mortalitätssenkung war sogar nachweisbar, obwohl Patienten mit der Digoxin-Therapie insgesamt mehr Zeichen der Herzinsuffizienz boten (NYHA-Klasse, Herzinsuffizienz-Dekompensationen, Diuretika-Therapie) [20]. Letztendlich wird nur eine prospektive, randomisierte klinische Studie den Einfluss von Herzglykosiden auf die Mortalität/Morbidität bei Patienten mit Vorhofflimmern, unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz, klären können.

DIGIT-HF: Digoxin bei fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz

Trotz der Hinweise für einen positiven Nutzen von Herzglykosiden (niedrige Serumkonzentrationen) bei Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz ist zur definitiven Klärung eine große, prospektive und randomisierte Studie notwendig und lange überfällig. Dies wird auch in aktuellen Artikeln und Editorials in renommierten kardiologischen Fachzeitschriften betont, die schlussfolgern, dass Herzglykoside zur Herzinsuffizienz-Therapie in den letzten Jahren möglicherweise zu Unrecht nicht mehr als Option in Betracht gezogen werden [3]. So konnte unter anderem eine Post-hoc-Analyse des DIG-Trials zeigen, dass der primäre kombinierte Endpunkt *kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung*, der im SHIFT-Trial durch eine Therapie mit Ivabradin bei chronischer Herzinsuffizienz signifikant verbessert wurde, auch im DIG-Trial in der Verum-Gruppe signifikant reduziert gewesen wäre (Abb. 2) [7]. Um die prognostische Bedeutung einer Therapie mit Herzglykosiden bei chronischer Herzinsuffizienz zu klären, hatten die Autoren des vorliegenden Artikels bereits vor Publikation dieser kürzlich erschienenen Fachartikel die Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelverblindete, multizentrische klinische Studie DIGIT-HF mit insgesamt 2190 Patienten initiiert. DIGIT-HF (Digoxin to improve outcomes in patients with advanced systolic chronic heart failure) untersucht in einem einfachen Studiendesign (Abb. 3) an einem alltäglichen Patientenkollektiv mit fortgeschrittener, chronischer systolischer Herzinsuffizienz, ob die Therapie mit Digoxin (niedrig-normale

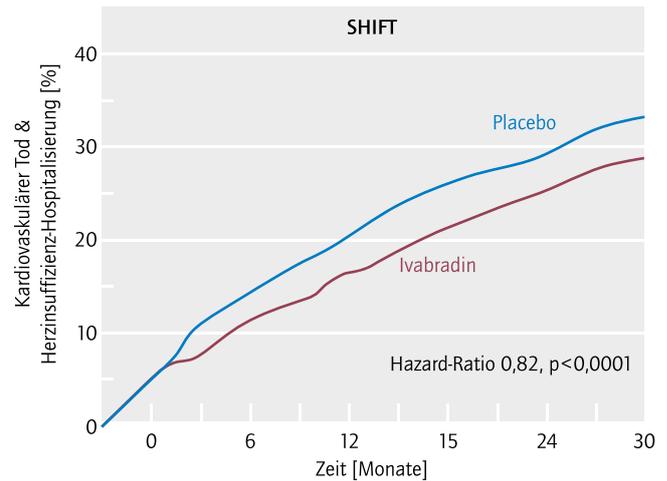
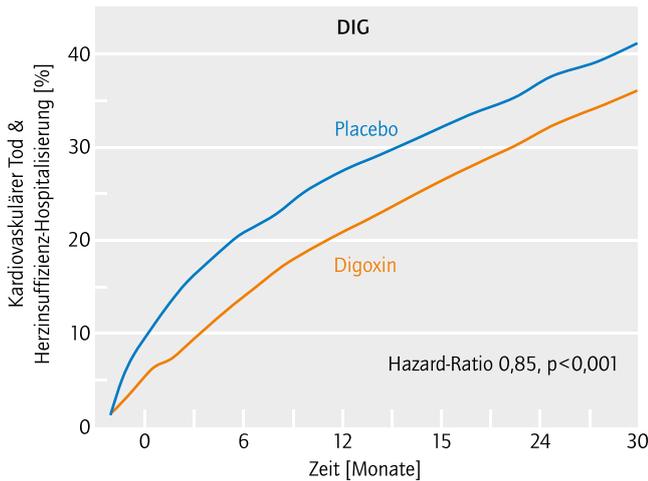


Abb. 2. Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Ereignisse für das kombinierte Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung im DIG- und SHIFT-Trial [angelehnt an 7]

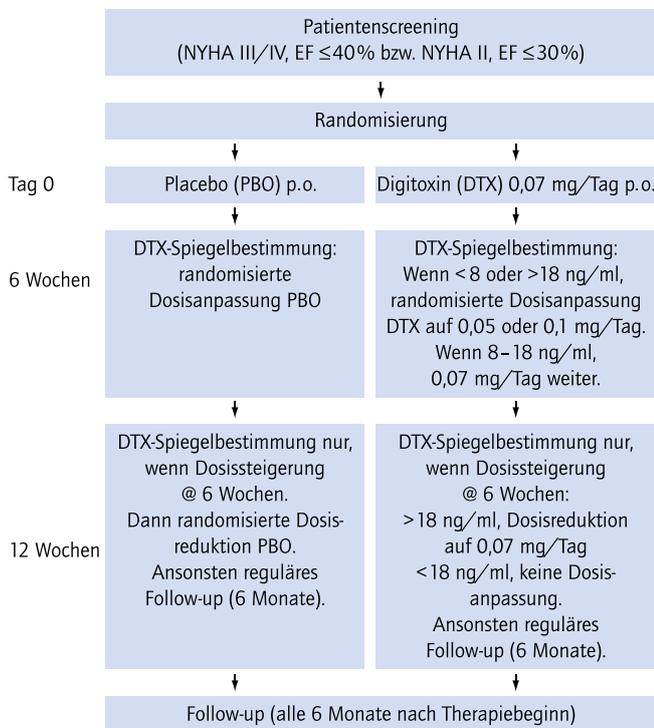


Abb. 3. Behandlungsschema DIGIT-HF
DTX: Digitoxin; EF: Ejektionsfraktion; PBO: Placebo; NYHA: New York Heart Association

Serumkonzentrationen: 8–18 ng/ml) die Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung im Vergleich zu Placebo neben einer Leitlinien-gerechten Herzinsuffizienz-Therapie verbessert. Die Studie rekrutiert im Frühjahr 2015 die ersten Patienten und wird bei einer Nachverfolgung von maximal 48 Monaten voraussichtlich 2019 abgeschlossen sein. An der Durchführung von DIGIT-HF sind bundesweit mehr als 30 Studienzentren beteiligt (s. auch www.DIGIT-HF.de), an denen Patienten zur Teilnahme an der Studie vorgestellt werden können.

Empfehlungen zur Therapie mit Herzglykosiden

Die Herzinsuffizienz-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geben Empfehlungen zur Therapie mit Herzglykosiden von symptomatischen Patienten bei reduzierter Pumpfunktion (NYHA II–IV, EF ≤ 45 %) und Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern, die ausschließlich auf den Ergebnissen des DIG-Trials basieren (Kasten 1). Hierbei ist zu bemerken, dass im DIG-Trial Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern ausgeschlossen waren. Für eine Therapie mit Digoxin gibt es in den Leitlinien aufgrund fehlender Studien keine Empfehlungen.

Basierend auf der vorhandenen Datenlage aus klinischen Studien, den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin und Digitoxin geben die Autoren des vorliegenden Artikels für die prak-

Kasten 1. Empfehlungen der ESC-Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Herzglykosiden [17]

Digoxin wird bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion und persistierendem/permanentem Vorhofflimmern zur Frequenzkontrolle empfohlen,

- die einen Betablocker nicht tolerieren (Evidenzgrad I/B)
- wenn durch eine alleinige Therapie mit einem Betablocker keine ausreichende Frequenzkontrolle erreicht wird (Evidenzgrad I/B)

Digoxin kann bei Patienten in einem NYHA-Stadium II–IV, Sinusrhythmus und EF ≤ 45 % zur Risikoreduktion von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden,

- die einen Betablocker nicht tolerieren bei bestehender Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und einem Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten (Evidenzgrad IIb/B)
- bei persistierenden Herzinsuffizienzsymptomen trotz einer bestehenden Therapie mit Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonist und Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist (Evidenzgrad IIb/B)

tische Anwendung von Herzglykosiden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz folgende Empfehlungen:

- Sinusrhythmus und EF \leq 45%:
- bei persistierender Symptomatik (NYHA II–IV) trotz Therapie mit Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonist und Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist und gegebenenfalls Ivabradin bzw. bei Intoleranz gegenüber einem oder mehreren dieser Arzneistoffe:

Therapie mit Herzglykosiden in Erwägung ziehen

- Vorhofflimmern, Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA II–IV) und EF \leq 45%:
- zur Frequenzkontrolle bei Betablocker-Unverträglichkeit oder unzureichender Frequenzkontrolle unter alleiniger Betablocker-Therapie:

Therapie mit Herzglykosiden beginnen

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern zunächst der Versuch einer Rhythmuskontrolle erfolgen sollte (vorzugsweise elektrische Kardioversion, wenn keine spontane Kardioversion erfolgt), es sei denn, es liegen prädisponierende Faktoren für eine hohe Rezidivrate vor (z. B. höhergradige Mitralklappenvitien, deutliche Vorhofdilatation, manifeste Hyperthyreose). Außerdem sollten bei unzureichender Frequenzkontrolle unter Therapie mit Betablockern und Herzglykosiden Letztere gegen Amiodaron ausgetauscht werden aufgrund des Risikos höhergradiger Rhythmusstörungen unter einer Dreifachtherapie mit Betablocker, Herzglykosiden und Amiodaron. Aufgrund der fehlenden Datenlage in großen klinischen Studien für Digitoxin sollte bei *nicht* eingeschränkter Nierenfunktion vorzugsweise Digoxin verwendet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion empfehlen wir aufgrund der Gefahr erhöhter Digoxin-Spiegel und daraus resultierender unerwünschter Wirkungen die Therapie mit Digitoxin. Unter der Therapie sollten Zielserumkonzentrationen im unteren therapeutischen Bereich erreicht werden (Digoxin 0,5–0,9 ng/ml, Digitoxin 8–18 ng/ml).

Schlussfolgerung

Durch die vorhandene Datenlage aus klinischen Studien ist nicht geklärt, ob Herzglykoside bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz einen Mortalitäts- und Morbiditäts-relevanten Nutzen besitzen. Herzglykoside erreichen eine Verbesserung harter klinischer Endpunkte vermutlich primär nicht durch ihre positiv inotrope Wirkung, sondern durch eine günstige Modulation des neurohormonellen Systems mit Aktivierung des Parasympathikus und Hemmung des Sympathikotonus. Diese neurohormonelle Modulation tritt bei Serumkonzentrationen im niedrig normalen therapeutischen Bereich auf, die daher in der Praxis angestrebt werden sollten. Dagegen steigern hohe Wirkspiegel vermutlich die Mortalität. Außerdem bewirken Herzglykoside wahrscheinlich primär in Hochrisikokollektiven (fortgeschrittene Stadien der Herzinsuffizienz, höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion) eine Senkung der Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Morbidität. Obwohl für Digoxin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz die bessere Datenlage aufgrund vorhandener

klinischer Studien besteht, besitzt Digitoxin pharmakokinetisch deutliche Vorteile gegenüber Digoxin. So bestehen unter der Therapie mit Digitoxin, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, im Gegensatz zur Behandlung mit Digoxin sehr stabile Wirkspiegel. Daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Vermeidung von Überdosierungen und Intoxikationen Digitoxin gegenüber Digoxin bevorzugt Verwendung finden. Letztendlich sind jedoch zur Klärung der Mortalitäts- und Morbiditäts-relevanten Wirkung von Herzglykosiden bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz weitere prospektive, randomisierte, große klinische Studien unbedingt notwendig.

Priv.-Doz. Dr. med. Udo Bavendiek

ist seit 2010 Oberarzt der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Hier leitet er die kardiologische Ambulanz, das Echokardiographielabor und die Studienambulanz. Dem Studium in Köln, der Weiterbildung an den Universitätskliniken Köln und der Medizinischen Hochschule Hannover sowie einem DFG-geförderten Post-Doc-Aufenthalt an der Harvard University in Boston/USA folgte die Facharztanerkennung als Internist und Kardiologie. 2010 habilitierte er im Fach Innere Medizin. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die chronische Herzinsuffizienz, die Echokardiographie, die Koronare Herzkrankheit und das vaskuläre Remodelling bei Atherosklerose und Gefäßverletzung.



Prof. Dr. med Bauersachs

ist seit 2010 Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Er ist Internist, Kardiologe und Intensivmediziner. Nach dem Studium in Freiburg sowie Weiterbildung an den Universitätskliniken Frankfurt, Mannheim und Würzburg erfolgte 2008 die Ernennung zum apl. Professor an der Universität Würzburg. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte von Prof. Bauersachs sind das akute Koronarsyndrom, linksventrikuläre Heilung und Remodelling, akute und chronische Herzinsuffizienz, Intensivmedizin und Aldosteron-/Mineralocorticoid-Rezeptor-bedingte Mechanismen. Er hat mehr als 250 Originalartikel und Übersichten publiziert.



Interessenkonflikterklärung

UB gibt an, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte bestehen.

JB gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Bayer, Biotronik, Medtronic, Novartis, Pfizer.

Digitalis and treatment of heart failure? Are there new aspects and further developments?

Despite their long-lasting clinical use for treatment of chronic heart failure it is still unresolved if cardiac glycosides exhibit a morbidity- and mortality-relevant benefit in addition to an evidence-based mortality-reducing medication (beta-blocker, ACE inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonists).

Cardiac glycosides presumably improve hard clinical endpoints not by their inotropic action but through modulation of the neurohormonal system. This beneficial neurohormonal modulation appears at serum concentrations in the lower therapeutic range. Based on existing clinical studies available data for treatment of chronic heart failure are better for digoxin than for digitoxin. However, compared to digoxin, digitoxin has considerable pharmacokinetic advantages. Particularly in patients with renal failure, therapeutic serum concentrations of digitoxin are much more stable. Therefore, in heart failure patients with renal failure digitoxin should be preferably used to avoid overdosing and intoxications. Prospective, randomized clinical studies will be necessary to clarify morbidity- and mortality-relevant actions of cardiac glycosides in chronic systolic heart failure.

Key words: chronic heart failure, cardiac glycosides, digoxin, digitoxin, DIG-trial

Literatur

- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178–86.
- Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1823–32.
- Belz GG, Breithaupt-Grogler K, Osowski U. Treatment of congestive heart failure – current status of use of digitoxin. *Eur J Clin Invest* 2001;31(Suppl 2):10–7.
- Berry C, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–7.
- Bundesärztekammer (BÄK) KrBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 1. Auflage. Version 7/2009, zuletzt geändert: August 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>; DOI: 106101/AZQ/000166.
- Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1137–41.
- Cohn J, Hawkins M, Levine H, et al. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *JAMA* 1988;259:539–44.
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781–91.
- Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:251–66.
- Gheorghide M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181–6.
- Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–97.
- Gheorghide M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S. Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:134–42.
- Gheorghide M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551–9.
- Gheorghide M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113:2556–64.
- Hood WB, Jr., Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD002901.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–69.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1–7.
- Patel NJ, Hoosien M, Deshmukh A, et al. Digoxin significantly improves all-cause mortality in atrial fibrillation patients with severely reduced left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2013;169:e84–6.
- Perry G, Brown E, Thornton R, et al. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871–8.
- Schwinger RH, Bundgaard H, Muller-Ehmsen J, Kjeldsen K. The Na, K-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:913–20.
- Sweetman SC (Hrsg.). Martindale. The complete drug reference. 36. Auflage. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660–8.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955–62.
- van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Ahmed A, Gheorghide M. Digoxin for patients with atrial fibrillation and heart failure: paradise lost or not? *Eur Heart J* 2013;34:1468–70.
- Wasserstrom JA, Aistrup GL. Digitalis: new actions for an old drug. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1781–93.
- Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481–8.

Korrekturhinweis

Zum Beitrag „Aktuelle Therapie der Tuberkulose“ (Arzneimitteltherapie 2015;33:47–53)

Auf den Seiten 50 f. des genannten Beitrags werden die Ergebnisse der Studie Gler et al. (*N Engl J Med* 2012;366:2151–60.) diskutiert. Das Arzneimittel Delamanid wurde dort in den Dosierungen 100 bzw. 200 mg zweimal täglich untersucht. Im Online-Archiv wurde der Fehler bereits korrigiert.

Trastuzumab Emtansin

Zweitlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Neue Arzneimittel

PraxisCheck

in der Diskussion

Claudia Bruhn, Schmölln

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin gehört wie Trastuzumab, Pertuzumab und Lapatinib zur Gruppe der zielgerichteten Therapien des HER2-positiven Mammakarzinoms. Die Besonderheit dieses Moleküls besteht darin, dass an den HER2-Antikörper ein hochpotentes Zytostatikum, der Mikrotubuli-Hemmer DM1, gebunden ist. Er wird selektiv in die Tumorzellen eingeschleust und kann dort seine Wirkung entfalten. Trastuzumab Emtansin wurde im Februar 2013 von der FDA und im Januar 2014 von der EMA zugelassen. Es kann bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Trastuzumab oder einem Taxan angewendet werden. In klinischen Studien zeigte sich gegenüber der Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin eine signifikante Überlegenheit beim Gesamtüberleben und beim progressionsfreien Überleben.

Arzneimitteltherapie 2015;33:106–10.

Indikationsgebiet

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Der Wirkstoff ist als Zweitlinientherapie nach einer vorangegangenen Behandlung mit Trastuzumab und einem Taxan – einzeln oder in Kombination – indiziert.

Die Patienten sollten entweder

- gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt worden sein oder
- während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung ein Rezidiv entwickelt haben.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Bei Trastuzumab Emtansin handelt es sich um ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht zum einen aus dem humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab, der seit mehr als zehn Jahren in der Brustkrebstherapie etabliert ist. Die zweite Komponente des Konjugats ist der Mikrotubuli-Hemmer DM1, der aufgrund seiner Zytotoxizität nicht als freier Bestandteil appliziert werden kann. Trastuzumab und DM1 sind über einen Linker, den stabilen Thioether MCC, miteinander verbunden. An jedes Molekül Trastuzumab sind im Durchschnitt 3,5 DM1-Moleküle konjugiert. Emtansin bezeichnet dabei den MCC-DM1-Komplex. Dank der Konjugation von DM1 an Trastuzumab erhält das Zytostatikum eine Selektivität für HER2-überexprimierende Tumorzellen. Durch den Linker bleibt das Konjugat in der Blutbahn weitgehend stabil, seine systemische

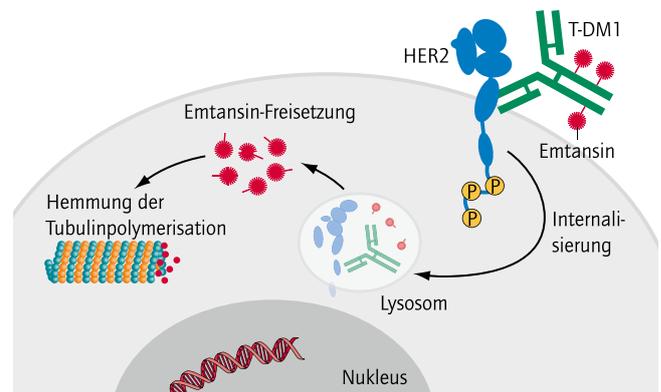


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) [nach LoRusso PM et al., Clin Cancer Res 2011;17:6437–47]

Freisetzung ist begrenzt. Dies wurde durch den Nachweis sehr niedriger Spiegel von freiem DM1 im Plasma belegt [2]. In der Tumorzelle werden nach Bindung an HER2 verschiedene Internalisierungs- und Abbauprozesse in Gang gesetzt. Es kommt zum lysosomalen Abbau von Trastuzumab Emtansin und zur Freisetzung DM1-haltiger zytotoxischer Katabolite (hauptsächlich Lysin-MCC-DM1).

Trastuzumab Emtansin vereinigt die Wirkmechanismen von Trastuzumab und DM1. Das zytotoxische DM1 bindet an Tubulin und hemmt dessen Polymerisation. Dadurch kommt es zu einem „Verharren“ der Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus und schließlich zur Apoptose. Die Ergebnisse von In-vitro-Versuchen zur Bestimmung der Zytotoxizität zeigen, dass DM1 20- bis 200-mal wirksamer als Taxane und Vinca-Alkaloide ist ([2], Abb. 1).

Dr. rer. nat. Claudia Bruhn, Schmölln 60, 17291 Randowtal, E-Mail: clbruhn@web.de

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Trastuzumab-Emtansin [2, 5]

Parameter	
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration	83,4 ± 16,5 µg/ml
Verteilungsvolumen	3,13 l
Metaboliten	Katabolite MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, DM1
Ausscheidung über Fäzes	In präklinischen Studien wurden die Katabolite von Trastuzumab-Emtansin einschließlich DM1, Lys-MCC-DM1 und MCC-DM1 hauptsächlich biliär ausgeschieden.
Ausscheidung über Urin	Die Ausscheidung dieser Substanzen im Urin war minimal.
Eliminationshalbwertszeit	ca. 4 Tage
Clearance	0,68 l/Tag

Pharmakokinetik

Trastuzumab Emtansin wird intravenös verabreicht. Studien mit anderen Anwendungsarten wurden nicht durchgeführt.

Zur *Biotransformation* von Trastuzumab Emtansin wird angenommen, dass es in den Zielzellen zu einer Dekonjugation und einem Katabolismus durch proteolytischen Abbau in den Lysosomen kommt. In-vitro-Studien zum Metabolismus in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1 hauptsächlich über CYP3A4 und in geringerem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird [2]. DM1 hat bei In-vitro-Untersuchungen keine bedeutenden CYP450-Enzyme inhibiert. Im menschlichen Plasma waren die Trastuzumab-Emtansin-Katabolite MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 und DM1 nur in niedrigen Konzentrationen nachweisbar. In vitro erwies sich DM1 als Substrat des P-Glykoproteins (P-gp).

Auch nach wiederholter Anwendung als intravenöse Infusion alle drei Wochen wurde *keine Akkumulation* von Trastuzumab Emtansin festgestellt.

Explorative Analysen zeigten, dass der Einfluss von *Kovariaten* (z.B. Nierenfunktion, Ethnie, Region und Alter) auf die Pharmakokinetik begrenzt und klinisch nicht relevant war. So wurden bezüglich der Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin keine Unterschiede zwischen Patienten <65 Jahren, Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren und Patienten >75 Jahren festgestellt.

Trastuzumab Emtansin zeigte bei intravenöser Anwendung alle drei Wochen bei allen Dosierungen von 2,4 bis 4,8 mg/kg eine *lineare Pharmakokinetik*. Bei den Patienten, die

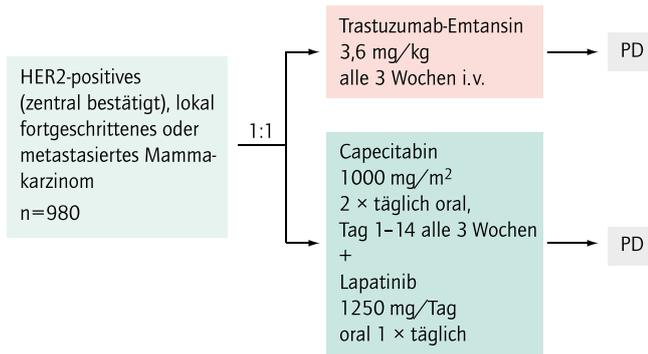


Abb. 2. Design der EMILIA-Studie [9]; PD: Progression of disease

Dosen ≤1,2 mg/kg erhalten hatten, verlief die Clearance schneller. Für Patienten mit *Leber- oder Niereninsuffizienz* wurden keine formalen Pharmakokinetik-Studien durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass die Creatinin-Clearance (CrCl) die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin nicht beeinflusst. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15–29 ml/min) liegen allerdings nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor [2].

Weitere Daten zur Pharmakokinetik zeigt **Tabelle 1**.

Klinische Studien

Daten zur Wirksamkeit

In die internationale, randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie EMILIA [9] wurden 991 Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen. Sie waren mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt und hatten eine Progression der Erkrankung erlitten – entweder nach Therapie für die metastasierte Erkrankung oder innerhalb von sechs Monaten nach adjuvanter Therapie. Die Patientinnen wurden randomisiert einem der beiden folgenden Behandlungsarme zugeteilt:

- Verum-Arm: Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg alle 3 Wochen i. v. bis zum Progress)
- Vergleichsarm: Capecitabin (z.B. Xeloda®, 1000 mg/m² 2×täglich oral, Tag 1–14 alle 3 Wochen plus Lapatinib (Tyverb®, 1250 mg/Tag oral 1×täglich) bis zum Progress (**Abb. 2**)

Der primäre Endpunkt der Studie umfasste das unabhängig geprüfte progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie das Sicherheitsprofil. Sekundäre Endpunkte beinhalteten das durch Prüfarzte bestimmte PFS, die objektive Ansprechraten (ORR), die Ansprechdauer sowie die Zeit bis zur Symptom-Progression.

Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin führte zu einer signifikanten Verlängerung des von einem unabhängigen Prüfungsgremium beurteilten progressionsfreien Überlebens. Das mediane PFS wurde um 3,2 Monate im Vergleich zur Therapie mit Capecitabin plus Lapatinib verbessert (9,6 vs. 6,4 Monate; HR 0,65; p < 0,001).

Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zum Kontrollarm signi-

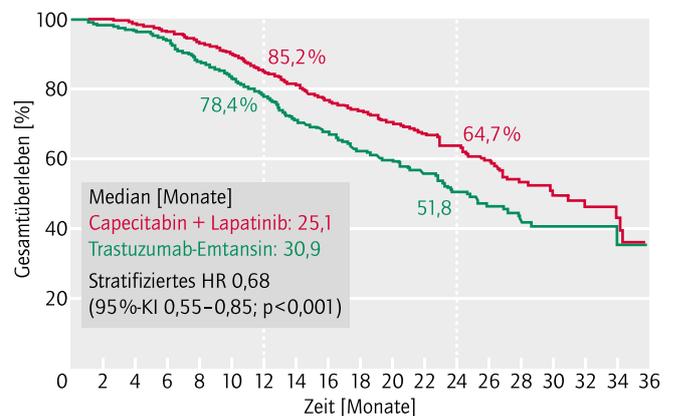


Abb. 3. Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der EMILIA-Studie [9]; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

fikant um 5,8 Monate (30,9 vs. 25,1 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,68; $p < 0,001$). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug im Verum-Arm 85,2% im Vergleich zu 78,4% im Kontrollarm. Nach zwei Jahren lebten noch 64,7% der mit Trastuzumab Emtansin behandelten vs. 51,8% der mit Capecitabin plus Lapatinib behandelten Patientinnen (Abb. 3) [9].

In der Phase-III-Studie TH3RESA [4] untersuchte man die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die einen Progress nach mindestens zwei vorangegangenen Anti-HER2-Therapien (Therapie mit Herceptin, Lapatinib und einem Taxan) erlitten hatten. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin zeigte eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts medianes PFS (3,3 Monate vs. 6,2 Monate unter T-DM1, HR 0,528, $p < 0,001$). Eine erste Interimsanalyse zeigte ein OS von 14,9 Monaten im Vergleichsarm, für T-DM1 war es noch nicht erreicht (HR 0,552, $p = 0,0034$). Die präspezifizierte Subgruppenanalyse ergab, dass dieser Benefit unabhängig von der Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime und der Metastasenlokalisation (viszeral bzw. nicht viszeral) war. Die finale Auswertung der Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben wird für 2015 erwartet [4].

Trastuzumab Emtansin wurde außerdem in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit HER2-positiven metastasierter Brustkrebserkrankung untersucht. In einer randomisierten, multizentrischen offenen Phase-II-Studie [3] verglich man Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen, $n = 67$) mit Trastuzumab plus Docetaxel (8 mg/kg i.v. gefolgt von 6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen, plus Docetaxel 75–100 mg/m² intravenös alle 3 Wochen, $n = 70$), primärer Endpunkt war das PFS. Im Arm mit Trastuzumab plus Docetaxel betrug das mediane PFS 9,2 Monate, im Trastuzumab Emtansin Arm 14,2 Monate (HR 0,59, $p = 0,035$).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von T-DM1 in der Erstlinientherapie wird gegenwärtig in einer großangelegten ($n = 1092$) Phase-III-Nachfolgestudie untersucht (MARIANE, NCT01120184, www.clinicaltrials.gov). Sie beinhaltet auch die Fragestellung, ob es einen Benefit für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs gibt, wenn zusätzlich zu Trastuzumab Emtansin der HER2-Dimerisierungs-Inhibitor Pertuzumab verabreicht wird. Weitere Studien mit der Kombination T-DM1 plus Pertuzumab sind abgeschlossen, werden aktuell durchgeführt oder sind in Planung [6, 7].

Mit dem Einsatz neuer Wirkstoffkombinationen wird auch das Ziel verfolgt, der Resistenz gegen T-DM1 entgegenzuwirken. Zu den Resistenzmechanismen, die bei T-DM1 diskutiert werden, zählen:

- das Ausmaß der HER2-Expression
- Effluxpumpen (P-Glykoprotein)
- aktivierende Mutationen im PIK3CA-Gen, das eine Rolle beim gleichnamigen Signalweg spielt
- der Einfluss der Neuregulin-1-HER3-Signaltransduktion [8].

Daten zur Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie [9] traten unter Trastuzumab Emtansin insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher als unter Lapatinib/Capecitabin auf (41%,

95%-Konfidenzintervall [KI] 37–45 vs. 57%, 95%-KI 53–61). Thrombozytopenie war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis vom Grad 3/4 im Trastuzumab Emtansin-Arm (13% vs. 0,2%). Eine umfassende Sicherheitsanalyse von Studien, in denen mehr als 880 Patienten mit T-DM1-behandelt worden waren [1], ergab als häufigste unerwünschte Ereignisse Fatigue, Übelkeit, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen und Obstipation. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4 waren Thrombozytopenie und erhöhte Transaminasen. In sieben Prozent der Fälle waren unerwünschte Ereignisse der Grund für einen Therapieabbruch.

Einen Überblick über unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin beobachtet wurden, zeigt **Tabelle 2**.

Zu den unerwünschten Wirkungen von Trastuzumab, die besondere Beachtung verdienen, gehören infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenie, linksventrikuläre Dysfunktion, Hepatotoxizität und pulmonale Toxizität. Bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT), Hyperbilirubinämie, Thrombozytopenie und linksventrikulärer Dysfunktion werden Dosisänderungen empfohlen; detaillierte Richtlinien sind in der Fachinformation [2] enthalten.

Daten zu Wechselwirkungen

Für Trastuzumab Emtansin wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In-vitro-Metabolismusstudien in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1 hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab Emtansin sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden. Wenn möglich, sollte auf einen Wirkstoff mit minimalem Potenzial einer CYP3A4-Hemmung ausgewichen oder der Therapiebeginn mit Trastuzumab Emtansin so lange verschoben werden, bis der starke CYP3A4-Hemmer aus dem Blutkreislauf eliminiert ist (ca. drei Eliminations-Halbwertszeiten). Ist dies nicht möglich, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden [2].

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab Emtansin beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse (i.v.) Infusion alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung erforderlich sein. Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis nicht wieder erhöht werden. Tritt bei Patienten eine *periphere Neuropathie* von Grad 3 oder 4 auf, soll die Gabe vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 erreicht ist. Bei der Wiederbe-

Tab. 2. Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin [2]

Art/Lokalisation	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100, < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost	Peripheres Ödem	Extravasation an der Injektionsstelle
Augenerkrankungen		Trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion	
Einfluss auf Laboruntersuchungen	Erhöhte Transaminasen	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Husten, Dyspnoe		Pneumonitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, Hand-Fuß-Syndrom, Urtikaria	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz	Dyspepsie, Zahnfleischbluten	
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel	Dysgeusie, Gedächtnisstörungen	
Gefäßerkrankungen	Blutung	Hypertonie	
Herzkrankungen		Linksventrikuläre Dysfunktion	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatotoxizität, Lebersagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen	

handlung kann eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten ≥ 75 Jahren liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, ebenfalls nicht für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann nicht bestimmt werden, da hier ebenfalls keine aussagekräftigen Daten vorliegen. Auch für Patienten mit Leberfunktionsstörung können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden [2].

tion in das subkutane Gewebe beobachtet werden. Wurde die initiale Infusion gut vertragen, können die weiteren Dosen von Trastuzumab Emtansin als 30-minütige Infusionen verabreicht werden (Nachbeobachtungszeit dann mind. 30 min) [2].

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die Infusionsrate von Trastuzumab Emtansin sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten. Arzneimittel zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Infusionsreaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen.

Einsatz

Voraussetzung für den Einsatz von Trastuzumab Emtansin ist ein HER2-positiver Tumorstatus, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ oder eine Ratio von ≥ 2,0 durch In-situ-Hybridisierung (ISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostikum (IVD) Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Ist kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden [2].

Handhabung

Insbesondere Verwechslungen von Trastuzumab Emtansin (Handelsname Kadcyła®) mit Trastuzumab (Handelsname Herceptin®) sind zu vermeiden. Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung sollte unbedingt die Fachinformation konsultiert werden [2].

Nach Zubereitung der Infusionslösung sollte diese sofort verabreicht werden. Während einer gegebenenfalls notwendigen Aufbewahrung darf sie nicht eingefroren oder geschüttelt werden.

Die Initialdosis sollte als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 90 min, nicht jedoch nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Die Patienten sollten währenddessen und mindestens 90 min danach auf infusionsbedingte Reaktionen (z.B. Fieber, Schüttelfrost) überwacht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Infusion engmaschig in Bezug auf eine mögliche Infiltration

Zur besseren Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels muss der Handelsname nach Verabreichung eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden [2].

Fazit

Mammakarzinome mit einem positiven HER2-Status besaßen vor Einführung des HER2-Antikörpers Trastuzumab eine sehr schlechte Prognose. Obwohl heute ein positiver HER2-Status mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ist, profitieren nicht alle Patientinnen von dieser Substanz. Um ihre Effektivität zu erhöhen, wird Trastuzumab mit Chemotherapeutika kombiniert, was jedoch die Toxizität erhöht. Mit der Einführung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab Emtansin verbindet man die Hoffnung, die zytotoxische Substanz direkt in die Krebszelle einschleusen zu können und dadurch die Toxizität zu minimieren. Klinische Studien zeigen, dass bei Trastuzumab Emtansin im Vergleich zum Standardregime Lapatinib plus Capecitabin bei signifikant höherer Wirksamkeit die Gesamt-Nebenwirkungsrate geringer war.

Interessenkonflikterklärung

CB gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Trastuzumab emtansine: second-line therapy for patients with HER2-positive breast cancer

Trastuzumab emtansine (T-DMI, Kadcyla®) is a new therapeutic alternative for patients with HER2-positive local advanced or metastatic breast cancer, who were pretreated with trastuzumab or a taxane separately or in combination. The antibody-drug conjugate T-DM1 consists of the monoclonal HER2-antibody trastuzumab and the highly potent cytotoxic agent DMI, a maytansine derivative. Both are linked over the stable thioether MCC. Emtansine binds the MCC-DM1-complex. T-DM1 inhibits cell signaling pathways and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity. It also delivers

DM1 directly to HER2-expressing tumor cells, where it causes apoptosis. In clinical studies, trastuzumab emtansine improved the overall survival, the progression-free survival and the quality of life significantly more than the control lapatinib plus capecitabine. The most important adverse events are elevated transaminases, left ventricular dysfunction, infusion-related reactions and thrombocytopenia.

Key words: HER2-positive breast cancer, second-line therapy, local advanced or metastatic breast cancer, trastuzumab emtansine, lapatinib, capecitabine, cytostatic DM1, linker, overall survival, progression-free survival

Literatur

1. Diéras V, et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2750–7.
2. Fachinformation Kadcyla®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Stand Oktober 2014.
3. Hurvitz S, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1157–63.
4. Krop IE, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689–99.
5. Lu D, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine (T-DM1), a HER2-targeted antibody–drug conjugate, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: clinical implications of the effect of covariates. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:399–410.
6. Miller KD, et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1437–44.
7. Peddi PF, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:202–09.
8. Sadeghi S, et al. Profiling and targeting HER2-positive breast cancer using trastuzumab emtansine. *Pharmacogen Personal Med* 2014;7:329–38.
9. Verma S, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91. Erratum in *N Engl J Med.* 2013;368:2442.

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Trastuzumab Emtansin

Aus Expertensicht

Tilman Schöning, Heidelberg

Arzneimitteltherapie 2015;33:111-3.



Klinische Daten

Die derzeit bestehende Zulassung für Trastuzumab Emtansin (T-DM1) basiert auf den überzeugenden Daten der EMILIA-Studie [9], die in allen Endpunkten (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Sicherheit) signifikant bessere Ergebnisse in der Gesamtpopulation der Studienteilnehmer erreichte. Die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin entspricht dem einer Zweitlinientherapie bei Fortschreiten der Erkrankung unter Trastuzumab und stützt sich auf die Daten von Geyer et al. [5]. Eine Analyse der patientenrelevanten Endpunkte in der EMILIA-Studie mittels einer Teilskala des Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) konnte zudem zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen unter T-DM1 gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert war (7,1 vs. 4,6 Monate) [10].

In der frühen Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde T-DM1 daher in der Gesamtschau der Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen bescheinigt, allerdings nur in einer Teilpopulation, der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab [7]. Da der pharmazeutische Unternehmer für alle drei Teilpopulationen (siehe Indikationsangabe von Kadcyla®) die gleiche Vergleichstherapie gewählt hatte und das IQWiG in den anderen beiden Teilpopulationen von anderen anerkannten Vergleichstherapien ausging, wurden diese nicht in die Bewertung einbezogen. Die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (AkdÄ) kam in Ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Kadcyla® insgesamt allerdings zu einer recht kritischen Bewertung der zugrunde gelegten EMILIA-Studie. Insbesondere kritisiert sie das Studiendesign und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) sowie die zur Erhebung des patientenrelevanten Outcomes verwendete TOI-PFB-Teilskala des Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) hinsichtlich ihrer Aussagekräftigkeit und fordert eine weitere, möglichst unabhängig geplante, randomisierte, kontrollierte Studie mit T-DM1 [1].

Die später publizierte TH3RESA-Studie bestätigt die Effektivität von T-DM1 auch in einem stärker vorbehandelten Patientenprofil mit mindestens zwei HER2-basierten Vortherapien. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte vier Vor-

therapien und mehr als ein Drittel hatte mehr als fünf Vortherapien erhalten. Zudem konnte gezeigt werden, dass das versus der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes signifikant verbesserte progressionsfreie Überleben unabhängig von Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Hormonrezeptorstatus, Zahl der Vortherapien und Lokalität der Erkrankung (viszeral vs. nichtviszeral) erreicht wurde. Der Endpunkt medianes Gesamtüberleben war in der T-DM1-Gruppe zum Zeitpunkt der Publikation der Studie noch nicht erreicht, die finalen Ergebnisse werden für 2015 erwartet.

Sicherheit

Beim genaueren Studium der Daten von Geyer et al. [5] fällt bereits auf, dass es sich bei Lapatinib plus Capecitabin um eine vergleichsweise schlecht verträgliche Kombinationstherapie handelt. Insbesondere Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue wurden beobachtet, wobei Grad-4-Diarrhö bei zwei Frauen auftrat und insgesamt 13% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen mussten. Die EMILIA-Studie ergab einen deutlichen Unterschied in der Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen zugunsten von T-DM1 (40,8% vs. 57,0% unter Lapatinib plus Capecitabin) [9]. Dabei zeigte sich auch ein deutlicher Unterschied in der Qualität der Grad-3/4-Ereignisse. Waren es in der Lapatinib-plus-Capecitabin-Gruppe wie erwartet überwiegend Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom (20,4% und 16,7%), so litten im T-DM1-Arm 12,9% unter einer Grad-3/4-Thrombozytopenie sowie 7,2% der Patienten unter einer Grad-3/4-Erhöhung von Leberenzymen. Das Auftreten der Grad-3/4-Thrombozytopenie zeigte sich bei den meisten Patienten bereits während der ersten zwei Zyklen und war bei der überwiegenden Anzahl von Patienten durch eine Dosisreduktion zu beherrschen, während zehn Patienten (2%) die Behandlung abbrechen mussten. Grad-3/4-Blutungen wurden nur in 1,4% der mit T-DM1 behandelten Patienten beobachtet. Auf Basis dieser Daten der EMILIA-Studie kam das IQWiG in seiner Bewertung der Endpunkte für Nebenwirkungen zu dem Ergebnis

Dr. Tilman Schöning, Universitätsklinikum Heidelberg, Apotheke, Pharmazeutisch-Onkologischer Service, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg, E-Mail: Tilman.Schoening@med.uni-heidelberg.de

„Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen“ [7]. Ein auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiertes Poster zu den patientenbezogenen Endpunkten der TH3RESA-Studie ermittelte Fatigue und Schmerz als vorwiegend beeinträchtigende Symptome in der T-DM1-Gruppe, während Übelkeit und Durchfall eine untergeordnete Rolle spielten. Dies zeigte sich konstant über die ersten zehn Zyklen. Die Zeit bis zur Progression unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen [2].

Obwohl es in der EMILIA-Studie in der T-DM1-Gruppe nur in 1,7% der Patienten zu einem Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) auf unter 50% des Baseline-Werts kam und nur ein Patient eine Grad-3-Beeinträchtigung der LVEF erlitt, besteht derzeit eine FDA-Black-Box-Warnung hinsichtlich einer möglichen Kardiotoxizität des Arzneimittels [4]. So wird ein Echokardiogramm vor Aufnahme und alle drei Monate unter Therapie empfohlen. Eine weitere Black-Box-Warnung betrifft den Einsatz bei Schwangeren. Dies geht zurück auf einen Fall der Behandlung mit Trastuzumab, unter der es zu einer fatalen pulmonären Hypoplasie und dem Tod des Neonaten kam [11]. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass der Mikrotubuli-Hemmer DM1 eine embryofetale Toxizität besitzt, was die Kontraindikation für Schwangere hinreichend begründet [8].

Kosten

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit T-DM1 liegen unter Annahme eines medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 9,6 Monaten als Therapiedauer unter Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 308 Euro pro Patient bei etwa 74963 Euro. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lapatinib/Capecitabin unter Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 143 Euro pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von etwa 22733 Euro [3].

Ausblick

Die Überlegenheit und das überwiegend günstige Nebenwirkungsprofil von T-DM1 in der Zweitlinientherapie begründet die Hoffnung auf einen möglichen Benefit auch in der First-Line-Therapie des HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms gegenüber der Standardtherapie aus HER2-Antikörper und Docetaxel. Erste Ergebnisse in einer offenen Phase-II-Studie mit T-DM1 versus Trastuzumab und Docetaxel bei 137 Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem und/oder metastasiertem Mammakarzinom ohne vorhergehende Chemotherapie oder Trastuzumab im metastasierten Stadium zeigten ein signifikant verbessertes medianes PFS (14,2 vs. 9,2 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,59; $p=0,035$) und eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (Median 4 Monate; HR 0,58; $p=0,022$) [6]. Die aktuell vollständig rekrutierte Phase-III-Studie MARIANNE (clinicaltrials.gov: NCT01120184) soll weitere Erkenntnisse über den First-Line-Einsatz von T-DM1 bringen. Leider entspricht der hier angewandte Vergleichsarm Trastuzumab plus Docetaxel nicht mehr dem derzeitigen Standard, da

die Studie vor Etablierung der dualen HER2-Blockade begonnen wurde (Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel). Dennoch werden die Fragen beantwortet werden können, ob die Hinzunahme von Pertuzumab zu T-DM1 zu verbesserter Effektivität führt und der Einsatz von T-DM1 gegenüber einem Chemotherapie-haltigen Regime Vorteile bringt. Eine erste Zwischenauswertung, über die der pharmazeutische Unternehmer am 19.12.2014 berichtete, zeigt allerdings in beiden T-DM1-Armen keine Überlegenheit im PFS gegenüber Trastuzumab plus Docetaxel.

Weitere Einsatzgebiete stellen die neoadjuvante und adjuvante Situation dar, hier wird bereits in mehreren Phase-II- und -III-Studien der Stellenwert von T-DM1 ermittelt. Dies betrifft den Einsatz als Erhaltungstherapie über ein Jahr nach Chemotherapie im adjuvanten und neoadjuvanten Setting (TDM4874g, NCT01196052, Phase II, 153 Patienten) sowie als Erhaltungstherapie über 14 Zyklen nach OP bei Resterkrankung nach neoadjuvanter Trastuzumab-haltiger Behandlung (KATHERINE, NCT01772472, Phase III, >1400 Patienten). Die KRISTINE-Studie (Phase III, 432 Patienten, NCT02131064) soll zudem den Einsatz von T-DM1 plus Pertuzumab in der neoadjuvanten Initialtherapie des operablen, HER2-positiven Mammakarzinoms versus einer Kombinationschemotherapie aus Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab und Pertuzumab sowie eine an die OP anschließende Erhaltungstherapie mit T-DM1 plus Pertuzumab versus Trastuzumab plus Pertuzumab evaluieren. Die Studie rekrutiert seit kurzem – Ergebnisse werden erst in einigen Jahren zu erwarten sein.

In der adjuvanten Situation beim operablen HER2-positiven Mammakarzinom soll die KAITLIN-Studie (NCT01966471, Phase III, 2500 Patienten) zeigen, ob die Kombination aus T-DM1 und Pertuzumab dem Schema Trastuzumab und Pertuzumab plus Paclitaxel in der sequenziellen Therapie nach AC- oder FEC-Therapie überlegen ist. Ergebnisse sind ebenfalls erst in einigen Jahren zu erwarten.

Der Einsatz von T-DM1 ist zudem auch in anderen Tumor-entitäten in den Fokus gerückt. So rekrutieren derzeit bereits Studien beim HER2-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NCT02289833, Phase II, 40 Patienten) und dem Magenkarzinom (NCT01641939, Phase III, 432 Patienten). Nicht zuletzt werden Kombinationen mit immunonkologischen Therapieansätzen wie Pembrolizumab als hoffnungsvoll angesehen und befinden sich bereits in klinischer Prüfung (NCT02318901, Phase II, 90 Patienten).

Dr. Tilman Schöning ist stellvertretender Chefarmpharmazeut der Apotheke der Universitätsklinik Heidelberg und dort verantwortlich für den Bereich Pharmazeutische Onkologie und die zentrale Zytostatika-Herstellungseinheit. Er ist Facharmpharmazeut für Klinische Pharmazie seit 2004 und promovierte im Bereich Med. Hygiene und Mikrobiologie an der Universität Heidelberg. Er ist Mitglied in verschiedenen Fachgesellschaften: u. a. Vorsitzender des Ausschusses Onkologie des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausarmpharmazeut ADKA e. V. sowie Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)



Interessenkonflikterklärung

TS gibt an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/TrastuzumabEmtansin/TrastuzumabEmtansin.pdf> (Zugriff am 15.02.2015).
2. Bartley K, Wilders H, Kim SB. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 26):abstr 153.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/2013-1125_Modul3A_Trastuzumab_Emtansin.pdf (Zugriff am 15.02.2015).
4. Genetech. <http://www.kadcyla.com/hcp/important-safety-information> (Zugriff am 15.02.2015).
5. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
6. Hurvitz S, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1157–63.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf (Zugriff am 15.02.2015).
8. Peddi PF, Hurvitz SA. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:202–9.
9. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
10. Welslau M1, Diéras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120:642–51.
11. Zagouri F, Sergentanis T, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349–57.

— Bücherforum —

Rheumatologie

Diagnostik – Klinik – Therapie

Herausgegeben von Hans-Jürgen Hettenkofer, Matthias Schneider und Jürgen Braun. *Thieme Verlag, Stuttgart, 2014. 6., überarbeitete Auflage. 532 Seiten, 250 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 139,99 Euro. ISBN: 978-3-13-175816-3.*

Lehrbücher zu internistisch-rheumatologischen Krankheitsbildern in deutscher Sprache sind nicht sehr zahlreich auf dem Buchmarkt vorhanden. Auf der anderen Seite ist es auch schwierig, diese bei der dynamischen Entwicklung in der Rheumatologie in kurzen Zeitabschnitten auf dem aktuellen Stand zu halten. Herr Dr. Hettenkofer hat sich aus diesen Gründen wiederum die Mühe gemacht, die sehr erfolgreiche 5. Auflage des Lehrbuchs *Rheumatologie* nach mehr als zehn Jahren zusammen mit den Kollegen Prof. Schneider und Prof. Braun als Herausgeber komplett zu aktualisieren, und mit zahlreichen Koautoren eines der wichtigsten Standardwerke der klinischen Rheumatologie wieder für die praktisch tätigen Kollegen bereitzustellen. Eine besondere Wertschätzung sollten hierbei auch die zahlreichen Empfehlungen und Leitlinien spielen, da seit der letzten Ausgabe des Buchs die sogenannte Evidence-based Medi-

cine in der Diagnostik und Therapie internistisch-rheumatologischer und klinisch-immunologischer Erkrankungen signifikant an Bedeutung gewonnen haben. Das Buch selbst ist bewährt in die zwei wichtigen klinischen Komponenten Diagnostik und Klinik eingeteilt. Dies ergänzt durch den jetzt deutlich erweiterten therapeutischen Teil mit vielen praktischen Anmerkungen, auch zu nichtmedikamentösen Therapien wie Rehabilitation, physikalischen Therapieverfahren und Ernährung. Neben der klassischen Darstellung verschiedener internistisch-rheumatologischer Krankheitsbilder ist als Besonderheit anzumerken, dass jetzt auch die rheumatischen Symptome bei nicht primär rheumatologischen Erkrankungen deutlich ausführlicher dargestellt und erklärt werden, ergänzt durch rheumatische Symptome bei verschiedenen Organerkrankungen. Im therapeutischen Teil wird auch auf die einzelnen Medikamente und deren Wirkungsweise detailliert eingegangen, ohne dass zu viel Text auf die Zitierung von Zulassungsstudien verwendet wird. Obwohl dieses Buch kein Lehrbuch der orthopädischen Rheumatologie darstellt, ist als Weiteres hervorzuheben, dass auch der Stellenwert rheuma-chirurgischer Maßnahmen klar und prägnant für



den nicht operativ tätigen Praktiker vorgestellt werden. Für das ganze Buch in seinem Wert nicht zu unterschätzen sind die sehr zahlreichen Bild Darstellungen, die die wichtigsten Befunde sehr anschaulich erklären. Dies ergänzt durch die ebenfalls praxisnahen Hinweise für die entsprechenden Aktivitäts-Scores, die regelmäßig in den rheumatologischen Ambulanzen und auf Station Verwendung finden. Zusammengefasst ist dieses Standardwerk der Rheumatologie wiederum exzellent gelungen, sodass es nicht nur bei den Rheumatologen, sondern auch bei den Kollegen mit vielen rheumatologischen Patienten in der Praxis nicht in der Bibliothek fehlen sollte.

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner,
Bad Nauheim

Klinische Studie

Akuter Schlaganfall

Senkung erhöhter Blutdruckwerte hat keinen Einfluss auf die Prognose

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall und hohem Blutdruck ist transdermales Glyceroltrinitrat in der Lage, den Blutdruck zu senken, ohne dass ernsthafte Sicherheitsprobleme auftreten. Dies hat allerdings keinerlei Auswirkung auf den funktionellen Outcome nach 90 Tagen. Auch die Fortsetzung einer vorbestehenden antihypertensiven Therapie in der Akutphase scheint keinen Vorteil zu bringen.

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

Über 70% aller Patienten, die einen akuten ischämischen Insult oder eine zerebrale Blutung erleiden, haben bei der Aufnahme in der Stroke-Unit erhöhte Blutdruckwerte. Die bisher durchgeführten Studien, insbesondere die SCAST-Studie, in der Candesartan mit Placebo in der Akutphase des Schlaganfalls verglichen wurde [1], zeigten entweder neutrale oder tendenziell negative Ergebnisse für eine frühe Blutdrucksenkung im Vergleich mit einer Placebo-Therapie. Vergleichbare Studien mit Glyceroltrinitrat wurden bisher allerdings nicht durchgeführt. Diese Substanz senkt nicht nur den Blutdruck, sondern erweitert auch zerebrale Gefäße und ist in Tierexperimenten beim akuten Schlaganfall neuroprotektiv wirksam. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wirken Nitrate weder im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms noch in der Langzeittherapie prognostisch günstig. Außerdem wurde bisher nicht untersucht, ob bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie und vorbestehender antihypertensiver Therapie diese antihypertensive Therapie nach einem Schlaganfall vorübergehend unterbrochen oder fortgeführt werden sollte. Dies sollte in der ENOS-Studie untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine internationale, partiell-faktorielle, Placebo-kontrollierte, auswerterverblindete Studie, in

die 4011 Patienten mit einem akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall eingeschlossen wurden. Der initiale Blutdruck musste systolisch zwischen 140 und 220 mmHg liegen. Die Studienmedikation musste innerhalb von 48 Stunden gegeben werden. Die Patienten wurden, zusätzlich zur lokalen Schlaganfall-Standardtherapie, über sieben Tage entweder mit transdermalem Glyceroltrinitrat 5 mg pro Tag (Pflaster eines lokal verfügbaren Produkts) behandelt oder blieben unbehandelt; zur Verblindung wurde die Applikationsstelle bei allen Patienten mit Mull überklebt. Bei etwa der Hälfte der Patienten lag eine antihypertensive Therapie vor, die in einem zweiten Studienarm randomisiert für sieben Tage fortgesetzt oder gestoppt wurde.

Nach der siebentägigen Studienmedikationsphase wurde eine übliche Sekundärpräventions-Therapie mit Antihypertensiva und, bei ischämischem Schlaganfall, Antithrombotika und Lipidsenkern empfohlen. Der primäre Endpunkt war der funktionelle Outcome nach 90 Tagen, gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS). Die Studie wurde vom UK Medical Research Council finanziert.

Ergebnisse

2000 Patienten wurden mit Glyceroltrinitrat behandelt und 2011 verblieben unbehandelt. 2097 Patienten (53%) nahmen bereits Antihypertensiva ein;

diese Behandlung wurde bei 1053 Patienten fortgesetzt und bei 1044 Patienten gestoppt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 70 Jahre, 57% waren Männer. Die mediane Zeit bis zur Randomisierung betrug 26 Stunden.

Der systolische Blutdruck bei Studienbeginn betrug im Mittel 167 mmHg und der diastolische Blutdruck 90 mmHg. 24 Stunden nach Randomisierung war der Blutdruck in der mit Glyceroltrinitrat behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten Gruppe um 7 mmHg/3,5 mmHg (syst./diast.) reduziert (zweiseitig $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Dieser Unterschied nivellierte sich in den folgenden Tagen. Bei den Patienten bei denen die antihypertensive Therapie fortgeführt wurde, war der Blutdruck nach sieben Tagen um 9,5 mmHg/5,0 mmHg niedriger als bei den Patienten, bei denen die antihypertensive Therapie gestoppt wurde (beide $p < 0,0001$). Der funktionelle Outcome nach 90 Tagen war allerdings mit und ohne Glyceroltrinitrat-Behandlung identisch. Dies gilt auch für die Patienten, bei denen die antihypertensive Therapie in der Akutphase fortgesetzt bzw. ausgesetzt wurde.

Kommentar

Es gibt in der Zwischenzeit genügend Studien sowohl beim ischämischen Insult (SCAST, IMAGES, CATIS) wie auch bei zerebralen Blutungen (INTERACT-2), die entweder keinen positiven Effekt oder einen marginalen Effekt beim akuten Schlaganfall mittels Blutdrucksenkung finden. Diese Ergebnisse werden durch die ENOS-Studie bestätigt. Die ENOS-Studie hat allerdings einen weiteren wichtigen Therapieaspekt, der bisher nicht in einer randomisierten Studie untersucht wurde. Sie geht nämlich zusätzlich der Frage nach, ob eine vorbestehende antihypertensive Therapie ausgesetzt oder fortgeführt werden sollte. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede im funktionellen Outcome. Wir würden allerdings dazu raten, eine vorbestehende antihypertensive Therapie fortzusetzen, sofern keine ausgepräg-

ten Schluckstörungen bestehen. Die Summe der bisher durchgeführten Studien zeigt, dass nur Blutdruckwerte über 220 mmHg in der Akutphase gesenkt werden sollen, ansonsten kann zunächst der Spontanverlauf des Blutdrucks abgewartet werden und dann in Ruhe eine antihypertensive Therapie eingeleitet oder optimiert werden.

Quelle

The ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS: a partial-factorial randomised controlled trial). *Lancet* 2015;385:617–28.

Literatur

1. Sandset EC et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741–50.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

— Bücherforum —

Management und Monitoring klinischer Prüfungen

inkl. Biometrie und Datenmanagement gemäß ICH-GCP, AMG, MPG und EU-Regularien

Vorbereitung und Durchführung durch Sponsor, CRO, Monitor sowie durch Prüfarzte und Studienteam

Von R. Eberhardt und C. Herrlinger. Gastautorinnen M. Nagel und A. Völp. *ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf 2014. 6., überarbeitete und aktualisierte Auflage. 516 Seiten. Kartoniert 78,11 Euro. ISBN: 978-3-87193-428-5*

In unserer Gesellschaft werden bei klinischen Studien mit Patienten oder gesunden Probanden höchste Anforderungen im Hinblick auf Planung, Qualität und Durchführung, aber auch in Bezug auf ethische Fragestellungen gestellt. Die Regularien für klinische Studien gemäß Arzneimittelgesetz (AMG), Medizinproduktegesetz (MPG) und EU-Recht einschließlich der Anforderungen an die Statistik sind komplex.

Das überarbeitete Praxishandbuch richtet sich an alle an klinischen Studien Beteiligten und dient als Leitfaden für intelligentes Projektmanagement. Es vermittelt für die klinische Forschung fundierte Kenntnisse zur Gesamtheit von Planungs-, Leitungs- und Kontrollaktivitäten bei monozentrischen, multizentrischen und multinationalen Studien. Einsteiger in die klinische Prüfung, Studienerfahrene und Leser aus dem Umfeld erhalten einen strukturierten Überblick über alle aktuellen Aspekte klinischer Prüfungen. Den studien erfahrenen Leser unterstützt das Handbuch in der effizienten Planung, Vorbereitung und Durchführung klinischer Prüfungen.

Das Buch behandelt aktuelle Problemfelder, Fragestellungen und Stolpersteine in der praktischen Umsetzung der aktuellen Regularien in den Zentren und beim Monitoring und zeigt praktikable Lösungsmöglichkeiten auf. Dabei ist die klinische Prüfung von der anfänglichen Idee über das sinnvolle Studiendesign bis hin zur Publikation der Ergebnisse chronologisch wiedergegeben und in gut lesbarer Form „aus der Praxis für die Praxis“ geschildert. Zahlreiche Beispiele, nützliche Tipps und Checklisten ergänzen die Ausführungen.

Kostenaspekte, Qualifikationsvoraussetzungen, Arzneimittelsicherheit mit Bewertung unerwünschter Ereignisse und einer daraus resultierenden eventuellen Meldepflicht werden genauso umfangreich und anschaulich präsentiert wie die Aspekte der praktischen Durchführung durch Prüfarzte und Studienteams. Auch die Voraussetzungen vor Beginn einer Studie und insbesondere der Umgang mit der Ethikkommission werden dargestellt. Bei der Ausarbeitung der unterschiedlichen Voraussetzungen mono- und multizentrischer sowie multinationaler klinischer Studien zeigt sich die umfangreiche Praxiserfahrung der Autoren.

Dabei müssen nicht nur die medizinischen, ethischen, regulatorischen und psychosozialen Aspekte geplanter klinischer Studien umfassend überblickt werden, sondern auch juristische und verwaltungsspezifische Kenntnisse werden in zunehmendem Ausmaß vorausgesetzt. Diese Kenntnisse vermittelt der Gastautor Michael Nagel, der in seinem Beitrag neben den europäischen Direktiven, dem deutschen Arzneimittelgesetz und dem Medizinpro-



duktesgesetz auch auf die Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten eingeht. Diese unterliegen inzwischen ähnlichen Regularien, wie sie im Arzneimittelsektor schon seit vielen Jahren bestehen. Daneben ermöglicht ein Beitrag des Gastautors Andreas Völp, sich fundiertes statistisches Basiswissen anzueignen.

Die renommierten Autoren Reinhild Eberhardt und Charlotte Herrlinger bringen ihre langjährigen Erfahrungen in dieses Buch ein. Ohne umstrittenen Fragen auszuweichen oder wichtige Randthemen auszusparen, nehmen sie kritisch Stellung, geben nützliche Tipps, wertvolle Anregungen und untermauern dies durch zahlreiche Beispiele aus der Praxis.

Das Werk ist zugleich Leitfaden und Nachschlagewerk; im Anhang finden sich alle relevanten Vorschriften zur Übersicht.

Damit ist dieses aktualisierte und auf den neuesten Stand gebrachte Handbuch für die Praxis ein absolutes „Muss“ für alle, die an klinischen Studien beteiligt sind, wie Sponsoren, Contract Research Organisations (CROs), Prüfstellen und Prüfarzte.

Dr. rer. nat. Bettina Hellwig,
Konstanz

Aus Forschung und Entwicklung

Zweitlinientherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Verlängertes Überleben durch Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab plus Docetaxel

Eine Kombination aus dem Angiogenese-Hemmer Ramucirumab und Docetaxel führte bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zu einem höheren Gesamtüberleben als die alleinige Therapie mit Docetaxel, so das Fazit der REVEL-Studie.

Zur Zweitlinientherapie eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms werden vorwiegend Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib eingesetzt, was zu medianen Überlebenszeiten von sieben bis neun Monaten führt. Da Tumoren ab einer gewissen Größe auf Gefäßneubildungen angewiesen sind, wird dies durch die zusätzliche Gabe eines Angiogenese-Inhibitors teilweise unterbunden.

Dieses Vorgehen wurde nun in einer großen internationalen Studie (REVEL – A study of chemotherapy and ramucirumab vs. chemotherapy alone in second-line non-small cell lung cancer participants who received prior first line platinum based chemotherapy) untersucht. Die Gefäßneubildung wurde mithilfe von Ramucirumab unterdrückt, einem Antikörper, der bereits erfolgreich zur Behandlung des Magenkarzinoms (Cyramza®) eingesetzt wird. Des Weiteren wird er derzeit bei verschiedenen Tumor-entitäten in klinischen Studien untersucht. Der vollständig humane, monoklonale IgG1-Antikörper richtet sich gegen die extrazelluläre Domäne des VEGF(Vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 2 und unterbindet so die nachfolgende Signalkaskade zum Zellkern.

Phase-III-Studie

In der internationalen, multizentrischen, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (REVEL) wurde die Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel mit der alleinigen Gabe von Docetaxel verglichen. An der Studie nahmen 1253 Patienten teil, die aufgrund eines nichtkleinzelligen

Bronchialkarzinoms (platteneitheliale und nicht-platteneitheliale Histologie im Stadium IV) in der Erstlinie mit einer Platin-haltigen Chemotherapie (mit oder ohne Bevacizumab) vorbehandelt waren und einen Progress erlitten hatten. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten alle 21 Tage entweder

- 75 mg/m² Docetaxel und 10 mg/kg Ramucirumab oder
- 75 mg/m² Docetaxel und Placebo.

Die Therapie wurde bis zum Progress, zur inakzeptablen Toxizität oder zum Tod des Patienten weitergeführt. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Studienendpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben, die Ansprechrate, die Lebensqualität und die Therapiesicherheit.

Verlängertes Gesamtüberleben

Das mediane Überleben betrug in der Docetaxel-Ramucirumab-Gruppe 10,5 Monate, in der Docetaxel-Gruppe 9,1 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–0,98; p=0,023). Dieser Überlebensvorteil zeigte sich in nahezu allen Subgruppen.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der Docetaxel-Ramucirumab-Gruppe bei 4,5 Monaten, in der Docetaxel-Gruppe bei 3,0 Monaten (HR 0,76; 95%-KI 0,68–0,86; p<0,0001).

Die Ansprechrate lag in der Docetaxel-Ramucirumab-Gruppe bei 23%, in der Docetaxel-Gruppe bei 14% (p<0,0001). Die Lebensqualität (erfasst mit der Lung cancer symptom scale und dem EuroQoL five dimensions question-

naire) der Patienten wurde durch die zusätzliche Gabe von Ramucirumab nicht eingeschränkt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse traten bei nahezu allen Patienten auf, so bei 98% unter der Docetaxel-Ramucirumab-Therapie und bei 95% unter der Docetaxel-Behandlung.

Ereignisse vom Grad 3 oder 4 waren unter Docetaxel-Ramucirumab etwas häufiger als unter Docetaxel-Monotherapie: Neutropenie 49% vs. 40%, febrile Neutropenie 16% vs. 10%, Fatigue 14% vs. 10%, Leukopenie 14% vs. 12%, Hypertonie 6% vs. 2%.

Todesfälle aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 5% der mit Docetaxel-Ramucirumab und bei 6% der mit Docetaxel behandelten Patienten verzeichnet. Die Inzidenz schwerer Lungenblutungen lag in beiden Gruppen bei 1%.

Fazit der Studienautoren

Bei der Entstehung und beim Progress eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms spielen mehrere Signalwege eine Rolle, so auch die Gefäßneubildung. Die Hemmung des VEGF-Rezeptors durch die zusätzliche Gabe von Ramucirumab führte bei bereits vorbehandelten Patienten zu einem verlängerten Gesamtüberleben.

Quellen

Garon E, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014;384:665–73.

www.clinicaltrials.gov. NCT01168973 (Zugriff am 25.10.2014).

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Melanome

Immuntherapie auf dem Vormarsch

Moderne Immuntherapien, die sogenannte Immun-Checkpoints hemmen, sind eine vielversprechende Option für die Zweitlinientherapie nach Ipilimumab oder BRAF-Inhibitoren bei malignen Melanomen. Während des europäischen Krebskongresses wurden klinische Phase-III-Daten von Nivolumab vorgestellt, einem PD-1-Inhibitor, der bei Melanom-Patienten in der Zweitlinientherapie bei guter Verträglichkeit zu deutlich besseren Ansprechraten als Chemotherapie führte.

Das maligne Melanom entsteht durch unkontrolliertes Wachstum pigmentbildender Hautzellen (Melanozyten) und breitet sich durch Metastasierung über die Hautoberfläche hinaus in weitere Organe wie Lymphknoten, Lunge, Gehirn oder andere Körperbereiche aus. Es ist eine der aggressivsten Krebsarten, und in den vergangenen Jahren hat seine Prävalenz stark zugenommen. Die Therapieoptionen für Patienten, die unter zugelassenen Arzneimitteln wie Ipilimumab oder BRAF-Inhibitoren progredient geworden sind, sind sehr begrenzt.

Checkpoint-Inhibitoren

Das Immunsystem reagiert auf viele Krebserkrankungen nachweislich mit einer Immunantwort. Bei einem voll funktionsfähigen Immunsystem werden überschießende Abwehrreaktionen der T-Lymphozyten durch bestimmte Mechanismen an Kontrollpunkten verhindert. Diese Kontrollpunkte des Immunsystems, auch Checkpoints genannt, werden teilweise von Tumoren beeinflusst mit der Folge, dass die Immunabwehr gegen die Tumoren außer Kraft gesetzt wird. Besonders bei Melanomen konnten in den letzten Jahren schon einige Erfolge mit Immuntherapien verzeichnet werden. So verstärkt der monoklonale Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) die körpereigene T-Zell-vermittelte Immunantwort. Noch wirksamer scheinen Inhibitoren des PD-1-Rezeptors (Programmed cell death 1) zu sein, weil sie direkt die Wechselwirkungen zwischen T-Zellen und Tumoren beeinflussen. Der PD-1-Rezeptor ist auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen zu finden. Mithilfe der PD-1-Proteine ist in der gesunden Zelle eine Regulierung des Immunsystems mög-

lich, um Überreaktionen der T-Zelle zu verhindern. Viele Krebszellen produzieren PD-1-Liganden, die, wenn sie an PD-1 binden, zum Tod der T-Zelle führen, wodurch diese den Tumor nicht mehr bekämpfen kann. Checkpoint-Inhibitoren greifen in diesen malignen Prozess zwischen T-Zelle und Tumor ein, blockieren das PD-1-Checkpoint-Protein und rekonstituieren so die natürliche Immunantwort des Patienten gegen den Krebs. In ersten klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass PD-1-Inhibitoren bei akzeptabler Toxizität zu einer Verkleinerung von Tumoren führen.

Besseres und längeres Ansprechen mit Nivolumab

Nivolumab ist ein voll humanisierter IgG4-monoklonaler Antikörper, der das PD-1-Immun-Checkpoint-Protein hemmt. Durch die Blockade der PD-1-vermittelten Herunterregulierung von Lymphozyten wird wieder die Fähigkeit des Immunsystems gesteigert, die Krebszelle als fremd zu erkennen und sie zu eliminieren.

In eine Phase-III-Studie wurden nun 405 Patienten mit unresektablen metastasierten Melanomen aufgenommen. Eine Stratifizierung nach dem BRAF-Status wurde durchgeführt:

- Patienten mit BRAF-Wildtyp mussten unter einer Ipilimumab-Therapie progredient geworden sein.
 - Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation mussten sowohl unter Ipilimumab als auch einem BRAF-Inhibitor progredient geworden sein.
- Nach einer 2:1 Randomisierung wurden sie dann entweder mit
- Nivolumab (3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen) oder
 - mit einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (ICC)

therapiert [1]. Diese bestand aus entweder Dacarbazin (1000 mg/m² alle drei Wochen) oder Carboplatin AUC (Area under the curve) 6 mg×min/ml plus Paclitaxel (175 mg/m²) alle drei Wochen.

In einer ersten Ergebnisanalyse war die Gesamtansprechrate im Nivolumab-Arm deutlich höher als im Chemotherapie-Vergleichsarm (32%; 95%-Konfidenzintervall [KI] 24–41 vs. 11%; 95%-KI 4–23). Auch die Dauer des Ansprechens war im Nivolumab-Arm länger (Tab. 1). In der Chemotherapie-Gruppe kam es bei 31% der Patienten zu schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3/4) im Vergleich zu 9% im Nivolumab-Arm. Die meisten der unter Nivolumab aufgetretenen Ereignisse waren vom Grad 1 oder 2 und mit geeigneten supportiven Maßnahmen gut zu handhaben.

Tab. 1. Die Patienten im Nivolumab-Arm sprachen schneller auf die Therapie an, die Dauer des Ansprechens war deutlich länger [nach 1]

	Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Spannweite) [Monate]	Mediane Dauer des Ansprechens (Spannweite) [Monate]
Nivolumab	2,1 (1,6-7,4)	NR (1,4*-10,0*)
ICC	3,5 (2,1-6,1)	3,6 (1,3*-3,5)

ICC: Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes; NR: noch nicht erreicht; *mindestens

Perspektiven für die Zukunft

Im Juli 2014 erhielt Nivolumab (Opdivo®) die Zulassung in Japan für die Behandlung von nicht-resezierbaren Melanomen. Im Dezember 2014 erfolgte die Zulassung durch die FDA (Food and drug administration). Die Zulassung in Europa ist beantragt.

Pembrolizumab – auch ein PD-1-Checkpoint-Inhibitor – wurde bereits im September 2014 von der FDA zugelassen, ebenfalls nach Progression unter Ipilimumab bzw. BRAF-Inhibitoren bei BRAF-mutierten Melanomen.

Offensichtlich, so der Diskutant der Studie Ignacio Melero, Pamplona, ist die Melanom-Therapie mit Anti-PD-1 aber nur als Pionier für andere Krebstherapien mit Immuntherapie zu verstehen [2]. Vieles weist darauf hin, so Melero, dass weitere Krebsentitäten wie Lungenkrebs, Nierenkrebs, Bla-

senkrebs und andere demnächst auch mit Kombinationen behandelt werden könnten, die Immuntherapeutika enthalten.

So wurde Nivolumab mittlerweile von der FDA auch zur Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lun-

genkarzinoms des Plattenepithels zugelassen.

Literatur

1. Weber JS, et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with

- advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. Proceed ESMO 2014, abstr. LBA3_PR.
2. Melero I. Discutant abstract LBA3_PR, 29.09.2014, ESMO, Madrid.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Therapiehinweise

Fortgeschrittene Melanome

BRAF- und MEK-Inhibition kombinieren

Die wichtigste und häufigste genetische onkogene Veränderung bei Melanomen ist die BRAF-Mutation. Mit Vemurafenib und Dabrafenib stehen zurzeit zwei wirksame BRAF-Inhibitoren zur Verfügung. Eine Kombination aus einer BRAF- und einer MEK-Inhibition scheint aber im Vergleich zur alleinigen BRAF-Inhibition zur Steigerung der Effektivität zu führen. Die Ergebnisse einer entsprechenden Studie wurden im November 2014 im New England Journal of Medicine publiziert.

Die zielgerichtete Hemmung des RAF-MEK-ERK-Signalwegs (auch MAPK-Signalweg, Abb. 1) mit den BRAF-Inhibitoren Dabrafenib (Tafinlar®) oder

Vemurafenib (Zelboraf®) verbessert im Vergleich zur Chemotherapie sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben (PFS, OS) bei Melanompatienten mit BRAF-V600-Mutationen [1, 2].

Allerdings entwickeln sich bei den meisten Patienten unter einer solchen Therapie Resistenzen, was letztlich dazu führt, dass im Median nur ein progressionsfreies Überleben von sechs bis sieben Monaten erreicht wird. Viele dieser Resistenzmechanismen lassen sich auf eine Reaktivierung des MAPK-Signalwegs mit einer Überaktivierung des Enzyms MEK zurückführen. Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass diese Reaktivierung des MAPK-Signalwegs nach Einsatz von BRAF-Inhibitoren zu einer Induktion von sekundären malignen Erkrankungen führt (Plattenepithelkarzinome oder eine Reaktivierung von RAS-mutierten Tumoren).

Der MEK-Inhibitor Trametinib (Mekinist®) – als Monosubstanz eingesetzt – verbesserte im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-mutierten metastasierten Melanomen das Gesamtüberleben [3].

Daraufhin wurde in präklinischen Modellen die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren getestet. Sowohl in den Modelluntersuchungen als auch in einer nachfolgenden nicht verblindeten Phase-II-Studie mit Crossover-Design führte die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zur alleinigen Gabe des BRAF-Inhibitors zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben [4].

Bestätigung durch Phase-III-Studie

Die nun publizierte Phase-III-Studie wurde doppelblind durchgeführt, und ein Crossover war nicht erlaubt. Von Mai 2012 bis Januar 2013 wurden weltweit in 113 Zentren 947 bisher unbehandelte Patienten mit unresektablen metastasierten Melanomen der Stadien IIIC oder IV gescreent. Die 423 Patienten mit BRAF-V600E- oder -V600K-Mutationen wurden in die Studie aufgenommen und 1:1 randomisiert. Sie erhielten dann entweder als Erstlinientherapie

- eine Kombination aus oralem Dabrafenib (150 mg 2-mal/Tag) und oralem Trametinib (2 mg 1-mal/Tag) oder
- Dabrafenib und Placebo.

Die Patienten wurden stratifiziert im Hinblick auf die Lactatdehydrogenase-Spiegel vor Therapiebeginn und den BRAF-Genotyp. Primärer Studienendpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte OS, Ansprechraten, Dauer des Ansprechens, die Sicherheit und pharmakokinetische Parameter. Gemäß der RECIST-Kriterien wurden zu Anfang und dann alle acht Wochen bis zur Woche 56 die Veränderung der Erkrankung und die Toxizität bestimmt.

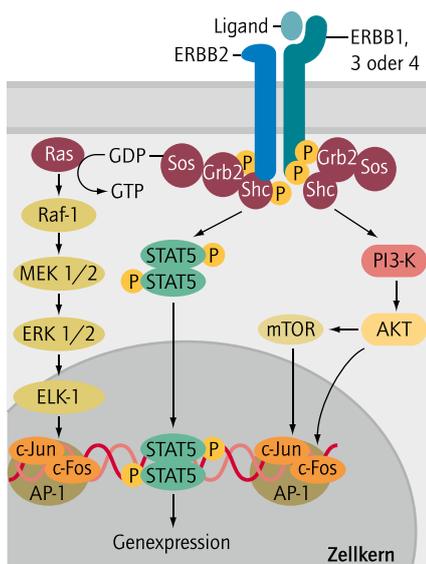


Abb. 1. Nach Aktivierung von Rezeptoren der ErbB-Familie (z. B. EGFR) kommt es zu einer intrazellulären Signalkaskade, die letztlich in ein Proliferationssignal für die betroffene Zelle mündet. Beteiligt sind unter anderen die Enzyme Raf, MEK und ERK (MAP-Kinasen) [6]

Längeres Überleben und geringere dermatologische Toxizität

Nach einem medianen Follow-up von neun Monaten war das progressionsfreie Überleben bei den Patienten im Kombinationsarm signifikant länger als das im Dabrafenib-mono-Arm (9,3 vs. 8,8 Monate; Hazard-Ratio [HR] für Krankheitsprogression oder Tod: 0,75 (95%-Konfidenzintervall 0,57–0,99; $p=0,03$) (Tab. 1). Dieser Benefit der Kombinationstherapie war in fast allen analysierten Subgruppen, auch den unterschiedlichen BRAF-Genotypen V600K bzw. V600E, zu sehen. Ganz besonders profitierten die Patienten, die zu Anfang erhöhte Lactatdehydrogenase-Spiegel aufgewiesen hatten. Bei ihnen betrug das PFS 7,1 Monate in der Kombinationsgruppe vs. nur 3,8 Monate in der Dabrafenib-mono-Gruppe (HR 0,64; 95%-KI 0,42–0,95). Entsprechend geringer war der Vorteil der Kombi-Gruppe für diejenigen, die keinen erhöhten Lactatdehydrogenase-Spiegel gehabt hatten (HR 0,83; 95%-KI 0,57–1,20). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach sechs Monaten lebten noch 93% der Patienten in der Kombinationsgruppe und nur noch 85% in der Dabrafenib-mono-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen bei den jeweiligen Gesamtpopulationen noch nicht erreicht. In der Subgruppe der Patienten mit erhöhten Lactatdehydrogenase-Spiegeln hingegen betrug die Sterberaten in der Kombinationsgruppe 31% vs. 51% in der Monotherapiegruppe. Das mediane OS betrug entsprechend 13,7 vs. 8,9 Monate (HR für Tod: 0,48; 95%-KI 0,29–0,80). Auch die Ansprechraten waren in der Kombinationsgruppe höher und betrug 67% vs. 51% ($p=0,002$). In der BRAF-V600K-Subgruppe fielen sie etwas niedriger aus als in der häufiger vorkommenden V600E-Subgruppe (68% vs. 53% bei V600E bzw. 61% vs. 40% bei V600K).

An unerwünschten Ereignissen (jeweils Grade 3/4 Kombi vs. mono) traten am häufigsten in beiden Gruppen Pyrexie (6% vs. 2%), Fatigue (2% vs. 1%) und Bluthochdruck (4% vs. 5%) auf. In beiden Gruppen war Pyrexie der häufigste Grund für einen Therapieabbruch

Tab. 1. Studienergebnisse Dabrafenib plus Trametinib vs. Dabrafenib allein bei Melanom

	Dabrafenib plus Trametinib	Dabrafenib	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall)
PFS in den Gesamtpopulationen	9,3 Monate	8,8 Monate	0,75 (0,57–0,99)
PFS bei erhöhtem Lactatdehydrogenasespiegel	7,1 Monate	3,8 Monate	0,64 (0,42–0,95)
PFS bei normalem Lactatdehydrogenasespiegel	11 Monate	10,9 Monate	0,83 (0,57–1,20)
OS nach 6 Monaten in den Gesamtpopulationen	93%	85%	-
OS nach 6 Monaten bei erhöhtem Lactatdehydrogenasespiegel	69%	49%	-
Ansprechrate	67%	51%	$p=0,002$

OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben

(insgesamt 9% vs. 5%). In der Kombinationsgruppe kam es deutlich seltener zu kutanen Plattenepithelkarzinomen (2% vs. 9%) oder kutanen Hyperkeratosen (3% vs. 32%).

Diskussion

Für Melanom-Patienten mit BRAF-V600E- und -V600K-Mutationen zeigte sich in dieser Studie eine signifikante, 25%ige relative Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression, wenn sie in der Erstlinientherapie mit der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor behandelt werden. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war auch das Gesamtüberleben in der Kombinationsgruppe länger, aber die vorher definierte Grenze zum Abbruch der Studie war nicht erreicht. Besonders interessant im Hinblick auf die Interpretation des Gesamtüberlebens sind die Folgetherapien nach Progression. Anders als in einer während des ESMO-Kongresses 2014 in Madrid vorgestellten ähnlichen Studie [5] war hier kein Crossover erlaubt. Die Nachfolgetherapien beinhalteten in beiden Armen überwiegend die Anwendung von Ipilimumab, teilweise auch Vemurafenib. Unterschiedlich waren allerdings die Raten der Patienten, die auch nach der Progression noch mit der Studienmedikation weiterbehandelt wurden. Besonders hervorzuheben ist die geringere kutane Toxizität in der Kombinationsgruppe und der deutliche Vorteil der Kombinationstherapie für die Patienten mit erhöhtem Lactatdehydrogenase-Spiegel. Die finale Analyse der

Studie, in die eine differenzierte Darstellung der Anschlusstherapien eingehen wird, sollte abgewartet werden. Sie wird Aufschluss darüber geben, welche Patienten ganz besonders von einer Kombinationstherapie schon in der Erstlinientherapie profitieren.

Quelle

Long GV, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877–88.

Literatur

1. Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
2. Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
3. Flaherty KT, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14.
4. Flaherty KT, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
5. Robert C, et al. LBA4_PR – COMBI-v: A randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2014;25:1–41.
6. Dingermann T, Winckler T, Zündorf I. *Genotechnik Biotechnik: Grundlagen und Wirkstoffe*. 2. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011:844.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

BRAF-V600-mutierte Melanome

Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor besser als BRAF-Inhibitor allein

Wenn Melanom-Patienten, bei denen eine BRAF-V600-Mutation vorliegt, anstatt nur mit einem BRAF-Inhibitor mit einer Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor behandelt werden, erreichen diese ein längeres progressionsfreies Überleben und längeres Gesamtüberleben, ebenso sind die Ansprechraten höher. Die Daten zweier Phase-III-Studien, in der das gezeigt werden konnte, wurden während des europäischen Krebskongresses ESMO im September 2014 in Madrid vorgestellt.

Die zielgerichtete oder *targeted* Therapie bei Krebs ist ein recht junges Feld und wurde erst möglich durch ein verbessertes Verständnis der genetischen Veränderungen im bösartigen Gewebe.

HER2-neu-Mutationen bei Brustkrebs und KRAS-Mutationen bei kolorektalen Karzinomen waren Mitte der 80er-Jahre die ersten dieser Mutationen, die entdeckt, genauer analysiert und zur

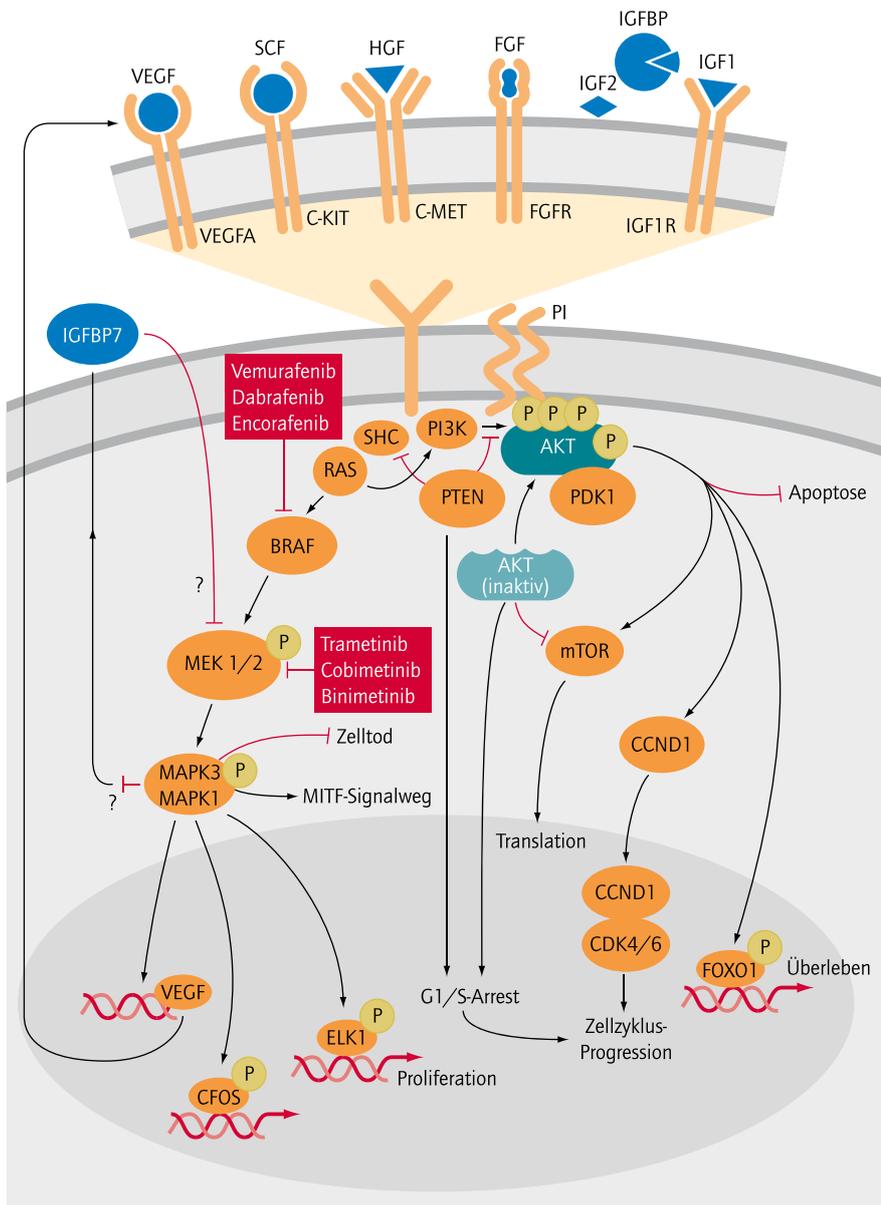


Abb. 1. Konsequente Hemmung des MAPK-Signalwegs durch Kinaseinhibitoren [mod. nach 8]

Entwicklung entsprechender zielgerichteter Therapien führten.

Die wichtigste und häufigste genetische Veränderung bei Melanomen ist die BRAF-Mutation. Im Jahr 2002 wurde sie von Davies et al. erstmals im *Journal Nature* beschrieben [1]. Es dauerte weitere sieben Jahre, bis während der Jahrestagung 2009 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Phase-I-Daten des BRAF-Inhibitors Vemurafenib (Zelboraf®) vorgestellt wurden, bei denen im Vergleich zum damaligen Therapiestandard Dacarbazin das schnelle Ansprechen und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auffiel [2]. Damit wurde eine neue Ära der Melanom-Therapie eingeläutet.

Aufgrund der Phase-III-Daten von Chapman et al. [3] erfolgte die Zulassung für Vemurafenib im Jahr 2011. Dabrafenib (Tafinlar®), ein weiterer BRAF-Inhibitor, zeigte ein Jahr später eine vergleichbare Effektivität [4]. Eine Aktivierung von BRAF fördert die Aktivierung des entsprechenden Pathways und führt letztlich zur Zellproliferation (Abb. 1). Durch eine Blockade von BRAF wird diese Kaskade gehemmt. Der Vorteil für die behandelnden Ärzte war zunächst, zwei vergleichbar gut wirksame Arzneimittel bei Patienten mit BRAF-mutierten Melanomen zu haben und diese individuell unter Berücksichtigung der verschiedenen Nebenwirkungen einsetzen zu können. Leider kommt es hier auch nach etwa sechs Monaten zur Krankheitsprogression, die gekennzeichnet ist durch eine Reaktivierung des BRAF-Pathways mit dann hoher MEK-Aktivität. Das war der Hintergrund, Kombinationstherapien aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor zu testen. Während des ESMO-Kongresses wurden nun zwei solcher Studien vorgestellt.

Längeres progressionsfreies und längeres Gesamtüberleben

Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib

In einer zweiarmigen Studie (COMBI-v) wurden 704 Patienten mit BRAF-V600-mutierten Melanomen in der *Erstlinientherapie* entweder

- mit einer Kombination aus *Dabrafenib* (150 mg zweimal täglich) plus *Trametinib* (Mekinist®; 2 mg einmal täglich) oder nur

■ mit *Vemurafenib* (960 mg zweimal täglich) behandelt [5].

Eine geplante Interimsanalyse zeigte eine 31%ige Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten im Kombinationsarm und eine 44%ige Reduktion des Risikos einer Progression. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11,4 Monate für Dabrafenib plus Trametinib versus 7,3 Monate für Vemurafenib (Tab. 1). Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen war in den beiden Armen ähnlich. Allerdings kam es im Kombinationsarm zu deutlich weniger Fällen des Plattenepithelkarzinom der Haut (cSCC), das unter einer Vemurafenib-Therapie häufig auftritt.

Vemurafenib mit oder ohne Cobimetinib

In einer weiteren Studie untersuchte man in der *Erstlinientherapie* die Kombination mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib.

In die CoBRIM-Studie waren 495 zuvor noch nicht behandelte Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutationen und unresektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung eingeschlossen worden. Sie wurden randomisiert und für 28 Tage mit *Vemurafenib* (960 mg, zweimal täglich)

- plus entweder zusätzlich dem MEK-Inhibitor *Cobimetinib* (60 mg täglich; Tag 1 bis 21) oder
- Placebo behandelt.

Für die Patienten im Kombinationsarm zeigte sich in einer ersten Interimsanalyse ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (9,9 vs. 6,2 Monate) und höhere Ansprechraten (68% vs. 45%) als unter Vemurafenib allein [6]. Außerdem lebten nach neun Monaten noch mehr Patienten (81,1% vs. 72,5%) (Tab. 1).

Zwar führte die Kombinationstherapie öfter zu unerwünschten Ereignissen vom Grad-3/4, aber auch hier traten die ansonsten unter Vemurafenib zu beobachteten Hauttoxizitäten weniger häufig auf.

Perspektive für die Zukunft und offene Fragen

Der Studienleiter der CoBRIM-Studie McArthur ging in seinem Resümee davon aus, dass die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor aufgrund dieser Ergebnisse demnächst zum therapeutischen Standard bei BRAF-mutierten Melanomen werde. Diese Ansicht unterstützte auch Diskutant C. Blank, Amsterdam, und wies noch einmal auf die Verlängerung von PFS und OS durch die Kombinationen und die geringere Hauttoxizität hin [7]. Allerdings, so Blank, müsse man sich auch Gedanken darüber machen, warum eine Verlängerung des PFS von vier Monaten nur zu einer Verlängerung des OS von etwa zwei Monaten führe. Das könnte zunächst an den unter-

schiedlichen Cross-Over-Praktiken und unterschiedlichen Anschlusstherapien liegen. Möglich sei aber auch, dass die Patienten in den Kombinationsarmen nach Progress weniger oder zu späte Möglichkeiten einer anderen Zweitlinientherapie gehabt hätten. Insofern wäre es sehr hilfreich alle Anschluss-therapien in eine finale Analyse und Bewertung mit einzubeziehen. Außerdem sei abschließend zu hinterfragen, welcher Preis für eine solche Kombinationstherapie im Hinblick auf ein zwei Monate längeres Überleben gerechtfertigt werden könne.

Literatur

1. Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54.
2. Flaherty K, et al. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):15s (abstr 9000).
3. Chapman P, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
4. Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
5. Robert C, et al. COMBI-v: A randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanom. *Proceed ESMO 2014*, abstr LBA4_PR.
6. McArthur GA, et al. Phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive

Tab. 1. Progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in COMBI-v und CoBRIM [7]

COMBI-v	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	CoBRIM	Vemurafenib + Placebo	Vemurafenib + Cobimetinib
PFS			PFS		
Ereignisse [n] (%)	166 (47)	217 (62)	Ereignisse [n]	128	79
Median (95%-KI) [Monate]	11,4 (9,9-14,9)	7,3 (5,8-7,8)	Median (95%-KI) [Monate]	6,2 (5,6-7,4)	9,9 (9,0-NE)
Adjustiertes HR (95%-KI); Zweiseitiger p-Wert	0,56 (0,46-0,69); <0,001		HR (95%-KI); p-Wert	0,51 (0,39-0,68); p<0,0001	
OS			OS		
Tote [n] (%)	100 (28)	122 (35)	Tote [n]	51	34
Median (95%-KI) [Monate]	NR (18,3-NR)	17,2 (16,4-NR)	Median	NE	NE
Adjustiertes HR (95%-KI); Zweiseitiger p-Wert (Grenze)	0,69 (0,53-0,89) 0,005 (<0,0214)		9-Monats OS (95%-KI) [%]	72,5 (65,2-79,8)	81,1 (74,7-87,5)
			HR (95%-KI); p-Wert	0,65 (0,42-1,00); p=0,046	

In beiden Studien, in denen die Kombination BRAF-Inhibitor plus MEK-Inhibitor getestet wurden, führten die Kombinationstherapien zu deutlich und statistisch signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben.

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht

patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). Proceed ESMO 2014, abstr. LBA5_PR.
 7. Blank C. Invited discussant abstracts LBA4_PR and LBA5_PR, Presidential Symposium 2, 29.09.2014.
 8. Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. Mayo Clin Proc 2008;83:825–46.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Multiples Myelom bei älteren Patienten

Benefit durch kontinuierliche Gabe von Lenalidomid und Dexamethason

Für viele ältere Patienten mit neu diagnostiziertem multiple Myelom kommt eine autologe Stammzelltransplantation nicht mehr infrage. Für diese Patientengruppe wird sich vermutlich ein neues Therapiekonzept etablieren, das auf der kontinuierlichen Einnahme von Dexamethason und Lenalidomid basiert. Die Ergebnisse der FIRST-Studie zeigen die Überlegenheit dieses Vorgehens im Vergleich mit der Standardtherapie Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT).

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Patienten mit einem neu diagnostizierten Myelom, bei denen keine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, erhalten als Standardtherapie häufig eine Kombination aus Melphalan (Alkeran®), Prednison und Thalidomid (MPT). Allerdings ist die Therapie aufgrund ihrer hämatologischen Toxizität belastend, zudem kann sie sekundäre Neoplasien verursachen. Ein Therapiekonzept zur Zweitlinienbehandlung, bei dem auf eine alkylierende Substanz verzichtet wird, ist die Kombination von Lenalidomid (Revlimid®) mit niedrig dosiertem Dexamethason. In einer großen prospektiven Phase-III-Studie (FIRST: the frontline investigation of revlimid and dexamethasone versus standard thalidomide) wurde nun die Kombination aus Lenalidomid und Dexametha-

son mit der Dreifachkombination Melphalan plus Prednison plus Thalidomid (MPT) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit in der Erstlinientherapie verglichen. An der randomisierten, multizentrischen Studie nahmen 1623 therapienaive Myelom-Patienten teil, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kamen. Die Patienten waren im median 73 Jahre alt, 40% der

Patienten waren im Krankheitsstadium (ISS, Tab. 1) III. Sie wurden im Verhältnis 1:1:1 drei Gruppen zugeteilt und erhielten eines der folgenden Therapieregime:

- Lenalidomid plus Dexamethason in 28-Tage-Zyklen bis zur Progression oder Intoleranz (Lenalidomid-Dexamethason kontinuierlich)
- Lenalidomid plus Dexamethason in 28-Tage-Zyklen insgesamt 72 Wochen (Lenalidomid-Dexamethason limitiert)
- Melphalan plus Prednison plus Thalidomid in 42-Tage-Zyklen insgesamt 72 Wochen (MPT)

Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Studienendpunkte erfassten unter anderem das Gesamtüberleben, die Ansprechrate sowie die Therapiesicherheit.

Signifikant längeres PFS unter der kontinuierlichen Gabe von Lenalidomid und Dexamethason

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 37 Monaten hatten die

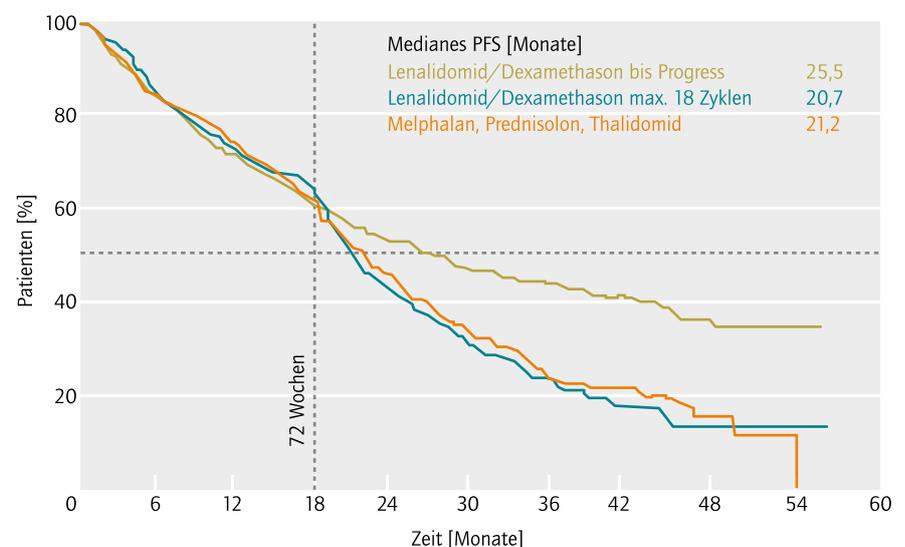


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben (PFS) in der FIRST-Studie [Benboubker L et al.] Hazard-Ratio [HR] für Progress oder Tod Lenalidomid-Dexamethason kontinuierlich vs. MPT (Melphalan, Prednisolon, Thalidomid) 0,72 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,61–0,85); p<0,001; HR für Progress oder Tod Lenalidomid-Dexamethason kontinuierlich vs. Lenalidomid-Dexamethason limitiert 0,70 (95%-KI 0,60–0,82); p<0,001

Tab. 1. Stadien des multiplen Myeloms

ISS-Stadium	Laborparameter
I	Serum-β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l, Serumalbumin ≥ 35 g/l
II	Serum-β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l, Serumalbumin < 35 g/l oder Serum-β2-Mikroglobulin 3,5 bis 5,5 mg/l
III	Serum-β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Patienten unter der kontinuierlichen Lenalidomid-Dexamethason-Gabe ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als die Patienten unter dem MPT-Regime. Das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung wurde um 28% reduziert (Hazard-Ratio [HR] 0,72; $p < 0,001$; Abb. 1 und Tab. 2). Die kontinuierlich fortgeführte Lenalidomid-Dexamethason-Therapie war auch im Hinblick auf sekundäre Endpunkte überlegen. So betrug die Remissionsrate unter der kontinuierlichen Gabe von Lenalidomid und Dexamethason 75% versus 62% unter MPT. Das Gesamtüberleben nach vier Jahren (Interimsanalyse) lag bei Patienten unter einer kontinuierlichen Lenalidomid-Dexamethason-Gabe bei 59% versus 51% unter MPT (weitere Angaben siehe Tab. 1).

Bessere Verträglichkeit

Die hämatologische Toxizität war unter der kontinuierlichen Lenalidomid-Dexamethason-Gabe geringer als unter der Therapie mit Melphalan (MPT-Regime). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 waren Neutropenien (bei 28% vs. 45%), Thrombozytopenien (bei 8% vs. 11%) und Leukopenien (bei 5% vs. 10%). Polyneuropathien waren ebenfalls seltener unter der kontinuierlichen Behandlung mit Lenalidomid-Dexamethason als unter dem MPT-Regime (1% vs. 9%).

Tab. 2. Ergebnisse der FIRST-Studie

Therapie	Anzahl der Patienten	Ansprechrate	Komplette Remissionsrate	Progressionsfreies Überleben [Monate]	Gesamtüberleben nach 4 Jahren
Lenalidomid und Dexamethason kontinuierlich	535	75%	15%	25,5	59%
Lenalidomid und Dexamethason limitiert (18 Monate)	541	73%	14%	20,7	56%
Melphalan plus Prednison plus Thalidomid	547	62%	9%	21,2	51%

Häufiger waren hingegen Infektionen (29% vs. 17%), Katarakte (6% vs. 1%) und tiefe Beinvenenthrombosen (8% vs. 5%). Die Inzidenz später auftretender Tumoren betrug unter der kontinuierlichen Lenalidomid-Dexamethason-Gabe 3% und unter MPT 5%. Solide Tumoren traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf, hämatologische häufiger unter MPT.

Literatur

Benboubker L, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–17.

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Kommentar

Benboubker et al. stellen im *New England Journal of Medicine* die Ergebnisse der FIRST-Studie vor. Diese

Studienergebnisse zeigen, dass eine alkylierende Substanz (z.B. Melphalan) nicht zwingend Bestandteil der Primärtherapie von symptomatischen, nicht transplantationsgeeigneten Myelompatienten sein muss.

Die Langzeittherapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erwies sich im PFS und Gesamtüberleben signifikant überlegen gegenüber einer zeitlich begrenzten Therapie mit Melphalan, Prednison und Thalidomid. Die bisher überwiegend etablierte und zeitlich begrenzte Therapie mit Melphalan, Bortezomib und Prednison wird sich mit einem neuen Behandlungsstandard, der Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason, in der Primärtherapie des symptomatischen Myeloms messen müssen.

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

BTK-Inhibitor Ibrutinib

Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie und des Mantelzell-Lymphoms

Seit Oktober 2014 ist der orale Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) zugelassen. Die Anwendung von Ibrutinib wurde im Rahmen einer von Janssen-Cilag veranstalteten Pressekonferenz diskutiert.

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist ein Schlüsselenzym des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung von CLL

und MCL, bei denen dieser Signalweg pathologisch aktiviert ist. Ibrutinib bindet kovalent im aktiven Zentrum der BTK und hemmt so das

Enzym dauerhaft, was eine einmal tägliche Therapie ermöglicht. Infolge der BTK-Hemmung werden vermehrt maligne Zellen aus dem Lymphgewebe in die Blutbahn abgestoßen, wo diese absterben.

MCL

Beim MCL ist es schwierig, ein dauerhaftes Ansprechen zu erreichen. In einer italienischen Studie wurden Therapien mit Bendamustin, Cytarabin und Rituximab untersucht, wobei die Patienten in der Primärtherapie sehr gut auf diese aggressiven Substanzen ansprachen. Allerdings trat bereits bei

40% der Patienten innerhalb des ersten Jahres ein Rezidiv auf. Auch mit den beim MCL zugelassenen Substanzen wie Bortezomib, Temsirolimus und Lenalidomid werden nur Ansprechraten von ca. 30% über etwa sechs Monate erreicht.

In eine große internationale Phase-II-Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL eingeschlossen, die im Median bereits drei Vortherapien hinter sich hatten [2]. Diese wurden in Bortezomib-vorbehandelte und Bortezomib-naive Patienten unterteilt und erhielten täglich 560 mg Ibrutinib. Knapp 70% sprachen auf die Therapie an (21% Vollremission, 47% Teilremission); das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Mit steigender Therapiedauer veränderten sich die Gesamtansprechraten zwar nur wenig, der Anteil an Vollremissionen nahm jedoch zu. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Durchfälle, von überwiegend Grad 1 und 2, Übelkeit und Fatigue. Zudem traten bei etwa 20% der Patienten Infektionen auf. Abgesehen von Neutropenie (16% von mindestens Grad 3) traten wenig unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 und 4 auf.

CLL

In die multizentrische, offene Studie RESONATE wurden Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie eingeschlossen, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten und für eine Purinanalogabasierte Thera-

pie ungeeignet waren [1]. Etwa 30% der Patienten wiesen eine 17p-Deletion auf, die mit häufigem Therapieversagen assoziiert ist.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder oral 420 mg Ibrutinib pro Tag oder Ofatumumab intravenös. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), wichtige sekundäre Endpunkte die Ansprechraten und das Gesamtüberleben.

Unter Therapie mit Ibrutinib war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert: Nach einem Follow-up von 9,4 Monaten war das mediane PFS noch nicht erreicht, während es in der Ofatumumab-Gruppe 8,1 Monate betrug ($p < 0,001$). Auch das Gesamtüberleben nach 12 Monaten war unter Ibrutinib mit einer Rate von 90% signifikant länger als unter Ofatumumab (81%).

Häufige Unerwünschte Ereignisse waren Diarrhö, Übelkeit und Fatigue. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten häufiger im Ibrutinib-Arm auf als in der Ofatumumab-Gruppe. Neutropenie von mindestens Grad 3 trat bei 16 bzw. 14% auf. Da der Zeitraum zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unter Ibrutinib länger war als unter Ofatumumab (8,6 Monate vs. 5,3 Monate), hätten die Ergebnisse dahingehend adjustiert werden müssen.

Die bei 69% der mit Ibrutinib behandelten Patienten auftretende Lymphozytose wurde nicht als Krankheitspro-

gression gewertet, da sie als Folge des Wirkungsmechanismus auftritt.

Insgesamt war Ibrutinib Ofatumumab hinsichtlich PFS, Gesamtüberleben und Ansprechen überlegen.

Fazit

Prof. Dreyling hält Ibrutinib für den dritten großen Durchbruch in den letzten Jahren in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie und des Mantelzell-Lymphoms nach Imatinib und den Anti-CD20-Antikörpern. Ibrutinib führt zu einer hohen Rate langanhaltender Remissionen bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL/SLL (small lymphocytic lymphoma) einschließlich Hochrisiko-Erkrankung. Die Therapie mit Ibrutinib war mit geringer Toxizität assoziiert.

Quelle

Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Ulm und Prof. Dr. Martin Dreyling, München; Pressekonferenz „Imbruvica®: der erste selektive orale BTK-Inhibitor zur Behandlung der Chronisch Lymphatischen Leukämie und des Mantelzell-Lymphoms“, Frankfurt, 21. November 2014, veranstaltet von Janssen-Cilag.

Literatur

1. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukaemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23.
2. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.

Solvejg Langer,
Stuttgart

CLL bei älteren Patienten

Bendamustin als Alternative zu Fludarabin plus Cyclophosphamid

Ein Großteil von Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sind älter als 65 Jahre und haben häufig Komorbiditäten. Bei diesen Patienten kann die Kombination aus Bendamustin und Rituximab – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – eine Alternative zum Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab-Schema sein.

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie in der westlichen Welt. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei rund 70 Jahren. Die Behandlung richtet sich nach

dem Krankheitsstadium, wobei die Stadieneinteilung in Europa vor allem anhand der Binet-Klassifikation vorgenommen wird. Dieses klinische Klassifikationsmodell berücksichtigt unter

anderem die Lymphozytenzahl im Blut, die Anzahl betroffener Lymphknotenregionen und eine eventuell vorliegende Anämie oder Thrombozytopenie.

Therapie in Abhängigkeit vom „Fitnessgrad“

Die CLL ist meist nicht heilbar – Ausnahmen bilden Patienten unter 65 Jahre, bei denen allogene Knochenmarktransplantationen möglich sind. Eingesetzt werden bei nichtkurativen CLL-Therapien Chemotherapeutika, häufig kombiniert mit einer Antikörper-Gabe beziehungsweise einer zielgerichteten Therapie mit Kinasehemmern.

Bei der Auswahl der infrage kommenden Substanzen bei den älteren Patienten spielt weniger das kalendarische Alter als die körperliche „Fitness“ die wichtigste Rolle. Meist wird die körperliche Fitness anhand der CIRS (Cumulative illness rating scale) beurteilt, in die unter anderem die Komorbiditäten einfließen. Zusätzlich spielen die genetischen Befunde und die Nierenfunktion eine Rolle. Ist ein Patient körperlich fit (CIRS-Score <6), ist als Erstlinientherapie eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid plus dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) (FCR-Schema) die heute empfohlene Standardtherapie. Als Alternative für Patienten mit unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie die Kombination von Bendamustin (Levact®) und Rituximab (BR) [1]. Für die weniger fitten Patienten und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion steht neben Bendamustin auch Chlorambucil (Leukeran®) zur Verfügung. Allerdings war in einer direkten Vergleichsstudie

Bendamustin gegenüber Chlorambucil sowohl bei Endpunkten wie komplette Response oder progressionsfreies Überleben als auch hinsichtlich der Nebenwirkungen überlegen [2]. Bendamustin eignet sich für ältere und weniger fitte CLL-Patienten in der Primärtherapie und in der rezidierten Situation.

Perspektive

Neu entwickelte zielgerichtete Therapien könnten eine zusätzliche Option für diese Patienten sein. Untersucht werden derzeit beispielsweise BCL-2-(B-Cell Lymphoma)-Inhibitoren wie die noch experimentelle Substanz ABT-199. Ende 2014 wurde der PI3K(Phosphoinosid-3-Kinase)-Inhibitor Idelalisib (Zydelig®) und der Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) zugelassen. Alle zielgerichteten Therapeutika zeigen bislang eine relativ geringe Toxizität. Aufgrund der derzeit hohen Kosten sind diese Substanzen aber zunächst Patienten mit Hoch- und Höchstisiko-CLL vorbehalten. Das Gleiche gilt für Antikörpertherapien wie mit dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (Arzerra®), der auch bei

gegen Rituximab resistenten maligne entarteten B-Lymphozyten wirkt. Auch Obinutuzumab (Gazyvaro®), ebenfalls ein Anti-CD20-Antikörper, könnte eine weniger toxische Alternative bei nicht fitten CLL-Patienten darstellen. Ob hier allerdings Chlorambucil der richtige Kombinationspartner ist, darf aufgrund von aktuellen Studienergebnissen bezweifelt werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Frankfurt, Prof. Dr. Dr. Michael Kneba, Kiel; Satellitensymposium „Versorgungspraxis der CLL – heute und morgen“, veranstaltet von der Mundipharma GmbH im Rahmen des DGHO-Jahreskongresses, Hamburg, 12. Oktober 2014.

Literatur

1. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll>
2. Knauf WU, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378–84.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Onkologische Biotechnologie setzt auf Immuntherapie

Neue Wirkprinzipien Onkolyse und bispezifische Antikörper

Die Entschlüsselung komplexer biologischer Vorgänge, beispielsweise bei Tumorerkrankungen, hat die Grundlagen für die personalisierte Medizin gelegt. Die Biotech-Firma Amgen untersucht derzeit zehn neue biologische Wirkstoffe für unterschiedliche Indikationsgebiete in Phase-III-Studien, darunter viele Moleküle für den onkologischen Einsatz. Einige davon dürften in absehbarer Zukunft in den USA und in Europa zugelassen werden.

Eine Substanz, die in den USA bereits eine eingeschränkte Zulassung für stark vorbehandelte Patienten mit multiple Myelom hat, ist der Proteasom-Inhibitor *Carfilzomib* (Kyprolis®). Das multiple Myelom (MM), früher unter dem Namen Plasmozytom bekannt, ist eine relativ häufige hämatologische Krebserkrankung, die aus einer Entartung der Plasmazellen hervorgeht und durch Auftreten monoklonaler

Immunglobuline, Plasmazellnester im Knochenmark sowie osteologische Herde im Knochen oder Osteoporose gekennzeichnet ist. Der Erkrankungsverlauf ist meist verbunden mit immer kürzer werdenden Rezidiv-freien Zeiten. In der Regel tritt der Patient spätestens nach der Drittlinientherapie in ein therapierefraktäres Rezidiv ein und ist nur noch einer palliativen Behandlung zugänglich.

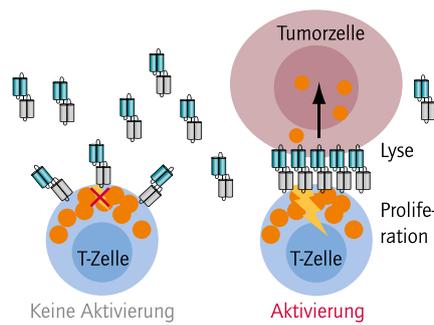
Der neue Proteasom-Inhibitor hemmt die Chymotrypsin-artige katalytische Aktivität des 20S-Proteasom-Kernpartikels durch irreversible Bindung an die Untereinheiten beta5 und LMP7. Dadurch ist ein physiologischer Abbau von Signalproteinen in der Tumorzelle gestört und die Ansammlung nicht mehr benötigter Proteine führt letztlich zum Zellzyklusarrest. In Studien zeigte sich ein gutes Ansprechen stark vortherapierter MM-Patienten auf Carfilzomib, das auch noch bei Resistenz gegen den Proteasom-Inhibitor Bortezomib wirksam ist. Die Verträglichkeit ist akzeptabel. Nachdem nun eine Zwischenauswertung der Phase-III-Studie ASPIRE eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter einer Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason-Kombination im Vergleich zu einer Lenalidomid-Dexamethason-Kombination ergab (PFS median 26,3 Monate vs. median 17,6 Monate, Hazard-Ratio [HR] 0,69; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–0,83;

$p < 0,0001$), rechnet Amgen mit einer weltweiten Einreichung der Zulassungsanträge in der Indikation MM im ersten Halbjahr 2015.

Onkolyse und bispezifische Antikörper

Ein neuer Ansatz zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ist die onkolytische Immuntherapie, bei der ein biologischer Wirkstoff intraläsional injiziert wird und eine systemische Immunantwort gegen den Tumor auslöst. Eine gute Wirksamkeit und Sicherheit wurde in der jetzt abgeschlossenen Phase-III-Studie OPTiM für Talimogen laherparepvec (T-VEC) nachgewiesen und eine Zulassung für die Indikation malignes Melanom bei der Europäischen Arzneimittelagentur gestellt. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen modifizierten Herpes-simplex-Virus Typ 1, der sich nach der Injektion in der Tumorzelle so lange repliziert, bis die Zelle zerstört ist. Die im Rahmen der Zelllyse freigesetzten Tumorantigene aktivieren Zytokin-gesteuert unter anderem zytotoxische T-Lymphozyten, die dann über eine systemische Immunantwort direkt die Krebszellen aufspüren und eliminieren sollen. In einer Phase-Ib/II-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wird nun auch die Kombination der onkolytischen Therapie mit einer anderen neu entwickelten Antitumor-Immuntherapie untersucht. Kombinationspartner ist Ipilimumab (Yervoy®), ein Inhibitor des Checkpoint-Moleküls CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Dadurch werden T-Lymphozyten zusätzlich aktiviert, wodurch sich ein synergistischer Effekt ergeben könnte.

Eine weitere neuartige onkologische Immuntherapie bieten die bispezifischen T-Zell-aktivierenden (BiTE®)-Antikörper. Die monoklonalen Antikörper werden biotechnisch so modifiziert, dass sie zwei unterschiedliche Zielstrukturen gleichzeitig aktivieren können. Ein scFv-Fragment des Antikörpers bindet an den CD3-Rezeptor der T4- und T8-Zellen, das zweite scFv-Fragment richtet sich gegen ein spezifisches Oberflächen-Tumorantigen. Kommt ein T-Lymphozyt in Gegenwart eines bispezifischen-Antikörpers in die Nähe einer Tumorzelle, so „verlinkt“ der Antikörper beide



BiTE®-Antikörper
 ■ scFv-Fragment gegen Oberflächen-Tumorantigen
 ■ scFv-Fragment gegen CD3-Rezeptor

Abb. 1. Konditionale T-Zell-Aktivierung durch BiTE®-Antikörper [mod. nach 1]

Zellen, wodurch über Freisetzung von zytotoxischen Proteinen und anderen Substanzen die Tumorzelle zerstört wird (Abb. 1). BiTE®-aktivierte T-Zellen vermehren sich und führen so zu einer Vervielfältigung des Effekts. Der erste BiTE®-Antikörper, für den in absehbarer Zeit eine Zulassung in den USA eingereicht wird, ist Blinatumomab. Das tumorspezifische Antigen von Blinatumomab ist CD19, ein Oberflächenprotein, das bei B-Zell-Leukämien und B-Zell-Lymphomen nachweisbar

Magenkarzinom

Ramucirumab zur Zweitlinientherapie zugelassen

Die EU-Kommission hat Ende Dezember 2014 den monoklonalen Antikörper Ramucirumab als Orphan-Drug für die Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Zur Substanz und den der Zulassung zugrunde liegenden Studien informierte die Firma Lilly in einer Pressekonferenz am 28. Januar 2015 in Frankfurt.

Das Magenkarzinom ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und die dritthäufigste Ursache eines durch Krebs bedingten Todes. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 71, bei Frauen bei 75 Jahren. Der Tumor wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt, weil er im Frühstadium selten Symptome verursacht. Rund 80% der Patienten benötigen eine palliative Therapie.

Das metastasierte Magenkarzinom hat eine schlechte Prognose. Im Median

ist. Aufgrund einer positiv verlaufenen Phase-II-Studie bei Patienten mit Ph-rezidivierender/refraktärer B-Vorläufer ALL (akute lymphatische Leukämie) erhielt der Antikörper den Status einer „bahnbrechenden Therapie“ („breakthrough therapy“), was mit einer Beschleunigung der Zulassung verbunden ist. Diese erfolgte am 03. Dezember 2014. Außerdem erhielt Blinatumomab (Blinicyto®) von der US-amerikanischen Food and Drug Administration den Orphan-Drug-Status für diverse B-Zell-Erkrankungen.

Quelle

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg; Dr. med. Achim Rieth, München; MediaDialog „Es geht um mehr! Onkologische Biotechnologie – Fortschritte und Perspektiven“, veranstaltet von Amgen GmbH im Rahmen des DGHO-Jahreskongresses, Hamburg, 10. Oktober 2014.

Literatur

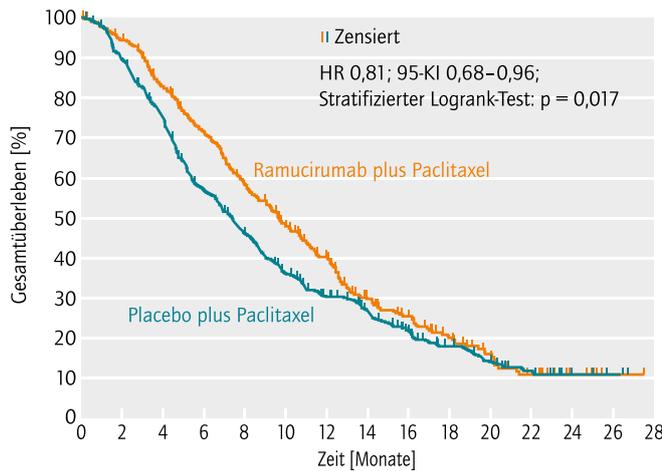
1. Rüttinger D, et al. BiTE®-Antikörper: Durch Bispezifität T-Lymphozyten gegen Tumorzellen richten. Journal Onkologie. Ausgabe 04-08 [Zeitschrift online].

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

leben die Patienten weniger als ein Jahr. Eine Chemotherapie kann die Überlebenszeit von etwa 4 auf 10 Monate verlängern.

VEGF2-Hemmer Ramucirumab

Ramucirumab (Cyramza®) ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Vascular Endothelial Growth Factor-Rezeptor 2 (VEGFR2) bindet. Hierdurch kommt es zur Blockade der über VEGF vermittelten Gefäßneubildung im Tumor. Die Struktur der im Tumor häufig nicht voll funktionsfähigen Gefäße kann



Patienten unter Risiko															
Ramucirumab plus Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo plus Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

Abb. 1. RAINBOW-Studie: Gesamtüberleben bei Patienten mit rezidiviertem Magenkarzinom, die als Zweitlinientherapie Ramucirumab plus Paclitaxel oder Placebo plus Paclitaxel erhielten [nach 2]. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

durch Ramucirumab ebenfalls normalisiert werden, der Tumor wird damit gegenüber einer Chemotherapie empfindlicher. Der Zulassung durch die EU-Kommission lagen die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien zugrunde, der REGARD- [1] und der RAINBOW-Studie [2].

REGARD-Studie: Monotherapie mit Ramucirumab

Bislang verfügbare Angiogenesehemmer sind in Monotherapie nicht ausreichend wirksam. Mit Ramucirumab konnte in Tierexperimenten und klinischen Studien auch bei alleiniger Gabe eine Hemmung des Tumorwachstums beobachtet werden. Daher wurde der Angiogenesehemmer als Monotherapie in der REGARD-Studie randomisiert und doppelblind im Vergleich zu bestmöglicher supportiver Therapie (BSC) untersucht. In die Studie wurden 355 Patienten mit rezidiviertem, metastasiertem nicht resektablem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Versagen einer Platin- oder Fluoropyrimidin-haltigen Kombinationstherapie eingeschlossen. Alle erhielten BSC,

- 238 wurden zusätzlich mit Ramucirumab,
- 117 mit Placebo behandelt.

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) verlängerte sich durch die Ramucirumab-Therapie signifikant von 3,8 Monaten im Kontrollarm auf 5,2 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,78,

95%-Konfidenzintervall [KI] 0,60–1,00, $p=0,047$). Der Überlebensvorteil zeigte sich in allen Patientensubgruppen und blieb auch nach der Adjustierung auf wichtige prognostische Faktoren (Performance-Status, Lokalisierung des Primärtumors, Vorliegen von Peritonealmetastasen) erhalten. Darüber hinaus wurde durch Ramucirumab auch das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängert von 1,3 auf 2,1 Monate (HR 0,48; 95%-KI 0,38–0,62; $p<0,0001$).

RAINBOW-Studie: Ramucirumab plus Paclitaxel

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelblind durchgeführte Phase-III-Studie RAINBOW wurden in 170 Zentren in 27 Ländern 665 Patienten eingeschlossen, die an einem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs litten und deren Erkrankung innerhalb von vier Monaten nach oder im Verlauf einer Erstlinientherapie (Platinverbindung plus Fluoropyrimidin mit oder ohne Anthrazyklin) fortgeschritten war. Sie erhielten randomisiert

- alle vier Wochen Ramucirumab (8 mg/kg Körpergewicht i.v. an den Tagen 1 und 15, 28-Tage-Zyklus) plus Paclitaxel (80 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 8 und 15; $n=330$) oder
- wurden mit Paclitaxel plus Placebo behandelt ($n=335$).

Auch in dieser Studie wurde der primäre Endpunkt, das OS, durch Ramucirumab/Paclitaxel signifikant verlängert, und zwar von 7,4 Monaten unter Paclitaxel plus Placebo auf 9,6 Monate (HR 0,81; 95%-KI 0,68–0,96; $p=0,017$) (Abb. 1). Der sekundäre Endpunkt PFS verlängerte sich durch Ramucirumab-Zugabe von 2,9 auf 4,4 Monate (HR 0,635; 95%-Konfidenzintervall 0,536–0,752; $p<0,0001$).

In beiden Studien erwies sich der Antikörper als relativ gut verträglich. In der RAINBOW-Studie waren unter den Grad-3/4-Nebenwirkungen Neutropenie, Leukopenie, Hypertonie, abdominale Schmerzen und Fatigue im Ramucirumab-Arm häufiger als im Vergleichsarm.

Fazit

Mit dem Angiogenesehemmer Ramucirumab steht nun für Patienten mit rezidiviertem Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs erstmals eine zugelassene Zweitlinientherapie zur Verfügung. Die viel versprechende Substanz ist auch bei weiteren Tumorerkrankungen wirksam, so wurde sie im Dezember 2014 von der Food and Drug Administration (FDA) in Kombination mit Docetaxel für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkrebs zugelassen.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Dr. Sonja Loges, Hamburg, Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt, Launch-Pressekonferenz „EU-Zulassung für Ramucirumab: Neuer Antikörper in der Therapie des Magenkarzinoms“, veranstaltet von Lilly Oncology, Frankfurt, 28. Januar 2015.

Literatur

- Fuchs C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–39.
- Wilke H, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–35.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Überlebensvorteil für Subgruppen durch Afatinib

Afatinib ist seit über einem Jahr in der EU zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. In einer gepoolten Auswertung der beiden Phase-III-Studien Lux-Lung 3 und 6 zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Therapie mit dem Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib bei besserer Lebensqualität als unter der üblichen Chemotherapie. Die Ergebnisse wurden auf einer von Boehringer Ingelheim veranstalteten Pressekonferenz im Februar 2015 vorgestellt.

Mit einem Kommentar von Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Etwa 10 bis 15% der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) bei Patienten kaukasischer Abstammung weisen eine Mutation des EGFR-Rezeptors auf. Del19 und L858R sind davon die häufigsten.

Verlängerung des PFS

In den zentralen Studien Lux-Lung 3 und 6 (Kasten) wurden Patienten mit NSCLC und positivem EGFR-Mutationsstatus eingeschlossen. Der Erstlinientherapie mit Afatinib (Abb. 1, Giotrif®) wurde eine übliche Chemotherapie aus Cisplatin plus Pemetrexed (Lux-Lung 3) beziehungsweise Cisplatin plus Gemcitabin (Lux-Lung 6, Asiaten) gegenüber gestellt.

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), belief sich in Lux-Lung 3 auf 11,6 Monate vs. 6,9 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,58; $p < 0,001$); in Lux-Lung 6 waren es 11,0 vs. 5,6 Monate (HR 0,28; $p < 0,001$).

In der Analyse der präspezifizierten Subgruppen der häufigen EGFR-Mutationen (Del19 und L858R; 89% der Studienpopulation) verlängerte sich das PFS in Lux-Lung 3 unter Afatinib auf 13,6 Monate vs. 6,9 Monate.

Verlängerung des Gesamtüberlebens für Subgruppen

In der gemeinsamen Auswertung der Daten aus Lux-Lung 3 und 6 zeigte sich in der Subgruppe der häufigsten EGFR-Mutationen (Del19 und L858R) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS 27,3 vs. 24,3 Monate; HR 0,81; $p = 0,0374$).

Beschränkt sich auf die Mutation Del19 (49% der Studienpopulation in

Lux-Lung 3), fällt der Unterschied deutlicher aus (31,7 vs. 20,7 Monate). Umgekehrt zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit L858R-Mutation, sondern numerisch sogar ein kürzeres Überleben (22,1 vs. 26,9 Monate; $p = 0,16$).

Lebensqualität

Den „Gewinn“ an Überleben erkaufte sich Afatinib nicht durch eine schlechtere Lebensqualität. Die typischen Tumor-bezogenen Symptome wie Atemnot, Husten und Schmerzen im Brustkorb waren in den beiden Studien Lux-Lung 3 und 6 sogar tendenziell besser als unter Chemotherapie. Auch haben weniger Patienten die Studien wegen unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Typische unerwünschte Wirkungen von Afatinib sind Diarrhö und Haut-

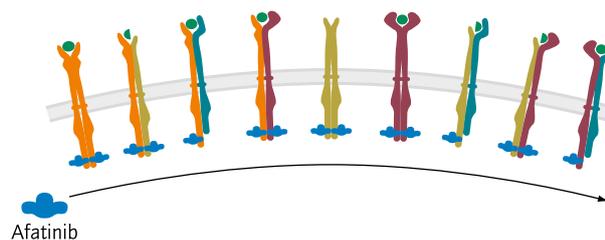
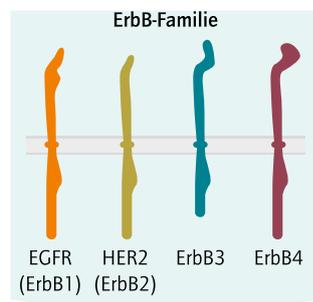


Abb. 1. Angriffspunkt von Afatinib. Irreversible Blockade aller von den Mitgliedern der ErbB-Familie gebildeten Homo- und Heterodimere

Es stand in der AMT

Afatinib bei Bronchialkarzinom – Signifikanter Überlebensvorteil bei bestimmten Lungenkrebs-Patienten Arzneimitteltherapie 2014;31:301–2.

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom – Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Afatinib bestätigt Arzneimitteltherapie 2013;31:275–6.

Diese Beiträge finden Sie als Abonnent auch auf der AMT-Website www.arzneimitteltherapie.de

reaktionen. Dem Patienten sollte Loperamid schon bei Verordnung von Afatinib zur Verfügung gestellt werden, damit es beim ersten Durchfall sofort eingesetzt werden kann. Durch entsprechende Dermatika und gegebenenfalls Doxycyclin kann auch der Hautsymptomatik entgegen gewirkt werden.

Kommentar

Mit Afatinib steht für eine bestimmte Gruppe von Patienten eine sehr interessante Option in der Erstlinientherapie des NSCLC zur Verfügung. Eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens ist zwar nur zu erkennen, wenn man die Subgruppen stark aufschlüsselt, diese Ergebnisse werden aber wiederum von zwei Phase-III-Studien getragen.

Das unterstreicht die Bedeutung einer unmittelbaren und breiten Genotypisierung des NSCLC.

Quelle

Dr. Karl-Matthias Deppermann, Düsseldorf, Prof. Dr. Frank Griesinger, Oldenburg, Prof. Dr. Eckart Laack; Pressekonferenz „1 Jahr nach Einführung von Giotrif (Afatinib) bei fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Mutation in Deutschland – Daten und Erfahrungen“, Ingelheim, 4. Februar 2015, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Multiple Sklerose**Peginterferon beta-1 a alle zwei Wochen subkutan**

Peginterferon beta-1 a ist das erste pegylierte Interferon zur Basistherapie der multiplen Sklerose (MS). Die Pegylierung verlängert die Halbwertszeit des Interferons im Körper und ermöglicht eine niedrigere Applikationsfrequenz. Peginterferon beta-1 a wird nur alle zwei Wochen subkutan mit einem Fertipgen in einer Dosis von 125 µg injiziert.

Der neue Wirkstoff wurde im Juli 2014 in der EU zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer schubförmig remittierenden Erkrankungsform (RRMS) zugelassen und im September in Deutschland eingeführt.

Alle bisher eingesetzten Beta-Interferone sind vergleichbar wirksam und verträglich. Sie sind auch in der Langzeitanwendung sicher und verlieren ihre Wirksamkeit in der Regel nicht. Nach dem aktuellen Stufenschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Diagnose und Therapie der MS stehen sie mit Glatirameracetat und den beiden Peroralia Dimethylfumarat und Teriflunomid auf einer Stufe zu Behandlungsbeginn. Hier hat auch das neue pegylierte Beta-Interferon (Plegridy®) seinen Platz.

Pegylierung verlängert die Halbwertszeit

Die bisher eingesetzten Beta-Interferone unterscheiden sich vor allem in Art und Frequenz der Injektion. Die Injektionsweise reicht von alle zwei Tage subkutan bis zu einmal wöchentlich intramuskulär.

Das neue Peginterferon beta-1a wird nach einer initialen Dosistitration über vier Wochen alle zwei Wochen in einer Dosierung von 125 µg mit einem automatischen Fertipgen subkutan appliziert. Dabei sollten die Patienten die Spritzstelle in Bauch, Arm und Oberschenkel regelmäßig wechseln.

Die Verringerung der Applikationsfrequenz wird durch die Pegylierung des Interferon-Moleküls möglich. Dabei ist der Wirkstoff kovalent an das Polymer Polyethylenglykol (PEG) gebunden.

Die pharmakologische Wirkung von Peginterferon beta-1a entspricht der von Interferon beta-1a. Weil die Pegylierung den Abbau und die renale

Ausscheidung im Körper erschwert, ist die Halbwertszeit des pegylierten Moleküls im Serum deutlich länger als bei subkutan appliziertem Interferon beta-1a. Bei MS-Patienten lag sie im Steady-State bei 78 ± 15 Stunden.

Phase-III-Studie ADVANCE

Getestet wurde Peginterferon beta-1a in der Phase-III-Zulassungsstudie ADVANCE, einer weltweiten, multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Studie mit parallelen Studienarmen. Die Studie wurde 48 Wochen lang Placebo-kontrolliert durchgeführt. Eingeschlossen waren mehr als 1500 erwachsene Patienten mit einer schubförmig-remittierenden Erkrankung gemäß den McDonald-Kriterien von 2005.

Die Studienteilnehmer hatten mindestens zwei dokumentierte Schübe in den vergangenen drei Jahren, davon mindestens einen Schub innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn. Die Patienten hatten bisher keine Therapie erhalten. Erlaubt war lediglich eine vorherige Behandlung mit einem Interferon für maximal vier Wochen, nicht jedoch innerhalb des letzten halben Jahres vor Studienbeginn.

Die Studienteilnehmer entsprachen dem typischen MS-Patienten zu Beginn der Erkrankung. 70% waren weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 36,6 Jahren, die mediane Erkrankungsdauer bei 3,6 Jahren. Zu Studienbeginn wiesen sie einen mittleren Behinderungsgrad gemäß der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 2,5 auf; bei 38% waren im Kernspintomogramm rund 1,5 Gadolinium-aufnehmende (Gd⁺) Läsionen nachweisbar.

Die Studie diente dem Wirksamkeitsvergleich gegenüber Placebo, andere Beta-Interferone wurden nicht un-

tersucht. Im Studienarm 1 erhielten 500 Patienten über ein Jahr ein Placebo, anschließend wurden sie erneut auf die Studienarme 2 und 3 randomisiert. Im Arm 2 erhielten 512 Patienten über zwei Jahre alle zwei Wochen Peginterferon beta-1a. Im dritten Arm erhielten 500 Patienten über zwei Jahre alle vier Wochen Peginterferon beta-1a. Die Wirksamkeit des pegylierten Interferons im Vergleich zu Placebo wurde so nur über den Zeitraum von 48 Wochen ermittelt. Die Therapieadhärenz lag in allen Behandlungsgruppen über 99%.

Geringere Schubrate, weniger Läsionen im Kernspintomogramm

Im Vergleich zu Placebo war das pegylierte Interferon genauso gut wirksam wie die bisher eingesetzten Beta-Interferone. Dabei war die Injektion alle zwei Wochen effektiver als alle vier Wochen. Nach einem Jahr verringerte sich bei einer zweiwöchigen Applikationsfrequenz die Schubrate signifikant um 36% ($p=0,0007$; primärer Endpunkt). Über 80% der Patienten blieben im ersten Behandlungsjahr unter Peginterferon beta-1a (alle zwei Wochen) schubfrei. Zugleich war das Risiko einer nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression, das anhand eines EDSS-Anstiegs bestimmt wurde, unter der Therapie mit Peginterferon beta-1a im Vergleich zu Placebo signifikant um 54% reduziert ($p=0,0069$).

Peginterferon beta-1a senkte zudem die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität signifikant. Im Vergleich zu Placebo reduzierte es die durchschnittliche Anzahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen um 86% ($p<0,0001$), die Anzahl neuer T1-Läsionen um 53% ($p<0,0001$) und neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen um 67% ($p<0,0001$) bei einer Injektion alle zwei Wochen.

Insgesamt blieben 34% der Patienten unter der Behandlung mit Peginterferon beta-1a im ersten Therapiejahr frei von messbarer Krankheitsaktivität, hatten also weder Schübe oder Behinderungsprogression noch neue kernspintomographische Läsionen (Gd⁺-Läsionen, neue bzw. sich neu vergrößernde hyperintense T2-Läsionen). In der Placebo-Gruppe waren dies mit 15% ($p<0,0001$) weniger als halb so viele. Auch nach der Auswertung der

2-Jahres-Daten hatte Peginterferon beta-1a eine anhaltende Wirksamkeit sowohl auf die klinischen als auch auf die kernspintomographisch messbaren Endpunkte.

Nach Abschluss der zweijährigen ADVANCE-Studie erhielten die Patienten die Möglichkeit, an der offenen zweijährigen Erweiterungsstudie ATTAIN (Long-term safety and efficacy study of pegylated interferon beta-1a) teilzunehmen, sodass eine Gesamtbeobachtungsdauer von bis zu vier Jahren möglich ist.

Grippeartige Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Peginterferon beta-1a entsprachen

denen der anderen Beta-Interferone. In der ADVANCE-Studie waren das häufigste unerwünschte Ereignis Rötungen an der Injektionsstelle (62% der Patienten).

Die für Beta-Interferone typischen grippeähnlichen Symptome (Fieber, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Asthenie) traten bei knapp der Hälfte (47%) der Patienten auf. Um diese Symptome abzumildern ist eine Auftitration sinnvoll: Als Anfangsdosis werden 63 µg, beim zweiten Mal 94 µg und ab der dritten Gabe die Erhaltungsdosis von 125 µg empfohlen. Kontraindiziert ist das neue Interferon bei Menschen mit einer schweren Depression oder Suizidgedanken sowie während der Schwangerschaft. Frauen

im gebärfähigen Alter müssen zuverlässig verhüten.

Quelle

Boudewijn van Bochove und Dr. med. Matthias Meergans, Biogen Idec GmbH, Prof. Dr. med. Bernd C. Kieseier, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Prof. Dr. med. Ralf Linker, Universitätsklinikum Erlangen, Priv.-Doz. Dr. med. Til Menge, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Wissenschaftliches Launch-Symposium PLEGRIDY®, München, 16. September 2014, veranstaltet von Biogen Idec GmbH.

Literatur

Calabresi PA, et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13:657–65. Fachinformation zu Plegridy®, Stand Juli 2014.

Dr. Bettina Hellwig, Konstanz

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

Multiple Sklerose

Einfluss von Fingolimod auf die Krankheitsfreiheit

Ging es bei der MS-Therapie früher hauptsächlich darum, Schubraten zu reduzieren, rückt inzwischen die „Freiheit messbarer Krankheitsaktivität“ in den Vordergrund. Diesem Anspruch liegen vielversprechende Daten von Fingolimod zugrunde, dessen Einfluss auf verschiedene Krankheitsparameter in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. Welche Parameter dabei zu berücksichtigen sind und was der Begriff „Krankheitsfreiheit“ in der Praxis bedeutet, diskutierten Experten auf einem von Novartis Pharma organisierten Pressegespräch.

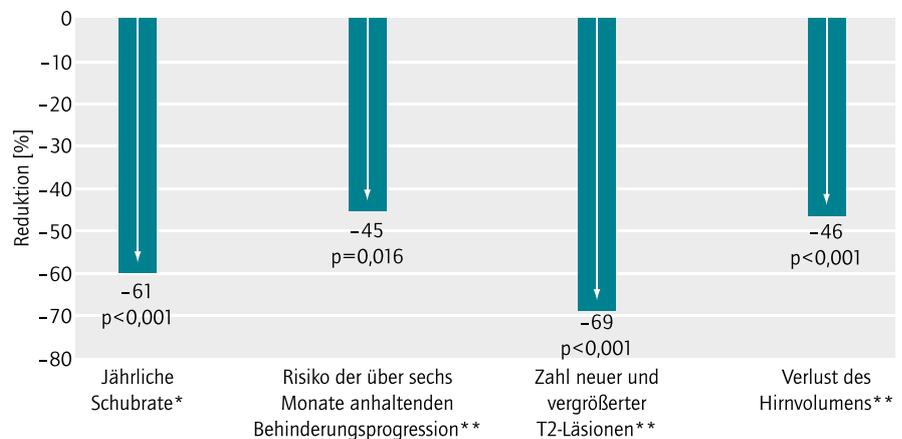
Krankheitsfreiheit wird an vier verschiedenen Parametern der multiplen Sklerose (MS) festgemacht. Diese umfassen bislang das Fehlen von Schüben, keine Behinderungsprogression und keine neu aufgetretenen T2-Läsionen in der MRT-Bildgebung. Als vierter Parameter rückt die Hirnatrophie, also der Verlust von Gehirnvolumen, zunehmend in den Fokus der Mediziner, da dieser Parameter wichtige Informationen zur Krankheitsprogredienz liefert. So gilt die Hirnatrophie als Prädiktor für alltagsrelevante kognitive Beeinträchtigungen wie etwa Merkspanne, Aufmerksamkeit oder Wortflüssigkeit. Zudem korreliert der bei MS-Patienten deutlich beschleunigte Verlust von Gehirnvolumen mit der Behinderungsprogression im Expanded disability status scale (EDSS) sowie der Schwere

der Erkrankung. Prof. Tjalf Ziemssen (Technische Universität Dresden) plädierte daher dafür, die Hirnatrophie

als weiteren Schlüsselparameter der MS aufzunehmen.

Fingolimod verbessert alle MS-Schlüsselparameter

Gepoolte Daten der jeweils zweijährigen FREEDOMS- und FREEDOMS-II-Studien [2] zeigen, dass Fingolimod alle vier MS-Parameter (Abb. 1.) positiv beeinflusst. So reduzierte Fingolimod die nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 45% (p=0,016), die Bildung neuer T2-Läsionen um 69% (p<0,001) und den Hirnvolumenverlust um 46% (p<0,001), jeweils verglichen mit Placebo. Eine Subgruppenanalyse der TRANSFORMS-Studie [3] belegt zudem eine um 61% verminderte Schubrate (p<0,001) im



* vs. Interferon beta-1a i.m., Subgruppe Patienten mit Krankheitsaktivität trotz Vortherapie
 ** vs. Placebo, entsprechend EU-Labelpopulation

Abb. 1. Fingolimod modifiziert vier MS-Schlüsselparameter [nach 2, 3]

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Vergleich zu Interferon beta-1a (i. m.). Insgesamt haben Patienten unter Fingolimod eine 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Krankheitsfreiheit (gemessen anhand der vier MS-Parameter) zu erreichen als unter Placebo ($p < 0,001$) [4]. Den Daten einer Phase-II-Extensionsstudie [1] ist zu entnehmen, dass der Effekt auf die Hirnatrophierate über sieben Jahre erhalten bleibt.

Überzeugende Daten unter Alltagsbedingungen

Wie Prof. Mathias Mäurer (Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim) betonte, lässt sich nach einer verzögerten Umstellung auf Fingolimod nicht mehr das gleiche langfristige Behandlungsergebnis erreichen. Daher sollte man den richtigen und frühzeitigen Zeitpunkt zur Therapieoptimierung nicht verpassen. Prof. Stefan Braune (Neurozentrum Prien) ergänzte, dass auf Fingolimod umgestellte Patienten mit der Behandlung in der Regel sehr zufrieden sind und diese Therapie fortführen möchten. Bestätigt werden

die praktischen Erfahrungen von der Registerstudie PANGAEA [5], in der 3641 MS-Patienten (Stand Januar 2014) Fingolimod unter Praxisbedingungen erhalten. Demnach bewerten über 90% bzw. 97% der prüfenden Ärzte und Patienten sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit von Fingolimod mit „gut“ oder „sehr gut“. In einer Zwischenanalyse nach bis zu 24 Monaten Behandlungsdauer wiesen mehr als 63% der Patienten keine Schübe mehr auf, bei 81% blieb der Behinderungsgrad stabil und 10% erreichten sogar eine Besserung im EDSS über sechs Monate. Die Krankheitsfreiheit rückt somit zumindest für einen Teil der Patienten in greifbare Nähe.

Quelle

Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, Dresden, Prof. Dr. Mathias Mäurer, Bad Mergentheim, Prof. Dr. Stefan Braune, Prien; Pressegespräch "Krankheitsfreiheit bei MS – hochfliegender Traum oder Realität?", München, 22. Oktober 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Antel J, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at AAN 2012; New Orleans, LA. [Poster P01.129].
2. Bergvall N, et al. Efficacy of Fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, Pennsylvania [Poster P03.174].
3. Cohen JA, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol 2013;260:2023–32.
4. Kappos L, et al. Inclusion of brain volume lost in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 2014; Boston Massachusetts, Abstract 1570, [Free Communication FC1.5].
5. Ziemssen T, et al. 24-month interim results of PANGAEA: A 5-year registry study evaluating long-term safety, efficacy and pharmaco-economic data of German multiple sclerosis patients on fingolimod therapy. Poster presented at AAN 2014; Philadelphia, [Poster P3.152].

Dr. Marion Hofmann-Aßmus,
Fürstentfeldbruck

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

— Bücherforum —

Arzneimittel-Atlas 2014

Der Arzneimittelverbrauch in der GKV

Herausgegeben von Bertram Häussler, Ariane Höer und Elke Hempel. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2014. 466 Seiten, 170 Farbbildungen. Kartonierte 14,99 Euro. ISBN 978-3-662-43446-8.

Der zum 9. Mal in Folge erscheinende Arzneimittel-Atlas 2014 herausgegeben von Autoren des IGES-Instituts wird vom Verband forschender Arzneimittelhersteller finanziell unterstützt, für die Inhalte zeichnen aber ausschließlich die Herausgeber und Autoren, kritisch begleitet durch einen wissenschaftlichen Beirat, verantwortlich.

Der Arzneimittel-Atlas gliedert sich in die Kapitel Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2013, Umsatzveränderungen in einzelnen Indikationsgruppen, regionale Entwicklung von Ausgaben und Verbrauch, Ausführungen zum aktuellen Stand der frühen Nutzen-

bewertung nach AMNOG und methodische Erläuterungen sowie tabellarische Informationen.

Beim zentralen Thema Verbrauch von Arzneimitteln innerhalb der GKV wird deutlich, dass Rabatte die Ausgaben in hohem Maße beeinflussen, weshalb die Darstellung der Arzneimittelausgaben auf Basis von Erstattungspreisen erfolgt. Das Werk untersucht 95 Indikationsgruppen, davon 30 im Detail. Bezogen auf die geschätzte Prävalenz von Erkrankungen wird ein resultierender Behandlungsbedarf für die Bewertung des Verbrauchs kalkuliert, ein Merkmal des Werks ist auch die Analyse der Arzneimittelausgaben auf regionaler Ebene. Die aktuelle Auflage beinhaltet ein Schwerpunktkapitel zum Thema Impfstoffe sowie ein Sonderkapitel zur frühen Nutzenbewertung nach AMNOG.

Mit rund 30 Mrd. Euro lagen die Arzneimittelausgaben der GKV infolge erhöhter Rabattsätze wieder auf dem



Niveau des Jahres 2010. Von 30 detailliert betrachteten Indikationsgruppen konnte bei elf ein Ausgabenrückgang von mindestens 10 Mio. Euro festgestellt werden, am höchsten war dieser mit 71 Mio. Euro bei den Psycholeptika infolge Generika-Substitution (Olanzapin, Quetiapin). Beim Vergleich mit den Preisen in 15 europäischen Ländern zeigt sich bemerkenswerterweise, dass für die meisten Arzneimittel der von der GKV

erstattete Preis unter dem europäischen Durchschnitt liegt. Fasst man die Psychopharmaka zusammen (Psycholeptika und Psychoanaleptika), nehmen diese mit 1,7 Mrd. Euro bei den Ausgaben Platz 2, mit 2 Mrd. DDD (defined daily dose) beim Verbrauch Platz 5 ein. Psycholeptika (N05; Neuroleptika, Anxiolytika und Sedativa) zählen zu den häufig verordneten Arzneimitteln. Für Anxiolytika und Sedativa setzte sich der Verbrauchsrückgang fort, wohingegen für Neuroleptika eine verlangsamte Verbrauchszunahme zu verzeichnen ist. Der Anteil der atypischen Neuroleptika stieg weiter und erreichte fast 57%, fast 71% des Verbrauchs fielen auf Quetiapin, Risperidon und Olanzapin. Der Generika-Anteil lag über 80%. Der größte Teil der Neuroleptika und Antipsychotika wird bekanntlich nicht zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt. Analysen weisen darauf hin, dass Neuroleptika überproportional bei älteren Menschen verordnet werden, wovon ein beträchtlicher Anteil als potenziell inadäquate Medikation angesehen werden muss. Die Verordnungen von Lithium blieben stabil, die am häufigsten verwendeten Benzodiazepine waren Lorazepam, Diazepam, Bromazepam, Lormetazepam und Oxazepam. Psychoanaleptika (N06; Antidepressiva, Antidementiva, Psychostimulanzien) gehören zu den sehr häufig verordneten Arzneimitteln, der Verbrauch ist seit 1999 um mehr als 84% gestiegen. Seit 2011 hat sich die Verbrauchssteigerung der Antidepressiva verlangsamt und lag 2013 bei 36 Mio. DDD. Für den Antidepressiva-Verbrauch gibt es Hinweise sowohl für Über- als auch Unterversorgung, die Ausgaben stiegen leicht an. Konstatiert wird, dass gesunkene Preise für

bestimmte Wirkstoffe zu einem vermehrten Verbrauch führten. Mit rund 45% stehen SSRI an der Verbrauchsspitze, der Anteil der Leitsubstanz Citalopram ging auf knapp 57% zurück, dafür stiegen die Anteile von Sertralin und Escitalopram. Der Anteil von Mirtazapin ging auf 38,5% zurück, der von Venlafaxin stieg auf 37,6%. „Trizyklika“ (NSMRI) gingen erneut zurück, waren mit knapp 21% des Verbrauchs aber die drittgrößte Gruppe. Der Generika-Anteil der SSRI lag bei 92%. Johanniskraut-Präparate hatten einen Verbrauchsanteil von lediglich 0,5%, hier ist aber Selbstmedikation bzw. Selbstfinanzierung anzunehmen. Antidementiva wurden auf relativ niedrigem Niveau häufiger verordnet, Mittel bei ADHS (Psychostimulanzien) seltener. Die Ausgaben für Antidementiva und für Mittel bei Leistungsstörungen sanken deutlich. Antiepileptika gehören zu den häufig verwendeten Arzneimitteln, ihr Verbrauch hat sich zwischen 1997 und 2013 mehr als verdoppelt. Auch im Jahr 2013 ist der geschätzte Behandlungsbedarf für Epilepsie nicht erreicht worden, Ursache des Verbrauchsanstiegs ist die Teilindikation neuropathischer Schmerz. Antiparkinsonmittel (N04) gehören zu den selten eingesetzten Arzneimitteln, der Verbrauch hat langsam zugenommen. Die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben zu Lasten der GKV für Fertigarzneimittel betragen im Jahre 2013 390 Euro. Bemerkenswert sind regionale Unterschiede – so betragen die Ausgaben in Bayern 346 Euro, in Mecklenburg-Vorpommern 502 Euro. Es werden Regressionsanalysen zur Ursachenanalyse vorgestellt. Zum aktuellen Stand der frühen Nutzenbewertung nach § 35 SGB V (AMNOG) wird Folgendes berichtet:

Seit in Kraft treten am 01.01.2011 bis zum Stichtag 28.02.2014 wurden insgesamt 99 Verfahren für 85 Wirkstoffe eingeleitet. Diese werden tabellarisch aufgeführt und näher erläutert sowie diskutiert. Für das Nervensystem (M) wurden im Jahr 2012 vier Verfahren, im Jahr 2013 zwei Verfahren abgeschlossen. Der Verbrauch von Psycholeptika zeigt deutliche regionale Unterschiede, Extreme sind die KV-Region Saarland (10,7 DDD) und Brandenburg (6,3 DDD). Bei den Psychoanaleptika ist der Verbrauch in Sachsen-Anhalt am niedrigsten, in Mecklenburg-Vorpommern und Bayern am höchsten. Analysen zeigen, dass diese Unterschiede zum großen Teil durch sozioökonomische Faktoren und die Dichte der psychiatrisch-psychotherapeutische Versorgung erklärt werden können. Zur Pharmakoepidemiologie in Deutschland liegen zwei Werke vor – der vielzitierte Arzneiverordnungs-Report und der vorliegende Arzneimittel-Atlas. Dem ersteren können die Verordnungen und Ausgaben für einzelne Substanzen direkt entnommen werden, er beinhaltet auch (kritische) pharmakoökonomische und pharmakopolitische Kommentierung. Das vorliegende Werk stellt die Arzneimittelausgaben praxisgerecht auf Basis von Erstattungspreisen dar, betrachtet den Behandlungsbedarf und führt interessante regionale Analysen anhand von Landkarten auf. Insofern ergänzen sich beide Werke ausgezeichnet – sie sind unverzichtbare jährliche Lektüre.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag i. OB

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Dalbavancin** (Xydalba, Durata Therapeutics) bei akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Ospemifen** (Senshio, Shionogi) bei mäßig schwerer bis schwerer symptomatischer Atrophie von Vulva und Vagina (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Safinamid** (Xadago, Zambon) bei idiopathischer Parkinson-Krankheit (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Stammzelltherapie am Auge** (Holoclar, Chiesi) bei mäßig schwerer bis schwerer Defizienz an limbalen Stammzellen aufgrund einer physischen oder chemischen Verbrennung am Auge (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Vorapaxar** (Zontivity, MSD) zur Reduktion atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem Herzinfarkt in der Anamnese (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)

*Zulassungsempfehlung für **Ceritinib** (Zykadia, Novartis):* Der Hemmer der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) soll für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), bedingt zugelassen werden. Die Patienten sollen bereits mit Crizotinib, dem ersten zugelassenen ALK-Inhibitor behandelt worden sein, die Behandlung aber erfolglos oder nicht verträglich gewesen sein. Die Patienten müssen positiv auf die Expression von ALK getestet worden sein; dies sind 2 bis 7 % der NSCLC-Patienten.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungsempfehlung für **Tolvaptan** (Jinarc, Otsuka):* Der Vasopressin-2-Rezeptorantagonist soll für die Behandlung von Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) eingesetzt werden können, um die Entwicklung der Nierenzysten und der Niereninsuffizienz zu verlangsamen. Tolvaptan ist als Samsca bisher zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, AbbVie) empfohlen:* Das Immunglobulin-G1-Präparat soll künftig zur Behandlung von Kindern und Heranwachsenden ab einem Alter von 4 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis eingesetzt werden können, wenn diese auf eine topische oder Phototherapie nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Bisher war die Anwendung bei Plaque-Psoriasis auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungserweiterung für **Bevacizumab** (Avastin, Roche) empfohlen:* Der Angiogenesehemmer soll zukünftig in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder alternativ Paclitaxel und Topotecan bei Patientinnen, die keine Platinhaltige Therapie erhalten sollen, zur Behandlung von persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungserweiterung für **Efavirenz** (Sustiva, BMS) empfohlen:* Das Virustatikum soll als Teil einer Kombinationsbehandlung bei HIV-Infektion auch bei Kindern ab einem Alter von 3 Monaten oder mit einem Körpergewicht von mindestens 3,5 kg eingesetzt werden können. Bisher galt die Zulassung für die Anwendung bei Kindern ab 3 Jahren.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungserweiterung für **Febuxostat** (Adenuric) empfohlen:* Das Urikostatikum soll in einer Dosierung von 120 mg für die Prävention und Behandlung der Hyperurikämie bei Erwachsenen eingesetzt werden können, die sich einer Chemotherapie wegen einer hämatologischen Erkrankung unterziehen müssen und ein intermediäres bis hohes Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms haben.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungserweiterung für **Panitumumab** (Vectibix, Amgen) empfohlen:* Der EGFR-Antikörper soll in der Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms vom RAS-Wildtyp nicht nur in Kombination mit FOLFOX (Folinsäure/Fluorouracil/Oxaliplatin), sondern auch in Kombination mit FOLFIRI (Fo-

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).

linsäure/Fluorouracil/Irinotecan) eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*Zulassungsänderung für **Eculizumab** (Soliris, Alexion) empfohlen:* Bei dem Immunsuppressivum wurde die Hintergrundinformation zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobulinurie (PNH) geändert: Ein klinischer Nutzen wurde für Patienten mit Hämolyse gezeigt, die mit klinischen Symptomen einherging, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, unabhängig von der Transfusionshistorie. Bisher hieß es, die Informationen zur Anwendung in dieser Indikation sind begrenzt.

Mitteilung der EMA vom 27.2.2015

*PRAC-Empfehlung zu **Hydroxyzin** (z. B. Atarax, UCB Pharma) wegen Risiko von Torsade de Pointes:* Das Antihistaminikum wird vor allem zur Behandlung von Angsterkrankungen, Juckreiz und Schlafstörungen eingesetzt. Die neue Bewertung des PRAC ergab ein geringes, aber nachweisbares

Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und von Torsade de Pointes bei der Einnahme von Hydroxyzin. Das Risiko ist bei verschiedenen Indikationen nicht unterschiedlich. Um das Risiko zu minimieren, empfiehlt das PRAC, dass eine möglichst geringe Dosierung eingesetzt wird und die maximale Dosis nicht mehr als 100 mg/Tag (50 mg/Tag bei Älteren, wenn nicht vermeidbar) und 2 mg/kg bei Kindern bis 40 kg beträgt. Die Anwendung sollte so kurz wie möglich erfolgen. Bei Älteren und bei Patienten mit Risikofaktoren für Rhythmusstörungen sowie bei Personen, die andere Arzneimittel mit Wirkung auf die QT-Zeit nehmen, wird Hydroxyzin nicht empfohlen. Vorsicht ist auch bei Patienten angeraten, die Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen oder den Blutkaliumspiegel senken.

Mitteilung der EMA vom 13.2.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Lenvatinib (Lenvima, Eisai.): Der orale Multikinasehemmer

wurde beschleunigt zugelassen bei progressivem differenziertem Schilddrüsenkrebs, der trotz Therapie mit radioaktivem Iod fortgeschritten ist.

Mitteilung der FDA vom 13.2.2015

Zulassung für Palbociclib (Ibrance, Pfizer): Der oral einnehmbare Kinasehemmer wurde in Kombination mit Letrozol für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem (metastasiertem) Estrogenrezeptor-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom zugelassen. Palbociclib hemmt selektiv die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6).

Mitteilung der FDA vom 3.2.2015

Zulassung für Panobinostat (Farydak, Novartis): Die Substanz wurde beschleunigt als Orphan-Drug in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die mindestens zwei Standardtherapien erhalten haben, in denen Bortezomib und eine immunmodulatorisch wirkende Substanz enthalten war.

Panobinostat ist der erste Histondeacetylase-Hemmer (HDAC-Hemmer), der für die Behandlung des multiplen Myeloms verfügbar ist.

Mitteilung der FDA vom 23.2.2015

Zulassungserweiterung für Ibrutinib (Imbruvica, Pharmacyclis): Der oral einzunehmende Tyrosinkinase-Hemmer wurde nun auch bei Morbus Waldenström zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 29.1.2015

Zulassungserweiterung für Lisdexamfetamindimesilat (Vyvanse, Shire): Das Amphetaminderivat wurde zur Behandlung von Patienten mit Binge-Eating-Störung (Essattacken mit Kontrollverlust) zugelassen. Es ist nicht zugelassen zur Gewichtsreduktion. Bisher ist es zur Therapie von ADHS bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 4.2.2015

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Witten/Herdecke
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 33 vom 1.10. 2014

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); Einzelheft € 12,- (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 unver-

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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