

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Venöse Thromboembolien bei Tumorerkrankungen

Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion

Venöse Thromboembolien: Risikoreduktion durch Semuloparin bei Krebspatienten unter Chemotherapie

**Intensivmedizin:
Verbesserte Sedierung mit Dexmedetomidin**

Vemurafenib – neuer Wirkstoff zur Therapie des malignen Melanoms

Notizen



6

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 6
Juni 2012

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Tuberkulose in Deutschland – eine verkannte Gefahr 175

Übersicht

Erhard Hiller, München
Venöse Thromboembolien bei Tumorerkrankungen 177
Risikofaktoren, Primär- und Sekundärprophylaxe

Zertifizierte Fortbildung 185



Ingo Stock, Bonn
Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion 187

Klinische Studie

Venöse Thromboembolien: Risikoreduktion durch Semuloparin bei Krebspatienten unter Chemotherapie 197

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 199

Multiple Sklerose: Laquinimod senkt Schubrate und Progressionsrisiko

Therapiehinweise 200

Diabetes mellitus Typ 2: Nutzen einer starken Blutzuckersenkung fraglich – Acetylsalicylsäure: Keine Primärprophylaxe bei Gesunden

Kongresse, Symposien, Konferenzen 203

Chronische Herzinsuffizienz: Zulassungserweiterung für Ivabradin – Essenzielle Hypertonie: Azilsartanmedoxomil, eine neue Therapieoption – Intensivmedizin: Verbesserte Sedierung mit Dexmedetomidin – Neuer Wirkstoff zur Therapie des malignen Melanoms: Vemurafenib bei BRAF-mutierten Melanomen

Notizen 209

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 208

Tuberkulose in Deutschland – eine verkannte Gefahr

An Häufiges sollte man häufig, an Seltenes selten denken! Diese Empfehlung für die differenzialdiagnostische Vorgehensweise hat jedoch ihre Tücken, wie das Beispiel der Tuberkulose zeigt. Unbestritten ist die Tuberkulose zu einer sehr seltenen Erkrankung in Deutschland geworden, mit der Konsequenz, dass sie im klinischen Alltag häufig zunächst nicht in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen und die Diagnose daher verzögert gestellt wird.

Situation in Deutschland: der jährliche Rückgang der Tuberkulose-Inzidenz flacht ab

Im Rahmen des 53. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (29.03. bis 01.04.2012 in Nürnberg) präsentierte das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose in Deutschland aktuelle epidemiologische Daten, die auf Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) basieren. Demnach erkrankten in Deutschland im Jahr 2010 4 330 Menschen an einer Tuberkulose. Dies entspricht einer Inzidenz von 5,3/100 000 Einwohner. Damit ist die Erkrankung zwar weiterhin rückläufig, der jährliche Rückgang der Tuberkulosefälle flacht jedoch weiter ab, nämlich von $-7\%/$ Jahr bis 2008 auf jetzt $-2\%/$ Jahr.

Bezüglich des Patientenprofils bzw. der Risikofaktoren haben sich in den letzten Jahrzehnten wesentliche Änderungen ergeben: Über 60% der Erkrankten sind Männer, 37% sind ausländische Staatsangehörige und 47% der betroffenen Patienten sind im Ausland geboren. Unverändert ist die Lunge das am häufigsten betroffene Organ, wobei in 77% der Fälle ein mikroskopischer oder kultureller Erregernachweis gelang. Eine Resistenz gegenüber mindestens einem der Erstrang-Medikamente Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin fand sich im Jahr 2010 bei 13% der Tuberkulosen, bei denen ein Erregernachweis und eine Sensibilitätsstestung möglich waren. Eine Multiresistenz, das heißt eine Resistenz mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin, fand sich nur bei 1,7% der untersuchten Stämme. Zwar konnten 81% der an der Tuberkulose erkrankten Patienten mit den herkömmlichen Medikamenten erfolgreich behandelt werden; es gab 2010 allerdings immer noch 136 Tuberkulose-bedingte Todesfälle. Besorgniserregend ist auch der seit 2008 beobachtete Anstieg der Tuberkulosefälle bei Kindern. So erkrankten im Jahr 2010 158 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren, was einer Inzidenz von 1,4 pro 100 000 entspricht. Dies sind 16 Erkrankte mehr als im Vorjahr. Dieser weitere Anstieg der Tuberkuloseinzidenz bei Kindern in Deutschland ist als Hinweis auf das aktuelle Übertragungsgeschehen besorgniserregend.

Situation weltweit: weiterhin dramatisch

Ende 2011 wurde erstmals ein Rückgang der Tuberkulosefälle gemeldet, dennoch muss die Situation weltweit weiterhin als dramatisch beurteilt werden. Nach Schätzungen erkrankten 2010 weltweit 8,8 Millionen erstmalig an einer Tuberkulose. Dies bedeutet eine Prävalenz von 12 Millionen Erkrankten und eine Inzidenz von 128/100 000 Personen. Weltweit versterben an der Tuberkulose jährlich 1,1 Millionen HIV-negative und 0,35 Millionen HIV-positive Patienten. Besonders betroffen von der Tuberkulose-Epidemie sind Südostasien, Afrika und der westpazifische Raum.

Besonders besorgniserregend ist auch die weltweite Ausbreitung multiresistenter Stämme. Nach Schätzungen der WHO gab es im Jahr 2010 650 000 Patienten mit einer multiresistenten Tuberkulose. Insgesamt dürften 3,4% aller Neuerkran-

kungen durch multiresistente Erreger verursacht sein. Darüber hinaus werden auch vermehrt Fälle mit einer extensiven Resistenz der Erreger gemeldet. Neben einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin liegt in diesen Fällen auch eine Resistenz gegenüber einem Fluorchinolon und einem Aminoglykosid/Polypeptid-Antibiotikum vor. Nach Schätzungen der WHO dürften jährlich etwa 25 000 Patienten an einer extensiv resistenten Tuberkulose erkranken.

Neue Option für die Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion

Die Behandlung einer latenten tuberkulösen Infektion ist seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Diskussionen. Die Rede ist von Personen, die sich bei einem Tuberkulose-Patienten angesteckt haben, selbst jedoch keine Krankheitssymptome zeigen und bei denen das Röntgenbild der Lunge unauffällig ist. Die Infektion kann nur mittels Bluttest (Interferon-gamma-Release-Assay, IGRA) oder Tuberkulin-Hauttest nachgewiesen werden. Nur etwa 10% dieser latent infizierten Kontaktpersonen entwickeln im weiteren Verlauf eine aktive Tuberkulose. Dieses Risiko lässt sich durch die tägliche Einnahme von Isoniazid über neun Monate erheblich reduzieren. „Allerdings wird diese lange präventive Einnahme eines Antibiotikums bei fehlendem Krankheitsgefühl von den Betroffenen oft nicht durchgehalten“, so Priv.-Doz. Dr. Roland Diel, Berlin. Daraus ergebe sich die Notwendigkeit für neuere, einfachere und verträglichere Präventionsstrategien.

In einer offenen randomisierten Studie (Sterling TR et al., NEJM 2011;365:2155–66) wurde bei 7 700 Studienteilnehmern die Kombination von Rifampicin und Isoniazid (900 mg Rifampicin, 15–25 mg Isoniazid/kg KG [max. 900 mg], jeweils einmal wöchentlich über drei Monate unter Beobachtung eingenommen) mit der herkömmlichen Behandlung (einmal täglich 5–15 mg/kg KG [max. 300 mg] Isoniazid über 9 Monate) verglichen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 33 Monaten entwickelten 0,43% der Studienteilnehmer, die die konventionelle Therapie ohne Aufsicht eingenommen hatten, eine aktive Tuberkulose, aber nur 0,19% der Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten. In der konventionell behandelten Gruppe musste die Behandlung bei 3,7% der Patienten, in der verkürzt behandelten Gruppe bei 4,9% der Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Hepatotoxische Nebenwirkungen waren bei den Studienteilnehmern mit der neuen Behandlungsstrategie mit 0,4% aber deutlich seltener als bei herkömmlicher Behandlung mit 2,7%.

„Wenn weitere Studien ähnliche Ergebnisse zeigen, dürfte sich die präventive Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion in absehbarer Zukunft im Sinne einer deutlich kürzeren Kombinationstherapie revolutionär verändern“, so das Fazit von Diel.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Venöse Thromboembolien bei Tumorerkrankungen

Risikofaktoren, Primär- und Sekundärprophylaxe

Erhard Hiller, München

Zu den Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten gehören die primäre Tumorlokalisation, das Tumorstadium, die Hospitalisation sowie zusätzliche Komorbiditäten wie die Chemo-/Strahlentherapie und die Therapie mit antiangiogenetischen Substanzen. Es existiert weder ein einzelner Laborparameter noch ein Spektrum von Laborbefunden, das es ermöglicht, das Thromboembolierisiko mit Sicherheit vorauszusagen. Ein vor Kurzem validiertes Risikomodell, das sich aus klinischen und Laborparametern zusammensetzt, könnte vielleicht in der Zukunft bei der Differenzierung zwischen Patienten mit hohem und Patienten mit niedrigem Risiko hilfreich sein. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollte die Hospitalisation als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer venösen Thromboembolie gewertet werden. Nach den Leitlinien der verschiedenen Fachorganisationen sind alle stationären Tumorpatienten Risikopatienten und sollten mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder dem Pentasaccharid Fondaparinux prophylaktisch behandelt werden. Darüber hinaus muss beim Zusammentreffen verschiedener Risikofaktoren auch bei ambulanten Tumorpatienten eine Prophylaxe durchgeführt werden. Zur Behandlung venöser Thromboembolien kommen niedermolekulare Heparine bei geplanter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bis zum Erreichen des Ziel-INR-Werts zur Anwendung. Sie können aber auch über längere Zeiträume eingesetzt werden, da darunter weniger Rezidivthrombosen auftreten als unter Vitamin-K-Antagonisten.

Arzneimitteltherapie 2012;30:177–84.

Venöse Thromboembolien (VTE) sind häufige und oft unterdiagnostizierte Komplikationen bei Krebspatienten. Sie können Erstmanifestationen okkulterer Neoplasien, lebensbedrohliche Komplikationen früher und fortgeschrittener Krebserkrankungen oder auch Folgen einer Krebstherapie sein. Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten sind prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen. Das Gesamtüberleben von Tumorpatienten mit venösen Thromboembolien ist gegenüber dem von Tumorpatienten ohne venöse Thromboembolien deutlich verkürzt [1].

Da bei der hohen Zahl von Tumorerkrankungen eine generelle medikamentöse Prophylaxe weder effektiv noch sinnvoll wäre, sollte versucht werden, die Risiken, die bei einem individuellen Tumorpatienten vorliegen, zu erfassen und bei erhöhtem Risiko gezielt primärprophylaktische Maßnahmen zu ergreifen. Zwar hat vieles, was 2006 zu diesem Thema in der *Arzneimitteltherapie* publiziert wurde [2], weiterhin Gültigkeit, es liegen inzwischen jedoch aktuelle Leitlinien von Fachgesellschaften vor, es wurden neue Erkenntnisse zu verschiedenen Risikofaktoren gewonnen und es gibt erste Daten zu Erfahrungen mit den neuen Antithrombotika. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die Risikofaktoren venöser Thromboembolien bei Tumorerkrankungen sowie die aktuellen Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention.

Häufigkeit venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten

Die meisten klinischen Studien zur Frage der Inzidenz venöser Thromboembolien bei Krebspatienten waren keine prospektiven Studien und schlossen nicht nur unbehandelte Patienten ein. Die Studienkollektive setzten sich aus unterschiedlichen Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Tumoren zusammen und wichen hinsichtlich Studiendauer, Dauer der Nachbeobachtung sowie diagnostischer Kriterien zur Erfassung der venösen Thromboembolien voneinander ab. Daher ist es schwierig, die angegebenen VTE-Inzidenzen, die zwischen 1 und 30% lagen, direkt miteinander zu vergleichen. In den 80er-Jahren wurde die Inzidenz venöser Thromboembolien im Rahmen maligner Erkrankungen auf etwa 15% geschätzt, mit einer Streuung von 7 bis 30% je nach der Art und Lokalisation des Tumors [3]. In neueren Studien werden jedoch niedrigere Raten um 8% angegeben, was wahrscheinlich mit der verbesserten Thromboseprophylaxe zusammenhängt [4]. Patienten mit Krebserkrankungen haben gegenüber Patienten

Prof. Dr. Erhard Hiller, Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis am Rotkreuzplatz, Winthierstraße 7, 80639 München, E-Mail: Erhard.Hiller@gmx.de

ohne Krebs ein etwa sechsfach höheres Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden [5, 6]. Etwa 20% aller venösen Thromboembolien sind auf maligne Neoplasien zurückzuführen [7]. Die geschätzte Inzidenz venöser Thromboembolien pro Patientenjahr liegt bei Krebspatienten bei 0,5 im Vergleich zu 0,1 bei Nichtkrebspatienten. Krebspatienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, haben gegenüber Nichtkrebspatienten bei einem vergleichbar großen Eingriff ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthrombose (TVT) und ein dreifach erhöhtes Risiko für eine letal ausgehende Lungenembolie (LE) [7].

Es gibt nur wenige klinische Studien zur Einschätzung der Prävalenz der asymptomatischen venösen Thrombose bei Krebspatienten. In einer Studie mit 298 Hospizpatienten fand man bei 52% der Patienten, insbesondere bei Immobilisation, eine tiefe Venenthrombose [8]. Die klinische Problematik der asymptomatischen Venenthrombose liegt darin, dass sich daraus eine symptomatische tiefe Venenthrombose oder auch eine lebensbedrohliche Lungenembolie entwickeln kann. Entsprechend ist die venöse Thromboembolie die zweithäufigste Todesursache von hospitalisierten Krebspatienten. Bei Autopsien von Krebspatienten sind in bis zu 50% der Fälle venöse Thromboembolien nachweisbar [37, 38].

Gibt es messbare Parameter für eine venöse Thromboembolie?

In verschiedenen klinischen Studien mit Erfassung biochemischer und pharmakologischer Parameter wurde versucht, den multifaktoriellen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Inzidenz von thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen und der Art und dem Ausmaß der Tumorerkrankungen aufzuklären. Routinelaboruntersuchungen wie auch spezifischere Untersuchungen zur Abklärung einer Thrombophilie (s. u.) ergaben in bis zu 90% der Fälle pathologische Laborkonstellationen [9]. Betroffen davon waren sowohl die Systeme

der zellulären und plasmatischen Hämostase als auch das Inhibitor- und Fibrinolyse-System. Aufgrund der Komplexität und oftmals Gegenläufigkeit der Veränderungen bei ein und derselben klinischen Entität sind die verschiedenen laborchemisch erfassten, von der Norm abweichenden Befunde als Risikofaktoren für thromboembolische wie auch hämorrhagische Ereignisse nur von beschränktem prädiktivem Wert. Trotz einer Vielzahl veränderter Hämostasefaktoren gibt es bislang keine spezifischen Hämostaseparameter, die mit einer gewissen Sicherheit ein bevorstehendes thromboembolisches Ereignis voraussagen lassen. Möglicherweise geben Biomarker wie der Gewebefaktor („tissue factor“) oder das lösliche P-Selectin, deren Analyse jedoch technisch aufwendiger ist, einen Hinweis auf ein bestehendes VTE-Risiko [10]. So konnte in einer kleinen Fallserie gezeigt werden, dass Patienten mit Pankreaskarzinom bei hoher Gewebefaktorexpression des resezierten Pankreastumors eine erhöhte Thrombose rate im Vergleich zu Patienten mit niedriger Expression aufwiesen (26,3% vs. 4,6%) [10]. Ähnliche Befunde wurden bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom erhoben. Noch weiß man aber nicht, ob dies auch für andere Tumorentitäten Gültigkeit hat. Darüber hinaus besteht auch keine Übereinstimmung hinsichtlich eines optimalen Testansatzes.

Weitere biochemische Marker zur Erfassung eines aktivierten Hämostasesystems schlossen TAT (Thrombin-Antithrombinkomplexe), die F1- und -2-Segmente (Bruchstücke des Prothrombins), die D-Dimere (D-D) und das C-reaktive Protein (CRP) ein. In multivariaten Analysen waren bei kolorektalen Tumoren erhöhte Werte mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert [11]. Da man jedoch in der Mehrzahl der Fälle bei einem fortgeschrittenen Tumorleiden erhöhte Spiegel der Aktivierungsmarker nachweisen kann, müsste man nicht nur diese zum Teil aufwendigen Analysen durchführen, sondern auch einen einheitlichen Schwellenwert festlegen, aus dem sich die Indikation zu einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ableiten ließe. Nun sind die oben aufgeführten Laboranalysen im klinischen Alltag nur mit Einschränkungen durchführbar und ein einheitlicher Schwellenwert wurde nie festgelegt.

Nach neueren Untersuchungen scheint jedoch ein Score-System, das neben der Tumorlokalisation eine Reihe von einfachen Laborparametern (erhöhte Thrombozyten- und Leukozytenzahlen, Hämoglobinwert <10 g/dl bzw. Erythropoetin-Gabe) einschließt, relativ gut mit dem Thrombose-Risiko zu korrelieren. Basierend auf einer Kombination von Tumorcharakteristika, Body-Mass-Index und den genannten Biomarkern erstellten Khorana und Conolly [11] ein prädiktives Modell für Chemotherapie-assoziierte venöse Thromboembolien (Tab. 1). Das Modell wurde bei 1365 Tumorpatienten, die an einer Studie zur Neutropenie nach Chemotherapie teilnahmen, überprüft. Nach Ansicht von Khorana und Conolly kann mithilfe dieses Modells erfolgreich eine Niedrigrisikopopulation, für die eine Thromboseprophylaxe höchstwahrscheinlich entbehrlich ist, von einer Hochrisikopopulation, für die in Studien eine Prophylaxe geprüft werden sollte, unterschieden werden. Allerdings schränken die Autoren die Aussagefähigkeit ihres Modells insofern ein, als in dem Patientenkollektiv nur wenige Tumortypen vertreten waren [39].

Tab. 1. Prädiktives Modell für Chemotherapie-assoziierte venöse Thromboembolien (VTE) [mod. nach 11]

Patientencharakteristika	Risiko-Score	
Tumorlokalisation:		
• Sehr hohes Risiko: Magen, Pankreas	2	
• Hohes Risiko: Lunge, Lymphom, gynäkologisch, Blase, Hoden	1	
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie > 350 000/μl	1	
Hämoglobin < 10 g/dl oder Erythropoetin-Gabe	1	
Leukozytenzahl vor Chemotherapie > 10 000/μl	1	
Body-Mass-Index > 35 kg/m ²	1	
Gesamtscore	Risikokategorie	Risiko symptomatischer VTE
0	Niedrig	0,3–0,8%
1 oder 2	Intermediär	1,8–2,0%
3 oder höher	Hoch	6,7–7,1%

Erfassung des Thromboembolierisikos anhand klinischer Konstellationen?

Da die laborchemisch messbaren Parameter bei Tumorpatienten derzeit nur von eingeschränktem prädiktivem Wert sind und das Score-System nach Khorana und Conolly noch der Bestätigung bedarf, sollte zur Frage der Prophylaxe venöser Thromboembolien das Hauptaugenmerk auf klinische Konstellationen gerichtet werden. In **Tabelle 2** sind zunächst die Tumor-intrinsischen Faktoren aufgeführt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines thrombotischen Ereignisses spielen, aber im Regelfall nicht direkt messbar sind. Hingegen können wir bei der Erfassung verschiedener klinischer Parameter mit größerer Sicherheit erkennen, welche Patienten gefährdet sind. So steht seit Jahrzehnten außer Frage, dass jeder operative Eingriff bei Tumorpatienten mit einem hohen VTE-Risiko assoziiert ist und einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bedarf. Dasselbe gilt u. a. für eine positive Anamnese hinsichtlich venöser Thromboembolien, eine bekannte Thrombophilie und Adipositas (**Tab. 2**). Wenn nun eines oder gar mehrere dieser Risiken nachweisbar sind, muss von einem deutlich erhöhten Thromboembolierisiko ausgegangen werden.

Man kann aber auch eine relativ einfache Regel erstellen: Wir behandeln heute die Mehrzahl der Tumorpatienten ambulant. Alle Tumorpatienten, die aufgrund ihrer Krankheitssituation stationär behandelt werden müssen, sind nicht nur „bettlägerig“ (d. h. ein Risikofaktor), sie sind meist auch schwerer erkrankt als der ambulante Patient (Infektion, Fieber, komplizierte Polychemotherapie, fortgeschrittenes Tumorleiden), so dass sich bei solchen Patienten ohnehin relativ klar die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe ergibt – sie sind sogenannte Hochrisikopatienten.

Antithrombotische Substanzen zur Prophylaxe und Therapie

Die in **Tabelle 3** aufgeführten Substanzen sind gegenwärtig zur Thromboseprophylaxe bzw. -therapie zugelassen, zum Teil mit eingeschränktem Indikationsspektrum.

- **Unfraktioniertes Heparin (UFH)** ist zwar grundsätzlich weiterhin zur Prophylaxe und Therapie einsetzbar, wird jedoch seit Jahren aufgrund verschiedener Nachteile (z. B. schlechte Bioverfügbarkeit, höhere Rate an HIT II) durch die niedermolekularen Heparine abgelöst.
- Bei den **niedermolekularen Heparinen (NMH)** ist zu beachten, dass nicht alle Substanzen zur Prophylaxe für den Hochrisikobereich geeignet sind, dass präparatespezifisch unterschiedliche Kumulationsgefahren bei Niereninsuffizienz bestehen und dass es Präparate für die Therapie gibt, die nur einmal statt zweimal täglich subkutan verabreicht werden müssen, was bei der Langzeittherapie von Vorteil ist. Die derzeit in Deutschland zugelassenen Substanzen sind in **Tabelle 4** aufgeführt. In therapeutischer Indikation wird Certoparin in einer Standarddosis verabreicht, alle anderen Präparate werden gewichtsabhängig dosiert.
- **Fondaparinux (Arixtra®)** ist ein synthetisches Pentasaccharid, das Antithrombin-III-abhängig selektiv den Fak-

Tab. 2. Tumor-intrinsische Faktoren, die zur Thrombophilie bei Tumorpatienten beitragen, sowie allgemeine Risikofaktoren

Tumor-intrinsische Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Freisetzung von Gewebefaktor (tissue factor, TF) • Freisetzung von Cancer Procoagulant A (CPA) • Erhöhung von Gerinnungsfaktoren, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) und Thrombozytenzahl • Endothelschädigung (Tumoreinbruch, Zytokine) • Tumorbedingte Venenkompression
Allgemeine Risikofaktoren des Tumorpatienten
<ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisierung (z. B. Pankreas, Ovar, Gehirn) • Immobilisation • Operative Eingriffe • Chemo- und Strahlentherapie • Vaskuläre Zugänge (zentraler Venenkatheter, Portsysteme) • Frühere Thrombose • Bekannte Thrombophilie • Höheres Lebensalter • Internistische Komplikationen (Pneumonie, andere Infektionen, Sepsis) • Adipositas • Lenalidomid/Thalidomid, antiangiogenetische Substanzen • Myeloproliferative Erkrankungen (essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera)

Tab. 3. Substanzen zur Prophylaxe bzw. Therapie venöser Thromboembolien (zum Teil mit eingeschränktem Indikationsspektrum)

Unfraktioniertes Heparin (UFH)
Niedermolekulare Heparine (NMH)
Fondaparinux (synthetisches Pentasaccharid)
Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)
Orale Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran*)
Orale Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban*)

* nicht zur Therapie venöser Thrombosen zugelassen

tor Xa inhibiert. Zugelassen ist es zur Prophylaxe (2,5 mg 1×/Tag) und gewichtsabhängig dosiert zur Therapie (<50 kg: 5,0 mg, ≥50 kg und ≤100 kg: 7,5 mg, >100 kg: 10,0 mg, jeweils 1×/Tag). Fondaparinux wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert; die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 17 (gesunde, junge Personen) bis 21 Stunden (gesunde, ältere Personen). Die Plasmaclearance ist bei schwerer Niereninsuffizienz etwa fünffach niedriger als bei normaler Nierenfunktion – aufgrund der Kumulationsgefahr ist Fondaparinux in diesem Fall kontraindiziert [40]. In der Zulassungsstudie wurden auch Tumorpatienten behandelt, spezielle Daten bei Tumorpatienten gibt es jedoch nicht [12].

- **Vitamin-K-Antagonisten** sind grundsätzlich auch als wirksam zu betrachten. Probleme beim Einsatz bei Tumorpatienten sind jedoch Arzneimittelinteraktionen, beispielsweise mit Zytostatika, intestinale Resorptionsstörungen, Leberfunktionsstörungen bei Lebermetastasierung, Erbrechen und die lange Halbwertszeit, wenn es zu Blutungen kommt oder invasive Eingriffe erforderlich sind.
- Die neuen **oralen Thrombin-** (Dabigatran [Pradaxa®]) **und Faktor-Xa-Inhibitoren** (Rivaroxaban [Xarelto®], Apixaban

Tab. 4. In Deutschland zur Prophylaxe und Therapie tiefer Venenthrombosen zugelassene niedermolekulare Heparine (NMH)

Arzneistoff	Prophylaxe Handelsname (Bsp.)	Therapie Handelsname (Bsp.)
Certoparin	Mono-Embolex® 3 000 I. E. Prophylaxe	Mono-Embolex® 8 000 I. E. Therapie
Dalteparin	Fragmin® P/-P forte	Fragmin® 10.000/12.500/ 15.000/18.000 I. E.*
Enoxaparin	Clexane® 20 mg/40 mg	Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg Fertigspritzen*
Nadroparin	Fraxiparine® 0,3	Fraxiparine® 0,4/0,6/0,8/1,0 Fraxodi® 19.000 I. E./ml (0,6/0,8/1,0 ml)
Reviparin	Clivarin® 1.750	-
Tinzaparin	innohep® 3.500 Anti-Xa I. E.	innohep® 20.000 Anti-Xa I. E./ml* (0,5/0,7/0,9 ml Fertigspritzen)

* auch zur Therapie bei Lungenembolie zugelassen

[Eliquis®]) könnten durchaus einen Stellenwert in der Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten einnehmen, bislang fehlen jedoch noch entsprechende Daten aus klinischen Studien. Von den drei Arzneistoffen ist derzeit lediglich Rivaroxaban zur Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie zur Prophylaxe rezidivierender tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien nach akuten tiefen Venenthrombosen bei Erwachsenen zugelassen, was grundsätzlich auch die Anwendung bei Tumorpatienten in der Sekundärprophylaxe möglich macht.

Primärprophylaxe der Thrombophilie bei malignen Erkrankungen

Eine Analyse bei mehr als einer Million hospitalisierter Krebspatienten ergab eine Zunahme der Rate venöser Thromboembolien zwischen 1995 und 2003 um 28% [11]. Durch das Erkennen von Krebspatienten mit hohem Thromboserisiko und die Einleitung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ließ sich zumindest ein Teil der venösen Thromboembolien verhindern. Für Ärzte, die Krebspatienten betreuen, stellt sich die Frage, welche Patienten einer medikamentösen Thromboseprophylaxe zugeführt werden sollten und für welche Patienten diese entbehrlich ist. Diesen Fragen widmen sich verschiedene, in den letzten Jahren erstellte Leitlinien in zum Teil umfangreichen Publikationen. In diesem Zusammenhang sei auf die drei folgenden Leitlinien von multidisziplinären Arbeitsgruppen hingewiesen, die bezüglich der Primärprophylaxe bei Tumorpatienten herangezogen werden können:

- die 2009 durch eine multidisziplinäre Leitlinienkommission von 27 deutschen medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen erstellte S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ [13],
- eine „Onkopedia-Leitlinie“ (Onkopedia ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen sowie der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO und OeGHO] und der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie [SGH+SSH]) [14] und

- die „ACCP Antithrombotic Guidelines, 9th ed.“ (ACCP: American College of Chest Physicians) [15].

Alle Leitlinien sind inhaltlich relativ gleichlautend. Im vorliegenden Beitrag wird überwiegend auf die S3-Leitlinie Bezug genommen.

Operative Eingriffe bei Krebspatienten

Seit Jahrzehnten gilt bei allen operativen Eingriffen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe als unabdingbar – bei onkologischen Patienten ist dies besonders wichtig. Patienten mit onkologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich sind nach der S3-Leitlinie grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen [13]. In dieser Indikation ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux aufgrund der Studienlage zwingend erforderlich. Nach einer Analyse des American College of Chest Physicians [16] kommt es bei Krebspatienten ohne Thromboseprophylaxe postoperativ bei 40 bis 80% zu einer Thrombose der Unterschenkel und bei 10 bis 20% zu einer proximalen tiefen Venenthrombose. Tödliche Lungenembolien treten in 1 bis 5% der Fälle ein.

Niedermolekulares Heparin sollte zur Operation anstehenden Tumorpatienten zur Thromboseprophylaxe in einer Hochrisikodosis verabreicht werden. Bergqvist et al. [17] verglichen 2 500 und 5 000 I. E. Dalteparin bei Operationen von Krebspatienten. Die Rate venöser Thromboembolien fiel von 14,9% bei einer Dosierung von 2 500 I. E. auf 8,5% bei einer Dosierung von 5 000 I. E.

Auch eine prolongierte Thromboseprophylaxe über 3 bis 4 Wochen kann zwei Studien zufolge das Thromboserisiko weiter senken:

- In einer doppelblinden Multicenterstudie erhielten 332 Patienten mit geplanter offener Malignom-Operation in der Bauch- und Beckenregion mit kurativer Zielsetzung Enoxaparin 40 mg/Tag zunächst über 6 bis 10 Tage. Ein Teil der Patienten wurde nachfolgend mit Enoxaparin in derselben Dosierung über 21 Tage weiterbehandelt, die übrigen Patienten erhielten Placebo. Zum primären Studienendpunkt, dem Nachweis einer venösen Thromboembolie zwischen Tag 25 und 31, kam es bei 4,8% der Patienten, die durchgehend Enoxaparin erhalten hatten, und bei 12,0% der Patienten in der Placebo-Gruppe [18].
- In einer zweiten Studie konnten Rasmussen et al. [19] zeigen, dass eine auf vier Wochen ausgedehnte Thromboseprophylaxe mit 5 000 I. E. Dalteparin im Vergleich zur einwöchigen Prophylaxe das Risiko einer venösen Thromboembolie von 16,3 auf 7,3% reduzieren konnte. Die Rate der proximalen Thrombosen ließ sich von 8,0 auf 1,8% senken.

Anstelle von niedermolekularem Heparin kann auch Fondaparinux eingesetzt werden [12].

Hospitalisierte Tumorpatienten (nicht chirurgische Patienten)

Hospitalisierte Tumorpatienten mit zusätzlichen Risikofaktoren haben ohne Prophylaxe ein Thromboembolierisiko von 10 bis 15% [13, 20, 42]. Dementsprechend widmet sich die S3-Leitlinie bei Tumorpatienten schwerpunktmäßig den hospitalisierten Patienten [13].

Die Leitlinienempfehlungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Stationäre Patienten mit Tumorerkrankungen sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten
- Die medikamentöse VTE-Prophylaxe sollte vorzugsweise mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux in Hochrisikoprophylaxe-Dosierungen erfolgen
- Bei Kontraindikationen gegen medikamentöse Thromboseprophylaxe sollten medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe eingesetzt werden
- Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte zumindest den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen
- Im Einzelfall muss eine Fortführung der Thromboseprophylaxe nach Krankenhausentlassung in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren, beispielsweise fehlender Mobilisation, in Betracht gezogen werden

Drei große Placebo-kontrollierte multizentrische Doppelblindstudien mit akut erkrankten internistischen Patienten ergaben eine signifikante Reduktion der Rate venöser Thromboembolien durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux. Im Rahmen einer dieser Studien, der MEDENOX (Prophylaxis in medical patients with enoxaparin)-Studie [20], zeigte sich bei Krebspatienten eine Halbierung der Rate an venösen Thromboembolien durch Enoxaparin im Vergleich mit Placebo – die Fallzahlen waren allerdings gering und das Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Für eine Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten können aufgrund der fehlenden Datenlage keine allgemeinen Empfehlungen gegeben werden [13].

Bei Krebspatienten, die palliativ-symptomatisch versorgt werden, sollen nach der S3-Leitlinie „... die Empfehlungen unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten kritisch hinterfragt werden.“ [13].

Ambulante Krebspatienten

Eine generelle medikamentöse Thromboseprophylaxe bei ambulanten Krebspatienten wird nach allen drei Leitlinien nicht empfohlen [13–15]. Die große Mehrzahl der Patienten kann bei einem grundsätzlich gegenüber Nichtkrebspatienten erhöhten, aber vertretbaren VTE-Risiko ohne Prophylaxe behandelt bzw. betreut werden. Zu beachten ist jedoch, dass das Zusammentreffen von mehreren der in **Tabelle 2** aufgeführten Risikofaktoren die Entstehung einer venösen Thromboembolie stark begünstigt. Dies bedeutet, dass im Einzelfall auch der ambulante Patient eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten sollte. Einige besonders gewichtige Risikofaktoren werden nachfolgend etwas ausführlicher diskutiert.

Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie

Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie können über schädigende oder aktivierende Einflüsse auf die Gefäßwand und über Effekte auf das plasmatische oder zelluläre Gerinnungssystem zu einem erhöhten Thromboembolierisiko bei Tumorpatienten führen. Das Risiko hängt vom Gewebetyp, von der Primärlokalisation, dem Differenzierungsstadium und der Ausbreitung des jeweiligen Tumors sowie von der Art der Therapie ab. Studien bzw. Daten zur Inzidenz Chemotherapie-induzierter Thrombosen sind spärlich, da

der Zeitraum des erhöhten Risikos aufgrund der Behandlungsdauer nicht eine umschriebene Zeitspanne von 1 bis 2 Wochen wie bei operativen Eingriffen umfasst, sondern meist Monate beträgt. So existieren nur beim häufigen Mammakarzinom wenige Studiendaten, denen ein VTE-Risiko um 15% im metastasierten Stadium entnommen werden kann. Da die Häufigkeit von Thromboembolien im Zusammenhang mit zytoreduktiven Tumortherapien besonders in der adjuvanten Therapie deutlich unter der nach operativen Eingriffen liegt und auch der Behandlungszeitraum nicht Tage, sondern Monate umfasst, kann eine medikamentöse Thromboseprophylaxe nach Einleitung einer Chemotherapie derzeit nicht allgemein empfohlen werden. Vielmehr sollte in jedem einzelnen Fall das individuelle Thromboserisiko abgewogen werden [41].

Pankreaskarzinom

Im onkologischen Alltag scheint das Pankreaskarzinom besonders häufig durch eine venöse Thromboembolie kompliziert zu werden. Schon 1983 publizierten Rickels und Edwards [1], dass 18,4% von insgesamt 104 Patienten mit Pankreaskarzinom eine symptomatische venöse Thromboembolie erlitten. Kürzlich wurde bei Patienten, die wegen eines nicht resezierbaren oder metastasierten Pankreaskarzinoms chemotherapiert wurden, gezeigt, dass die Rate an venösen Thromboembolien ohne Prophylaxe bei 14,5% lag. Durch die Prophylaxe mit Enoxaparin (1 mg/kg/Tag über 12 Wochen) konnte die Thromboserate nach sechs Monaten auf 5% reduziert werden [21]. Allerdings ergab eine spätere Auswertung, dass dies nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führte.

Anwendung von Thalidomid und Lenalidomid

Nach Einführung von Thalidomid und Lenalidomid für die Therapie des multiplen Myeloms wurde schon bald erkannt, dass die Behandlung mit Thromboseinzidenzen von bis zu 20 bis 30% einherging, insbesondere wenn die Substanzen nicht nur mit Glucocorticoiden, sondern auch mit Zytostatika (z. B. Anthracyclinen) kombiniert wurden [22, 24]. Das Risiko für Thromboembolien scheint für Thalidomid während der ersten fünf Behandlungsmonate am größten zu sein. Unter Lenalidomid kamen bevorzugt arterielle thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Ereignisse vor. Die Durchsicht der Celgene-Pharmakovigilanz-Datenbank (bis einschließlich 26.12.2009) ergab 493 bestätigte Berichte über arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEEs) unter Lenalidomid. Bei der Auswertung der Fälle zeigte sich, dass es sich dabei überwiegend um kardiale Ereignisse (65,7%), hauptsächlich Myokardinfarkte mit 319 entsprechenden Berichten, handelte (Quelle: BfArM). Die den Myokardinfarkten zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt.

Unter Thalidomid sollte nach Angaben des Herstellers eine Thromboseprophylaxe mindestens in den ersten fünf Behandlungsmonaten durchgeführt werden, insbesondere wenn zusätzliche thrombotische Risikofaktoren vorliegen. Maßnahmen zur antithrombotischen Prophylaxe sollten bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrunde liegenden Risikofaktoren verordnet

werden. Die Anwendung niedermolekularer Heparine oder Vitamin-K-Antagonisten sollte empfohlen werden [23].

Für Lenalidomid äußert sich der Hersteller weniger dezidiert, empfiehlt aber grundsätzlich die Anwendung von Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe [23].

Die Autoren der Onkopedia-Leitlinien empfehlen grundsätzlich für Patienten mit multiplem Myelom unter Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid die Gabe von Heparin oder Acetylsalicylsäure [14]. Acetylsalicylsäure hatte in verschiedenen kleineren Studien eine thromboseprophylaktische Wirksamkeit gezeigt, die nur gering unter der von niedermolekularem Heparin lag [24].

Es sollten darüber hinaus Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse zu minimieren (Rauchen, Hypertonus, Hyperlipidämie). Auch der Einsatz der beim multiplen Myelom nicht selten angewendeten Erythropoese-stimulierenden Substanzen sollte hinterfragt werden.

Anwendung von Inhibitoren der Angiogenese und des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF)

Auch bei der Anwendung der in den letzten Jahren neu eingeführten Inhibitoren der Angiogenese und des EGF (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib) wird über eine erhöhte Inzidenz thrombotischer Komplikationen berichtet. Die Streubreite der Daten ist sehr groß und liegt für Bevacizumab zwischen 3 und 23% [25]. Eine allgemeine Thromboseprophylaxe wird derzeit nicht befürwortet [25].

Myeloproliferative Erkrankungen (MPE)

Eine Thrombozytose mit Werten, die die Norm zum Teil deutlich überschreiten, findet man bei etwa 40% der Tumorpatienten, vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren, ohne dass dieser Befund gleichbedeutend mit einem hohen VTE-Risiko ist. Die essenzielle Thrombozythämie im Rahmen einer myeloproliferativen Erkrankung, die meist mit Thrombozytenwerten von $> 600\,000/\mu\text{l}$ und einer Leukozytose einhergeht, bzw. die Polycythaemia vera, bei der zudem eine Erythrozytose vorliegt (erkennbar an einem erhöhten Hämatokrit), sind als bedrohliche Risikofaktoren für ein arterielles oder venöses thrombotisches Ereignis anzusehen. Nicht selten erleiden noch unbehandelte, relativ junge Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen zerebral vaskuläre Ereignisse oder auch Pfortaderthrombosen. Daher ist bei myeloproliferativen Erkrankungen eine Behandlung meist erforderlich, wobei Phlebotomien, Acetylsalicylsäure, Hydroxycarbamid (z. B. Syrea®) oder Anagrelid (Xagrid®) zum Einsatz kommen. Die Prophylaxe mit Heparinen spielt hierbei eine untergeordnete Rolle.

Rezidivierende Thrombosen

Für Patienten, die schon zuvor eine Thromboembolie durchgemacht haben, besteht ein deutlich erhöhtes VTE-Risiko [30], so dass bei einer Chemo- oder Strahlentherapie die Indikation zu einer Heparin-Prophylaxe ernsthaft geprüft werden sollte.

Venöse Portsysteme

Kontrovers wurde diskutiert, ob eine Thromboseprophylaxe bei venösen Portsystemen wie auch bei subkutan

platzierten Hickman-Kathetern notwendig ist [26]. Es wurde immer wieder dokumentiert, dass sich bei sonographischen Kontrollen an der Spitze des Portkatheters in bis zu 60 bis 70% der Fälle Fibrinanlagerungen nachweisen lassen, in der Regel sind die Systeme dennoch weiterhin durchgängig. Die Zahl der klinisch manifesten Portverschlüsse liegt nach Studienlage nur zwischen 3 und 4%, unabhängig davon, ob eine mehrere Monate dauernde Prophylaxe mit Enoxaparin bzw. Dalteparin durchgeführt wurde oder nicht [27, 28]. Wenn man bedenkt, dass die Portsysteme oft über viele Monate in Gebrauch sind, müssten die Patienten über lange Zeiträume prophylaktisch behandelt werden, um dann bei wenigen Patienten einen Verschluss zu verhindern. Daher sprechen sich derzeit die verschiedenen Leitlinien [13, 14, 15] gegen eine allgemeine Thromboseprophylaxe aus. Vielmehr sollte diese dann zur Anwendung kommen, wenn der Port bereits einmal verschlossen war und mit einem Fibrinolytikum wieder eröffnet werden konnte oder wegen des Verschlusses neu angelegt werden musste.

Akutbehandlung venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten

Die Therapie akuter venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten unterscheidet sich in bestimmten Situationen nicht von der bei Patienten ohne Tumorleiden, solange man davon ausgehen kann, dass tumorbedingt kein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Dies ist im Einzelfall zu hinterfragen. Keinesfalls stellt ein Tumorleiden per se eine Kontraindikation zur therapeutischen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten dar. Wenn stabile Verhältnisse vorliegen, beispielsweise ein Primärtumor oder Metastasen, von denen keine Blutungsgefahr ausgeht (z. B. ein ossär metastasierendes Mammakarzinom), kann nach initialer Therapie mit niedermolekularem Heparin überlappend mit einem oralen Antikoagulans (Phenprocoumon, Warfarin) weiterbehandelt werden. Eine weitere Option könnte das inzwischen u. a. für die Behandlung venöser Thromboembolien zugelassene Rivaroxaban sein. [29].

Nicht selten verbieten die manifeste oder zu erwartende Thrombozytopenie, bevorstehende diagnostische oder operative Interventionen, zyklisch zu verabreichende Chemotherapiekombinationen sowie Interaktionen mit der Begleitmedikation eine orale Antikoagulation, so dass Alternativen eingesetzt werden müssen. In dieser Situation sind die niedermolekularen Heparine von großer Bedeutung, da sie ein- bis zweimal täglich subkutan auch außerhalb der Klinik weiter verabreicht werden können und die Risiken einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin gering sind. In der 2003 veröffentlichten CLOT(Comparison of low molecular weight heparin versus oral anticoagulant therapy)-Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass Dalteparin Warfarin in der Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten signifikant überlegen war [30]. In dieser sechs Monate dauernden Studie wurden 336 Patienten mit Dalteparin in therapeutischer Dosis (200 I.E./kg/Tag) behandelt, 336 Patienten erhielten Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,5. Die Dosierung von Dalteparin wurde nach vier Wochen um 25% reduziert. In der Warfa-

rin-Gruppe erlitten 53 Patienten (17,4%) innerhalb der Studienzeit eine Rezidivthrombose, unter Dalteparin waren es 26 Patienten (8,8%). Die Zahl der Blutungskomplikationen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Ähnlich günstige Ergebnisse wurden auch mit Tinzaparin in der L.I.T.E (Long-term innovations in treatment)-Studie bei Tumorpatienten veröffentlicht [31]: 7 von 100 Patienten in der Tinzaparin-Gruppe und 16 von 100 Patienten in der Warfarin-Gruppe erlitten symptomatische venöse Thrombosen, was einer Risikoreduktion um 56% unter Tinzaparin entsprach. In mehreren kleinen Therapiestudien konnte gezeigt werden, dass niedermolekulare Heparine in der Post-Akut-Phase einer Thrombose in halbtherapeutischer oder auch in prophylaktischer Dosierung Warfarin in therapeutischer Dosierung oder höher dosiertem unfractioniertem Heparin ebenbürtig waren [32, 33]. Somit gibt es genügend Erfahrungen, aus denen abgeleitet werden kann, dass niedermolekulare Heparine, gegebenenfalls in einer gegenüber der „therapeutischen“ Dosis reduzierten Dosierung, zur Behandlung von thrombotischen Ereignissen bei Tumorpatienten geeignet sind.

Kommt es bei Bestehen eines hohen Blutungsrisikos (bei ulzerierend oder exophytisch wachsendem Tumor, z. B. im Gastrointestinaltrakt oder in der Harnblase, oder bei einem Gehirntumor/-metastasen) oder einer manifesten hämorrhagischen Diathese zur venösen Thromboembolie, muss die Behandlung an die jeweilige Situation angepasst erfolgen. Man wird in der Akutphase auf ein niedermolekulares Heparin in einer auf das Blutungsrisiko abgestimmten, niedrigen Dosierung zurückgreifen. Die Dosierung kann hierbei im Bereich zwischen den für die prophylaktische und therapeutische Gabe üblicherweise empfohlenen Dosierungen liegen (z. B. 50% der therapeutischen Dosis) und kann nachfolgend auf die für die prophylaktische Anwendung übliche Dosierung reduziert werden [31, 32]. Es gibt jedoch akute Situationen, beispielsweise blutende Gehirntumoren oder -metastasen, die eine Antikoagulation grundsätzlich verbieten. Hier kommt neben physikalischen Maßnahmen nur ein Vena-cava-Filter in Betracht.

Rezidivierende Thromboembolien

Krebspatienten haben im Gegensatz zu Nichtkrebspatienten auch bei einer adäquaten Antikoagulation ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv ihrer venösen Thromboembolie zu erleiden. In der oben erwähnten CLOT-Studie wurde eine überlegene Wirksamkeit des niedermolekularen Heparins Dalteparin gegenüber Warfarin bei der Verhinderung von Rezidiven aufgezeigt [30]. Auch mit Tinzaparin (L.I.T.E-Studie) konnte die Überlegenheit von Heparin gegenüber der oralen Antikoagulation demonstriert werden [31]. In beiden Studien konnte die Rezidivrate praktisch halbiert werden. Dem trug auch das American College of Chest Physicians in seinen Leitlinien Rechnung, in denen die Möglichkeiten der Behandlung venöser Thromboembolien bei Krebspatienten mit niedermolekularen Heparinen dargestellt werden [33]. In Deutschland ist Dalteparin (Fragmin®) zur Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten zugelas-

sen, wobei die empfohlene Behandlungsdauer sechs Monate beträgt.

Neue Antithrombotika

Nach umfangreichen klinischen Studien wurden die neuen Faktor-Xa- und Thrombin-Inhibitoren Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zunächst zur Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen. Der Thrombin-Inhibitor Dabigatran ist seit August 2011 auch für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren zugelassen. Der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban hat darüber hinaus seit Anfang 2012 auch die Zulassung für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen sowie für die Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien nach akuten tiefen Venenthrombosen bei Erwachsenen, und es wird nach erfolgreichem Studienabschluss [35] auch die Zulassung zur Behandlung der Lungenembolie angestrebt.

Es ist anzunehmen, dass zunächst retrospektiv die Behandlungsergebnisse der mit den neuen Substanzen behandelten Tumorpatienten aus den Zulassungsstudien ausgewertet werden und bei positivem Trend auch prospektive Studien bei Tumorpatienten initiiert werden. Man könnte spekulieren, dass die direkten Inhibitoren von Faktor Xa und Faktor IIa in der Lage sind, auch eine Anti-Tumorwirkung auszuüben, da Thrombin als ein Wachstumsfaktor von Tumoren gilt.

Bislang gibt es lediglich eine Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit dem Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban zur Prophylaxe bei Patienten im metastasierten Stadium unter Chemotherapie. Der erste, in Abstractform vorliegende Bericht nach 12 Wochen Behandlungsdauer erlaubt noch keine größeren Schlussfolgerungen [36]. Dennoch dürfte großes Interesse bestehen, das Potenzial der neuen Antithrombotika in der primären und sekundären Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten weiter zu untersuchen.

Interessenkonflikte

Der Autor hat Vortragshonorare von den Firmen LEO Pharma und Amgen erhalten.

Venous thromboembolism in patients with cancer

Clinical risk factors for venous thromboembolism (VTE) in cancer patients include primary tumor site, stage, hospitalization, and other comorbidities as well as chemo- and/or radiotherapy, and antiangiogenic therapy. There is neither a single laboratory test nor a panel of laboratory tests that actually may predict the occurrence of VTE during follow-up. A recently validated risk model, incorporating clinical and laboratory factors, may help in the future to differentiate patients at high and low risk for developing VTE. At the present time hospitalization of tumor patients should be considered as the most important risk factor for VTE. According to several medical guidelines all tumor patients admitted to the hospital should be considered as patients at risk for VTE and should therefore receive medical thrombosis prophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) or with the pentasaccharide fondaparinux as this is mandatory for surgical tumor patients. If there are additive risk factors for VTE, thrombosis prophylaxis is also indicated for outpatients. For therapy of acute VTE LMWH can be given to bridge the time until vitamin-K antagonists are effective. It may also be administered for

prolonged periods, since it is more effective than vitamin-K antagonists in preventing recurrent VTE.

Key words: Tumor patients, risk factors for venous thromboembolism, guidelines, thrombosis prophylaxis, low-molecular weight heparin

Literatur

- Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen J, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.
- Hiller E. Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten. *Prophylaxe und Therapie. Arzneimitteltherapie* 2006;24:35–42.
- Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14–31.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575–9.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;106:809–15.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemostat* 2006;4:549–35.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245–8.
- Johnson MJ, Spoule M, Paul J. The prevalence and associated variables of deep vein thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol* 1999;11:105–10.
- Gouin-Thibault I, Samama MM. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Thromb Haemostat* 1999;25:167–72.
- Khorana AA, Ahrend SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2870–5.
- Khorana AA, Conolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839–47.
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867–73.
- Encke A, Haas S, Sauerland S, et al. S3-Leitlinie. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *VASA* 2009;38(Suppl 76):1–131.
- Pabinger I, Alt-Epping B, Biasutti FD, et al. Onkopedia-Leitlinie in Kooperation mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. *Hämostaseologie* 2011;31:281–90.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7S–47S.
- Clagett GP, Andersen FA Jr., Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312–34.
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low-molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep-vein-thrombosis: 2500 versus 5000 anti-Xa units in 2,070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496–501.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al.; ENOXACAN II investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–80.
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thrombotic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384–90.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
- Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, et al. A prospective, randomized trial of hemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients with advanced pancreatic cancer: Results of the CONKO 004 trial. *J Clin Oncol* 2009, ASCO, Abstract LBA4506.
- Rus C, Bazzan M, Palumbo A, et al. Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma. Serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2004;2:2063–5.
- Fachinformationen Thalidomide Celgene, Stand 11/2011, und Revlimid®, Celgene, Stand 04/2012.
- Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1568–74.
- Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenic agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865–73.
- Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 2009;27:4858–64.
- Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: A double-blind study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4057–62.
- Karthaus M, Kretschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for the prevention of catheter related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17:289–96.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–72.
- Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thrombosis: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20:521–7.
- Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191–7.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S–400S.
- EINSTEIN-PE-Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.
- Levine MN, Deitchman D, Julian A, et al. A randomized phase II trial of a new anticoagulant, apixaban, in metastatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27:e20514.
- Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6:61–4.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632–4.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood* 2008;4902–7.
- Fachinformation Arixtra®, gsk, Stand Oktober 2011.
- Lee AYY. Thrombosis in cancer: An update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:144–9.
- Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4874–80.

VTE bei Tumorerkrankungen

Fragen zum Thema

1. Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorerkrankungen – welche Aussage ist falsch?

- A Das Risiko für eine VTE ist u. a. abhängig von Tumorlokalisation, -stadium, Hospitalisation und Komorbiditäten
- B VTE verschlechtern die Prognose onkologischer Patienten
- C In den vorliegenden Studien betrug die VTE-Inzidenz bei Krebspatienten konsistent 2 bis 3%
- D Die VTE ist die zweithäufigste Todesursache hospitalisierter Krebspatienten

2. Parameter zur Abschätzung des VTE-Risikos – welche Aussage ist richtig?

- A Von der Norm abweichende Werte von Markern des Fibrinolysesystems sind von hohem prädiktivem Wert
- B Es gibt keinen biochemischen Test, der bei allen Tumorentitäten mit gleicher Aussagekraft eingesetzt werden kann
- C Als verlässlicher Parameter zur Risikoeinschätzung hat sich der CRP-Wert beim Mammakarzinom erwiesen
- D Bei Kolonkarzinom-Patienten besteht bei erhöhten D-Dimer-Konzentrationen ein erhöhtes VTE-Risiko

3. Welcher klinische Parameter weist auf ein erhöhtes VTE-Risiko hin?

- A Hospitalisation des Patienten
- B Untergewicht
- C Myokardinfarkt in der Anamnese
- D Männliches Geschlecht

4. Welche Aussage zum Einsatz antithrombotischer Substanzen für Prophylaxe bzw. Therapie ist falsch?

- A Die niedermolekularen Heparine (NMH) sind alle gleichermaßen zur Prophylaxe bei Hochrisikopatienten geeignet
- B Fondaparinux kann bei Krebspatienten eingesetzt werden, spezielle Daten liegen dazu aber bisher nicht vor
- C Bei Vitamin-K-Antagonisten sind Interaktionen zu beachten
- D Von den oralen Faktor-Xa-Inhibitoren ist derzeit nur Rivaroxaban zur Therapie tiefer Venenthrombosen zugelassen

5. Thrombophilie-Primärprophylaxe bei operativen Eingriffen bei Krebspatienten – was stimmt nicht?

- A Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit NMH oder Fondaparinux ist zwingend erforderlich
- B NMH sollten in einer Hochrisikodosierung gegeben werden
- C Eine prolongierte Thromboseprophylaxe über 3 bis 4 Wochen kann das VTE-Risiko weiter senken
- D Die prolongierte Thromboseprophylaxe darf derzeit ausschließlich mit Fondaparinux durchgeführt werden

6. Welche Aussage zur Primärprophylaxe bei hospitalisierten, nicht chirurgischen Tumorpatienten ist falsch?

- A Stationäre Tumorpatienten sollten grundsätzlich eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten
- B Für die Prophylaxe werden neben NMH v. a. die oralen Thrombin-Inhibitoren empfohlen

- C Die Prophylaxe sollte zumindest während des gesamten Krankenhausaufenthalts durchgeführt werden
- D Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe sollten Thromboseprophylaxestrümpfe verwendet werden

7. Bei welchem Risikofaktor wird bei Tumorpatienten eine Thromboseprophylaxe grundsätzlich empfohlen?

- A Chemotherapie
- B Thalidomid-Therapie (während der ersten 5 Monate)
- C Strahlentherapie
- D Venöses Portsystem

8. Akutbehandlung venöser Thromboembolien – welche Aussage ist richtig?

- A Vitamin-K-Antagonisten sollten bei Tumorpatienten nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden
- B Eine zu erwartende Thrombozytopenie ist keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation
- C Die Datenlage für den Einsatz von NMH in der Thrombosebehandlung bei Tumorpatienten ist gut
- D Bei hohem Blutungsrisiko dürfen ausschließlich physikalische Maßnahmen angewendet werden

9. Welche Aussage zur VTE-Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten ist falsch?

- A Auch bei adäquater Antikoagulation haben Krebspatienten ein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko
- B In der CLOT-Studie war Dalteparin Warfarin in der Sekundärprophylaxe überlegen
- C Dalteparin hat in Deutschland eine Zulassung zur Rezidivprophylaxe von VTE bei onkologischen Patienten
- D Tinzaparin hat sich in der L.I.T.E.-Studie gegenüber der oralen Antikoagulation als unterlegen erwiesen

10. Neue Antithrombotika – was ist zutreffend?

- A Dabigatran ist für die VTE-Akuttherapie bei onkologischen Patienten zugelassen
- B Rivaroxaban wird bei onkologischen Patienten derzeit in mehreren prospektiven Studien untersucht
- C Es gibt bereits Phase-III-Daten zur VTE-Prophylaxe mit Apixaban bei Patienten unter Chemotherapie mit Metastasen
- D Möglicherweise haben die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren eine Anti-Tumorwirkung

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 4/2012:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

VTE bei Tumorerkrankungen

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

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. Juni 2012 bis
15. Juli 2012)



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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juli 2012** (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				

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion

Ingo Stock, Bonn

Integrase-Inhibitoren bilden eine Gruppe neuartiger antiretroviraler Wirkstoffe, die durch die Hemmung der Integrase der humanen Immundefizienzviren (HIV) die „Integration“ der viralen Desoxyribonucleinsäure (DNS) in die DNS des Wirts unterbinden. Raltegravir ist der bislang einzige zugelassene Integrasehemmer und wird in einer Kombinationstherapie mit nucleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren erfolgreich für die Therapie von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral vortherapierten und antiretroviral-naiven Patienten eingesetzt. Weitere Erfolg versprechende Integrase-Inhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung. Zu ihnen gehören Elvitegravir und Dolutegravir, die einmal täglich in Anwesenheit eines „Boosters“ (Elvitegravir) oder „ungeboostert“ (Dolutegravir) eingesetzt werden müssen. Im Gegensatz zu Raltegravir und Elvitegravir zeigt Dolutegravir eine hohe genetische Barriere zur Resistenzausbildung und kann auch zur Therapie von HIV-1-Infektionen mit Raltegravir- und Elvitegravir-resistenten Virusvarianten eingesetzt werden. Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir haben sich bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen bislang als effektiv, sicher und relativ gut verträglich erwiesen. Aussagekräftige Prognosen über die Langzeittoxizität dieser Substanzen können derzeit noch nicht getroffen werden.

Arzneimitteltherapie 2012;30:187–96.

Mehr als 30 Jahre nach dem Beginn der weltweiten Ausbreitung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) noch immer 34 Millionen Menschen weltweit von dieser Infektion betroffen [58]; nach wie vor infizieren sich jährlich 3 Millionen Menschen neu mit HIV-1. Im Gegensatz zu den 1980er- und frühen 1990er-Jahren sind heutzutage allerdings eine Reihe antiretroviraler Arzneistoffe verfügbar, mithilfe derer die meisten HIV-Infizierten ein weitgehend normales Leben führen können. Dies gilt zumindest für die industrialisierten Länder, in denen mittlerweile viele HIV-Infizierte bei einem Therapiebeginn in den ersten Jahren der Infektion eine Lebenserwartung haben, die durchschnittlich „nur“ noch ein Drittel niedriger ist als die in der Allgemeinbevölkerung [1] und damit derjenigen vieler anderer chronischer Erkrankungen entspricht [2]. In zahlreichen weniger entwickelten Ländern sind die für eine wirksame Behandlung (hochaktive antiretrovirale Therapie, HAART) erforderlichen Medikamente jedoch nach wie vor nicht verfügbar. Im fortgeschrittenen Stadium der Infektion oder bei schweren gleichzeitig bestehenden Erkrankungen wie der Tuberkulose kann auch in den Industrienationen vielen HIV-Patienten noch immer nicht oder nur kurzzeitig geholfen werden. Zudem kommt es auch unter der Behandlung mit neueren antiretroviralen Antiinfektiva immer wieder zu einer Selektion resistenter Virusvarianten. Dies zieht Änderungen im therapeutischen Regime nach sich, die zu Behandlungsproblemen führen können. Medikamentenassoziierte Nebenwirkungen be-

dingen ebenfalls nicht selten Therapieabbrüche bzw. einen Wechsel der Medikation, was den Therapieerfolg gefährden kann. Die Entwicklung neuer Substanzen mit einer guten antiretroviralen Wirksamkeit bei gleichzeitig hoher Sicherheit und Verträglichkeit ist daher dringend geboten. Antiretrovirale Antiinfektiva greifen innerhalb des HIV-Vermehrungszyklus selektiv in verschiedene viruskodierte Prozesse ein (Abb. 1). Die meisten der heute zugelassenen Wirkstoffe inhibieren entweder die reverse Transcriptase oder die Protease und unterbinden dadurch die Umschreibung der viralen Ribonucleinsäure (RNS) in die Desoxyribonucleinsäure (DNS) (*Reverse-Transcriptase-Inhibitoren*) oder posttranslationale Modifikationen des HIV-Vorläuferproteins (*Protease-Inhibitoren*). Ende der 1990er-Jahre wurden die Reverse-Transcriptase- und Protease-Hemmstoffe durch die sogenannten *Eintrittsinhibitoren* ergänzt. Diese inhibieren verschiedene Schritte während der Virusadsorption oder -penetration in die Zielzelle und werden dementsprechend als *Korezeptor-Inhibitoren* oder *Fusionshemmer* bezeichnet [52].

Die jüngste antiretrovirale Arzneistoffgruppe mit eigenem Wirkungsmechanismus sind die *Integrase-Inhibitoren*. Diese Wirkstoffe unterbinden die „Integration“ der viralen DNS in das Genom der Wirtszelle, einen für die Replikation der HI-Viren essenziellen Schritt. Der erste kommerziell verfügbare Integrase-Inhibitor war das 2008 von der US Food and

Dr. rer. nat. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn. E-Mail: Ingo_Stock@web.de

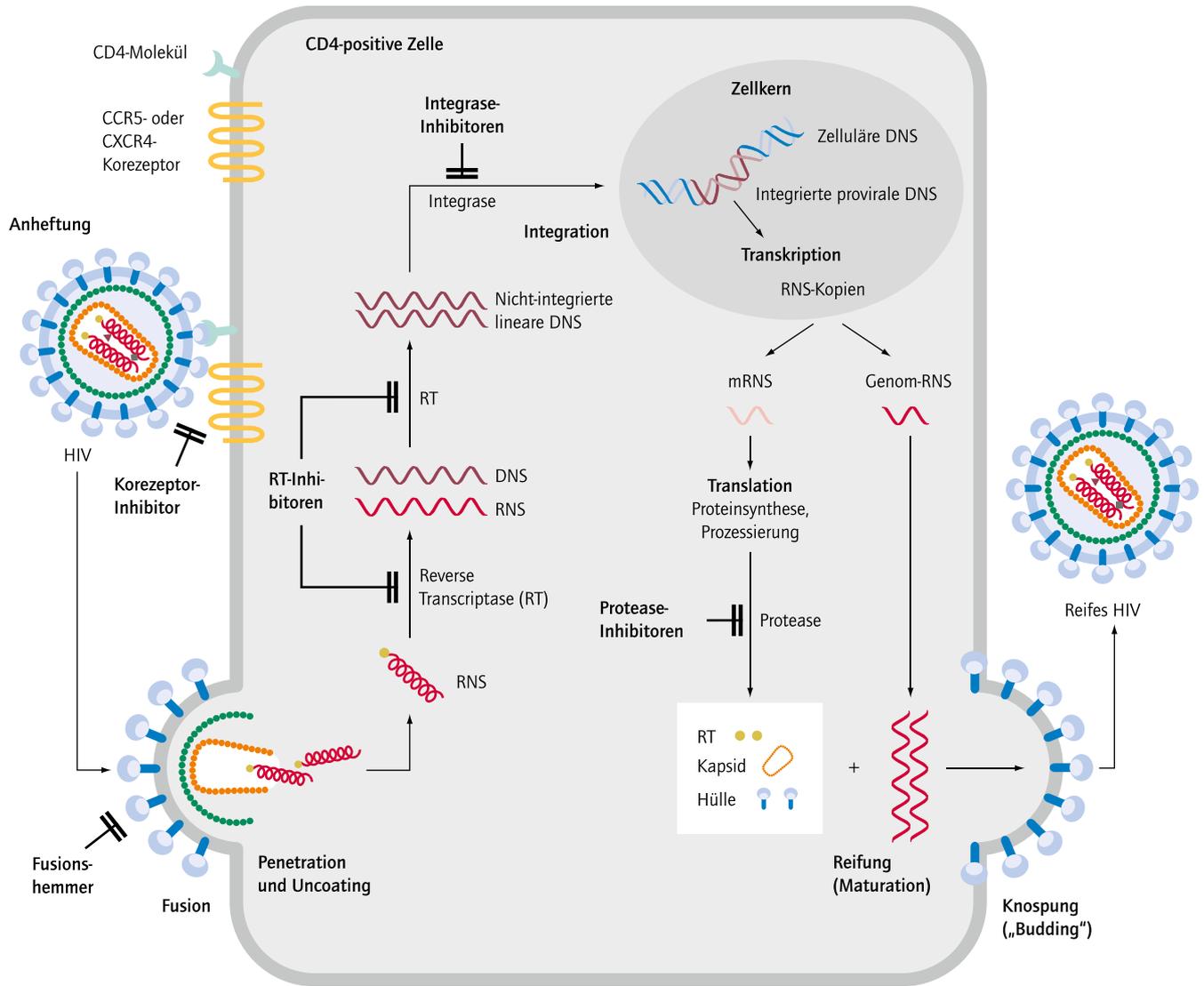


Abb. 1. HIV-1-Verbreitungszyklus und Angriffspunkte antiretroviraler Antiinfektiva [51]

Drug Administration (FDA) und kurze Zeit später auch in Europa für die Behandlung antiretroviral vortherspielter Patienten mit einer HIV-1-Infektion zugelassene *Raltegravir* (Isentress®, Abb. 2). Dieses Hydroxypyrimidinon-Derivat avancierte binnen kurzer Zeit zu einem der wichtigsten Wirkstoffe im Rahmen der sogenannten Salvage-Therapie, wurde also ein wertvoller Arzneistoff für die Behandlung von HIV-Patienten, die nach jahrzehntelanger antiretroviraler Therapie und mehreren Medikationswechseln nicht mehr erfolgreich behandelt werden konnten (meist infolge von Infektionen mit multiresistenten Virusvarianten) und daher als „austherapiert“ galten. Im Juli 2009 wurde Raltegravir von der FDA auch für die Behandlung nicht antiretroviral vortherspielter („antiretroviral-naiver“) Patienten mit einer HIV-1-Infektion zugelassen. Seitdem kommt der Substanz auch für die antiretrovirale Initialtherapie eine immer größer werdende Bedeutung zu. Neben Raltegravir gibt es einige weitere klinisch bedeutende Integrase-Inhibitoren, die zum Teil auch bei Raltegravir-Resistenz wirksam sind. Zu den am meisten Erfolg versprechenden Integrase-Inhibitoren gehören das kurz vor der Zulassung stehende *Elvitegravir* (vormals GS-9137 bzw.

JTK-303) und *Dolutegravir* (vormals S/GSK1349572), das sich in Phase III der klinischen Entwicklung befindet (Abb. 2).

Wirkungsmechanismus

Die bislang bekannten Integrase-Inhibitoren sind in Zellkulturen bereits in sehr niedriger (meist nanomolekularer) Konzentration aktiv [33, 48] und wirken auf dieselbe Weise. Die „Integration“ der viralen DNS in das menschliche Genom ist ein mehrstufiger Prozess, der an verschiedenen Orten abläuft und durch das virale Enzym Integrase katalysiert wird. Nach Transkription der viralen RNS in DNS bindet die Integrase im Zytoplasma der Wirtszelle an die Virus-DNS und bildet auf diese Weise zusammen mit anderen Virusproteinen den sogenannten Präintegrationskomplex. Nach Bildung des Komplexes „schneidet“ die Integrase an beiden Enden der Virus-DNS ein Dinucleotid heraus, wodurch neue 3'-Hydroxylgruppen im Präintegrationskomplex entstehen (3'-Prozessierung). Die Anbindung der Integrase an beide 3'-Enden bleibt hierbei bestehen, so dass der Präintegrationskomplex eine zirkuläre Form annimmt [3]. Nachfolgend bindet die Integrase ein als *Lens epithelial-*

derived growth factor bezeichnetes zelluläres Wirtsprotein, das den derart veränderten Präintegrationskomplex in den Zellkern transportiert. Dort bindet die Integrase an die DNS der menschlichen Zelle und katalysiert durch einen nucleophilen Angriff der viralen 3'-Hydroxylenden auf die Phosphodiesterbindungen der genomischen DNS eine irreversible, kovalente „Integration“ der viralen DNS in die Wirts-DNS („Strangtransfer“) [3]. Dieser letzte Schritt wird von allen bislang beschriebenen Integrase-Inhibitoren unterbunden, weswegen diese Substanzen auch als „Strangtransfer“-Inhibitoren bezeichnet werden [41, 57]. Integrase-Inhibitoren wirken durch ein metallbindendes Motiv in ihrem Molekül, mithilfe dessen sie Mg^{2+} - oder Mn^{2+} -Ionen im katalytischen Zentrum der Integrase binden; diese Metallionen sind für die Funktion des Enzyms essenziell. Integrase-Hemmstoffe besitzen zudem eine hydrophobe Region, die an eine Struktur bindet, den die Integrase und die 3'-HIV-DNS-Enden mit dem terminalen Dinucleotid bilden [20]. Infolge der Bindung wird die virale DNS im aktiven Zentrum der Integrase verdrängt. Unterbleibt die Integration der HIV-DNS in das Wirtsgenom, können keine neuen infektiösen Viruspartikel gebildet werden, da die Einbindung der Virus-DNS in die Nucleinsäure des Wirts eine Voraussetzung für die Expression der viralen Gene ist. Die Ausbreitung der Infektion wird verhindert.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Zu den wichtigen Merkmalen der Integrase-Inhibitoren gehört ihr „breites“ Wirkungsspektrum, das im Gegensatz zu vielen anderen antiretroviralen Antiinfektiva nicht nur HI-Viren vom Typ 1, sondern zumindest in vitro auch HI-Viren vom Typ 2 (HIV-2) umfasst.

Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir zeigen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften. Gleichwohl induzieren alle drei Substanzen eine schnellere und stärkere initiale Reduktion der Plasmaviruslast als alle anderen bislang bekannten antiretroviralen Wirkstoffe [35, 54]. In vielen Fällen führt die Reduktion zu einer „vollständigen“ Suppression der Viruslast. Hierunter versteht man eine Reduktion der Virus-RNS-Konzentration bis unter die Nachweisgrenze (weniger als 50 HIV-1-RNS-Kopien pro ml).

Raltegravir

Raltegravir zeigt eine gute In-vitro- und In-vivo-Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2 und ist dabei in der Regel auch gegen Virusvarianten, die gegenüber antiretroviralen Antiinfektiva anderer Wirkstoffgruppen resistent sind, aktiv [36, 47]. Primärresistenzen gegen Raltegravir, also bereits vor dem Beginn der Therapie gegen den Wirkstoff auftretende Resistenzen, sind bislang selten.

Raltegravir zeigt eine hohe Bioverfügbarkeit und muss zweimal täglich in einer Dosierung von 400 mg eingenommen werden (unabhängig von der Nahrungsaufnahme) [29]. Eine einmal tägliche Gabe von 800 mg war in mehreren Studien der zweimal täglichen unterlegen [14, 24, 55]. Eine „Boosterung“ ist nicht erforderlich. Raltegravir wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird durchschnittlich bereits nach drei Stunden

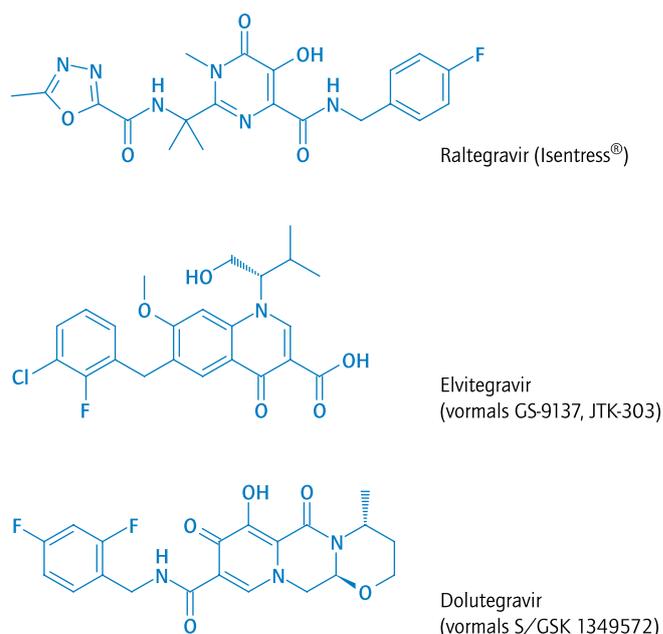


Abb. 2. Strukturformeln wichtiger Integrase-Inhibitoren

– bei allerdings individuell großer Spannweite – erreicht. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa neun Stunden, der Steady-State-Zustand wird in der Regel nach 2-tägiger Anwendung erreicht. Raltegravir wird hauptsächlich in der Leber über die Glucuronosyltransferase UGT1A1 zum Glucuronid metabolisiert [15, 40, 41].

Elvitegravir

Elvitegravir ist gegen HI-Viren vom Typ 1 und dabei meist auch gegen jene Viren, die gegen antiretrovirale Antiinfektiva anderer Wirkstoffgruppen resistent sind, aktiv [48]. In vitro wurde auch eine Aktivität der Substanz gegen HIV-2 dokumentiert [36, 48]. Primärresistenzen gegen Elvitegravir kommen bislang nur selten vor.

Elvitegravir wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Absorption um das Dreifache gesteigert [25]. Im Gegensatz zu Raltegravir muss Elvitegravir, da es eine Halbwertszeit von nur drei Stunden hat, zusammen mit Ritonavir oder einer anderen zur „Boosterung“ geeigneten Substanz eingesetzt werden. Ritonavir ist ein Inhibitor des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4/5, mithilfe dessen Elvitegravir hauptsächlich metabolisiert wird [43]; ein weiterer wichtiger Abbauweg erfolgt über das Enzym UGT1A1 zum Glucuronid. Durch eine Ritonavir-„Boosterung“, entsprechend einer oralen Ritonavir-Gabe von 100 mg, werden der Elvitegravir-Spiegel um das 20-Fache gesteigert und die Eliminationshalbwertszeit auf neun Stunden verlängert [9]. Der aus dieser „Boosterung“ resultierende hohe und lang anhaltende Plasmaspiegel ermöglicht die einmal tägliche Anwendung der Substanz [40]. Höhere Ritonavir-Konzentrationen bewirken keinen weiteren Anstieg des Elvitegravir-Plasmaspiegels [31].

Gegenwärtig wird ein neuartiger „Booster“ namens Cobicistat in klinischen Studien getestet, der wahrscheinlich bald zusammen mit Elvitegravir, Tenofovir und Emtricitabin als fixe Kombination („Quad“) eingesetzt werden kann [5, 25]. Auch mit diesem „Booster“ ist eine einmal tägliche An-

wendung von Elvitegravir möglich; hierbei verhält sich die orale Gabe von 150 mg Cobicistat einer Dosis von 100 mg Ritonavir äquivalent [12].

Dolutegravir

Dolutegravir zeigt eine gute In-vitro- und In-vivo-Aktivität gegen HIV-1 und ist dabei in der Regel auch gegen Virusvarianten aktiv, die gegenüber Raltegravir und Elvitegravir sowie gegenüber antiretroviralen Antiinfektiva anderer Wirkstoffgruppen resistent sind [21]. In vitro wurde zudem eine gute Wirksamkeit gegen HI-Viren vom Typ 2 nachgewiesen [21]. Primärresistenzen gegen Dolutegravir wurden bislang in der Klinik nicht beobachtet [42]. In-vitro-Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen zeigten, dass es zusammen mit Efavirenz, Nevirapin, Stavudin, Abacavir, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtid und Maraviroc eine synergistische oder additive Wirkung entfaltet [42].

Dolutegravir besitzt im Gegensatz zu Elvitegravir eine lange Halbwertszeit (13 bis 15 Stunden), die eine „ungeboosterte“ Anwendung ermöglicht [21, 33]. Die Metabolisierung von Dolutegravir findet hauptsächlich in der Leber statt, wo die Substanz über das Enzym UGT1A1 glucuronidiert wird [33]. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Cytochrom-P450-Enzyme von Dolutegravir weder induziert noch inhibiert werden [33]. In einer randomisierten Dosisfindungsstudie erwies sich eine einmal tägliche Anwendung von 50 mg als sicher und gut verträglich [54]. Dolutegravir kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden [49].

Interaktionen mit anderen Arzneistoffen

Verglichen mit anderen antiretroviralen Antiinfektiva weisen Integrase-Inhibitoren nur wenige Interaktionen mit andersartigen Arzneistoffen auf. Interaktionen von *Raltegravir* mit anderen Wirkstoffen auf der Stufe der Glucuronidierung sind zwar möglich, aber in der Regel therapeutisch nicht bedeutsam. Eine wichtige Ausnahme besteht bei Anwendung von Rifampicin, das häufig zur Behandlung der Tuberkulose und Tuberkulose-ähnlicher Erkrankungen eingesetzt wird. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Raltegravir kommt es zum Absinken des Raltegravir-Spiegels im Serum, da Rifampicin einen starken UGT1A1-Induktor darstellt [56]. Ist eine gleichzeitige Anwendung beider Arzneistoffe notwendig, sollte daher eine Verdopplung der Raltegravir-Dosis erwogen werden. Schwache Induktoren des UGT1A1-Enzyms wie Efavirenz, aber auch das ebenfalls gegen die Tuberkulose eingesetzte Rifabutin sowie Johanniskraut-Präparate können hingegen zusammen mit Raltegravir in unveränderter Dosis eingesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Raltegravir mit Atazanavir, einem starken UGT1A1-Inhibitor, wird zwar ein Anstieg der Raltegravir-Plasmakonzentration beobachtet, nicht jedoch eine Häufung unerwünschter Wirkungen. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität, die oft als Folge eines genetischen Polymorphismus auftritt, ist ebenfalls nicht notwendig [7].

Raltegravir ist kein Substrat, Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder des P-Glycoproteins.

Die bei Anwendung von *Elvitegravir* oder *Dolutegravir* auftretenden Interaktionen mit anderen Arzneistoffen sind bislang wenig untersucht, entsprechen aber wahrscheinlich im Wesentlichen denen unter einer Therapie mit Raltegravir. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir-„geboostertem“ Elvitegravir und Rifabutin kommt es möglicherweise häufiger zu Neutropenien [25]. Für Dolutegravir wurde in vitro gezeigt, dass es die Wirksamkeit von Ribavirin, das regelhaft für die Therapie der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion eingesetzt wird, nicht beeinflusst [21]. Dolutegravir ist daher möglicherweise auch bei HIV-1-Infizierten mit entsprechenden Koinfektionen einsetzbar.

Resistenzen

Wie bei allen anderen antiretroviralen Wirkstoffen kann es auch bei Anwendung von Integrase-Inhibitoren zur Selektion resistenter Virusvarianten kommen. Es sind mittlerweile eine ganze Reihe von Mutationen in der Integrase-Region des viralen Genoms bekannt, die eine deutliche Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Integrase-Inhibitoren nach sich ziehen können.

Eine *Raltegravir* oder *Elvitegravir* enthaltende antiretrovirale Therapie ist mit einer niedrigen genetischen Barriere zur Resistenzbildung assoziiert. Das bedeutet, dass nur wenige Mutationen im HIV-Genom ausreichen, um einen Verlust der klinischen Aktivität dieser Wirkstoffe herbeizuführen [3]. Zahlreiche In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen belegen, dass bestimmte Punktmutationen bereits eine hochgradige Raltegravir-Resistenz nach sich ziehen können (Beispiele bei [42]). Mittlerweile sind drei besonders häufig unter einer Raltegravir-Therapie auftretende Punktmutationen bekannt (N155H, Y143R, Q148HKR) [6, 28]. Interessanterweise kommt es bei Anwendung von Raltegravir und Elvitegravir häufig zu Kreuzresistenzen. So wurden die Raltegravir-Signalmutation N155H und einige andere häufige bei Anwendung von Raltegravir auftretende Mutationen auch unter einer Elvitegravir-Gabe selektiert. Solche Resistenzen sind nicht nur in Zellkultur [16], sondern auch bei Patienten nachzuweisen [3, 53]. Bei Versagen einer Raltegravir enthaltenden Therapie infolge einer Selektion Raltegravir-resistenter Virusvarianten ist daher ein Therapiewechsel auf eine Elvitegravir enthaltende Therapie nicht Erfolg versprechend.

In den letzten Jahren durchgeführte In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die genetische Barriere zur Resistenzbildung unter einer *Dolutegravir* enthaltenden Therapie deutlich höher ist als unter einer Raltegravir- oder Elvitegravir-Therapie [21]. Man kann also davon ausgehen, dass Resistenzen bei Anwendung einer adäquat durchgeführten Kombinationstherapie mit Dolutegravir vergleichsweise selten auftreten werden [33]. Dolutegravir wirkt dabei interessanterweise meist auch bei HIV-1-Infektionen mit Raltegravir- oder Elvitegravir-resistenten Virusvarianten. Wesentlicher Grund dafür ist, dass Dolutegravir deutlich langsamer aus dem Integrase-DNS-Komplex dissoziiert als Raltegravir oder Elvitegravir [20].

Da es wie mit allen anderen antiretroviralen Antiinfektiva auch unter einer Mono- oder Dualtherapie mit Integrase-In-

hibitoren mehr oder weniger rasch zum Auftreten resistenter Stämme kommen kann, ist ein solcher Arzneistoff, um einer Resistenzentwicklung wirksam begegnen zu können, immer in Kombination mit zwei anderen Antiinfektiva einzusetzen.

Klinische Wirksamkeit

Raltegravir

Sekundärtherapie

Die klinische Wirksamkeit von Raltegravir wurde zunächst vor allem bei Patienten mit HIV-1-Infektionen untersucht, bei denen eine vorausgehende antiretrovirale Therapie aufgrund von Resistenzen nicht mehr angeschlossen oder wegen schwerer unerwünschter Wirkungen nicht mehr fortgesetzt werden konnte. Mittlerweile wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Raltegravir bei der Behandlung antiretroviral vortheraPIerter HIV-1-Infizierter in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (Beispiele: [6, 17, 59]). In den meisten dieser Studien wurde bei 40 bis 80% der Patienten eine rasche initiale und vollständige Suppression der Plasmavirämie festgestellt; in der Regel konnte auch eine längerfristige vollständige Unterdrückung der Viruslast oder zumindest eine anhaltend niedrige Plasmavirämie erzielt werden. Zu den wichtigsten Voraussetzungen, um bei möglichst vielen Patienten eine dauerhafte Virussuppression zu erreichen, gehört die Einbindung der Raltegravir-Gabe in ein optimiertes antiretrovirales Therapiekonzept (*optimized antiretroviral background regimen*, OBR). Unter einer OBR-Therapie versteht man die gleichzeitige Anwendung hochaktiver antiretroviraler Antiinfektiva, die zusammen eine (möglichst) synergistische Wirkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit entfalten. Bei Anwendung einer solchen Arzneistoffkombination sollte das Risiko für eine Resistenzentwicklung im Verlauf der Therapie möglichst gering sein. Eine derartige Wirksamkeit zeigen Integrase-Inhibitoren nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem in Kombination mit nucleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) wie Tenofovir und Emtricitabin.

In die BENCHMRK-Studien, die bislang größten Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Raltegravir bei antiretroviral vortheraPIerten Patienten, wurden Patienten aufgenommen, die von HIV-1-Infektionen mit multiresistenten Viren (Resistenz gegen antiretrovirale Antiinfektiva aus drei Wirkstoffgruppen) betroffen sind (BENCHMRK: Blocking integrase in treatment experienced patients with a novel compound against HIV, Merck) [6]. Nach einer 96-wöchigen Raltegravir enthaltenden OBR-Therapie lag bei 57% der so behandelten Patienten die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze, in der Placebo-Gruppe (Patienten mit OBR-Therapie ohne Raltegravir) bei 26% [50]. Wie zu erwarten, ergab eine Subgruppenanalyse, dass vor allem dann Patienten mit einer „vollständigen“ Virussuppression häufig waren, wenn Raltegravir zusammen mit zwei Agenzien gegeben wurde, die gegen das Virus noch vollständig aktiv waren; meist waren dies Darunavir und Enfuvirtid. In solchen Fällen war bei 79% aller Patienten eine „vollständige“ virale Suppression zu erreichen (Placebo:

63%). Doch auch bei Patienten, bei denen keine therapeutischen Alternativen bestanden, wurde in 41 bis 48% aller Fälle eine fortdauernde virale Suppression erzielt (Placebo: 5%). Eine weitere Subgruppenanalyse zeigte, dass Raltegravir auch bei vielen Patienten mit schlechten „klassischen“ prognostischen Parametern, also beispielsweise bei jenen mit einer hohen initialen Viruslast oder niedrigen CD4⁺-Zellzahlen, wirksam war. Darüber hinaus wurde auch eine Verbesserung der immunologischen Situation unter einer Raltegravir enthaltenden Therapie beobachtet; messbar war dies durch einen durchschnittlichen Anstieg der CD4⁺-Zellzahl um 123/mm³ (Placebo: 49/mm³) [50]. Die BENCHMRK-Studien belegten erstmals, dass es möglich ist, eine lang anhaltende virale Suppression bei HIV-1-Patienten zu erreichen, die von Infektionen mit multiresistenten Virusvarianten betroffen sind. Dies setzt allerdings voraus, dass ein Therapieregime mit Wirkstoffen aus unterschiedlichen Substanzklassen gewählt wird, die der Patient zuvor noch nicht erhalten hat.

Die gute Wirksamkeit von Raltegravir bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen mit multiresistenten Virusvarianten konnte inzwischen auch in einigen weiteren größeren Untersuchungen bestätigt werden. So wurde in einer Studie mit HIV-1-Patienten, die zuvor seit durchschnittlich neun Jahren antiretroviral therapiert worden waren, mit einer Raltegravir enthaltenden OBR-Therapie eine höhere Virussuppressionsrate festgestellt als bei Anwendung einer OBR-Therapie unter Placebo-Gabe [17]. Hohe Raten einer „vollständigen“ virologischen Suppression wurden auch bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Raltegravir, Etravirin und Darunavir/Ritonavir nachgewiesen [59].

Primärtherapie

Obwohl es einige wirksame Therapieregime zur Behandlung antiretroviral-naiver HIV-1-Patienten gibt, ist die Anzahl der allgemein zu empfehlenden therapeutischen Optionen aufgrund der bestehenden Langzeittoxizitäten begrenzt [40]. Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Raltegravir in den Untersuchungen bei antiretroviral vortheraPIerten Patienten wuchs rasch das Interesse, die Anwendbarkeit der Substanz für die Initialtherapie von HIV-1-Patienten zu untersuchen. In den letzten zehn Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Raltegravir bei der Behandlung antiretroviral-naiver HIV-1-Patienten in zahlreichen Studien belegt (Beispiele: [27, 29, 44]). Allerdings wurden bislang nur Daten aus einem maximal 3-jährigen Beobachtungszeitraum publiziert.

Zu den ersten Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Raltegravir bei antiretroviral-naiven HIV-1-Patienten gehört eine Dosisfindungsstudie, in der gezeigt wurde, dass die Anzahl der Patienten mit einer „vollständigen“ Virussuppression nach einer 24-wöchigen Raltegravir enthaltenden OBR-Therapie mit Tenofovir und Emtricitabin ähnlich hoch ist wie bei einer entsprechenden Efavirenz enthaltenden OBR-Behandlung [29]. Wie zu erwarten war die initiale Virussuppression unter einer Raltegravir-Therapie in den ersten zwei Monaten der Behandlung stärker ausgeprägt als bei einer Behandlung mit Efavirenz.

In der STARTMRK-Studie, der bislang größten Untersuchung zur Anwendbarkeit von Raltegravir bei antiretro-

viral-naiven HIV-1-Patienten, erhielten mehr als 500 Patienten von fünf Kontinenten entweder Raltegravir oder Efavirenz in Kombination mit Tenofovir und Emtricitabin [27]. Nach einer 156-wöchigen Behandlungszeit wurde bei 75% (nach 48 Wochen bei 86%) der mit Raltegravir Therapierten die Nachweisgrenze für die Detektion der viralen RNS unterschritten, bei den Empfängern einer Efavirenz enthaltenden Therapie gelang eine „vollständige“ Unterdrückung der Viruslast bei 68% (nach 48 Wochen bei 82%) der Betroffenen [46]. Wenngleich die Anzahl derjenigen, bei denen eine vollständige Virussuppression gelang, in beiden Therapiearmen über die Zeit abnahm, so konnten doch bei den meisten Patienten eine dauerhafte Virussuppression und eine partielle Immunrestitution erreicht werden. Die Studie war auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit ausgelegt; anhand der Ergebnisse wurde die Therapie mit Raltegravir gegenüber einer entsprechenden Behandlung mit Efavirenz als zumindest nicht unterlegen bewertet.

In zwei kürzlich durchgeführten Studien wurde die Wirksamkeit von Raltegravir in Kombination mit Protease-Inhibitoren und damit eine therapeutische Option untersucht, die auf die bereits erfolgreich getesteten NRT-Inhibitoren als Kombinationspartner von Raltegravir verzichtet:

- In der PROGRESS-Studie (Protease/integrase simplification study) wurde gezeigt, dass unter einer 48-wöchigen Raltegravir enthaltenden Kombinationstherapie mit Ritonavir-„geboostertem“ Lopinavir ein ähnliches virologisches Ansprechen zu erreichen ist wie unter einer Kombination von Lopinavir/Ritonavir mit Tenofovir und Emtricitabin [44].
- In einer weiteren Studie namens SPARTAN (Safety and potency of atazanavir and raltegravir treatment in absence of nucleosides and RTV) wurde die Wirksamkeit von Raltegravir in Kombination mit „ungeboostertem“ Atazanavir gegenüber einer Standardtherapie mit Ritonavir-„geboostertem“ Atazanavir, Tenofovir und Emtricitabin untersucht [22]. Diese Studie wurde jedoch aufgrund des vermehrten Auftretens von Hyperbilirubinämien und eines häufigeren Therapieversagens im Raltegravir-Atazanavir-Arm im Vergleich zur Kontrollgruppe abgebrochen [40].

Obwohl die beiden Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind, liefern sie doch einen deutlichen Hinweis darauf, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Raltegravir enthaltenden HIV-Therapie in Abwesenheit von NRT-Inhibitoren beurteilen zu können. Dies gilt allerdings nicht nur für die Behandlung antiretroviral-naiver, sondern auch für die Therapie von HIV-Patienten, die bereits seit längerem antiretroviral behandelt werden.

Elvitegravir

Sekundärtherapie

Die klinische Wirksamkeit von Elvitegravir wurde im Rahmen verschiedener OBR-Therapien bei antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral-naiven Patienten mit einer HIV-1-Infektion nachgewiesen. Zu den ersten wichtigen Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Elvitegravir für die Sekundärtherapie von HIV-1-Patienten gehört

eine randomisierte, kontrollierte Phase-IIb-Studie, in der die Nichtunterlegenheit einer Elvitegravir-Gabe von 20, 50 und 125 mg im Rahmen einer OBR-Therapie mit einer entsprechenden Darunavir oder Tipranavir enthaltenden Behandlung verglichen wurde [60]; beide Protease-Inhibitoren und Elvitegravir wurden mit einer Ritonavir-„Boosterung“ eingesetzt. Nachdem die Behandlung im Therapiearm mit der niedrigsten Dosierung nach acht Wochen wegen einer Unterlegenheit im virologischen Ansprechen gestoppt wurde, erwies sich die Behandlung im 50-mg-Therapiearm nach einer 48-wöchigen Behandlung den Protease-Inhibitoren enthaltenden Therapien als nicht unterlegen; eine Elvitegravir-Gabe von 125 mg war einer Proteasehemmer-basierten Therapie überlegen. Die höchsten Raten einer „vollständigen“ dauerhaften Virussuppression wurden bei denjenigen Patienten gefunden, bei denen neben Elvitegravir mindestens ein weiteres Antiinfektivum eine antiretrovirale Aktivität zeigte. Wie zu erwarten wurde unter einer Elvitegravir enthaltenden Therapie eine raschere initiale Virussuppression als bei Anwendung der Vergleichstherapien gefunden [60]. Nach Abschluss der Studie wurde die Formulierung von Elvitegravir geändert; die seitdem für klinische Studien verfügbare 150-mg-Dosis verhält sich zur ursprünglichen 125-mg-Formulierung bioäquivalent und ist für die kommerzielle Anwendung besser geeignet [43].

Zu den größten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elvitegravir bei antiretroviral vortherapierten HIV-Patienten gehören die Studien von Molina et al., in denen eine OBR-Therapie mit Ritonavir-geboostertem Elvitegravir (1-mal täglich 150 mg) und eine entsprechende Behandlung mit Raltegravir (2-mal täglich 400 mg) verglichen wurden [34]. Für die OBR-Therapie wurden ein Ritonavir-„geboostertes“ Protease-Inhibitor, der gegenüber dem Virus uneingeschränkt aktiv war, sowie ein weiteres antiretrovirales Agens, meist ein NRT-Inhibitor, eingesetzt. Über 700 Patienten mit einer Plasmaviruslast von mehr als 1000 Kopien pro Milliliter, bei denen zuvor eine antiretrovirale Therapie aufgrund von Resistenzen gegenüber Substanzen einer oder mehrerer Wirkstoffgruppen versagt hatte, wurden unabhängig von ihrer CD4⁺-Zellzahl in die Untersuchung aufgenommen. Die Patienten hatten zuvor weder Raltegravir noch Elvitegravir erhalten. Nach einer 48-wöchigen Behandlung wiesen 59% der Patienten unter einer Elvitegravir-Therapie und 58% der Patienten unter einer Raltegravir-Therapie eine „vollständige“ virologische Suppression (primärer Studienendpunkt) auf. Durch dieses Ergebnis wurde die Nichtunterlegenheit von Elvitegravir gegenüber Raltegravir bei der Therapie antiretroviral vorbehandelter Patienten, die von HIV-Infektionen mit resistenten Virusvarianten betroffen sind, belegt. Interessanterweise war die Anzahl der Patienten, die den primären Studienendpunkt erreichten, bei nur *einem* gegen das Virus aktiven Wirkstoff größer (mit Elvitegravir 78%, mit Raltegravir 68%), als wenn *zwei* Arzneistoffe eine antivirale Aktivität zeigten (mit Elvitegravir 59%, mit Raltegravir 55%). Erklärt wird dieser paradoxe Effekt durch die deutlich höhere Rate freiwilliger Therapieabbrüche im letztgenannten Kollektiv [34]. Diese höhere Abbruchrate ist wahrscheinlich auf Verhaltensänderungen der Patienten

ten zurückzuführen, die sich infolge der neuen therapeutischen Möglichkeiten einstellen: Wenn mehr aktive Substanzen verfügbar sind, sinkt die Motivation, die Therapie weiterzuführen [10, 34].

Primärtherapie

In einer randomisierten Doppelblindstudie der Phase II mit antiretroviral-naiven HIV-1-Patienten erbrachte die gleichzeitige Gabe von Elvitegravir/Cobicistat, Tenofovir und Emtricitabin nach einer Behandlungszeit von 48 Wochen bei 90% der Patienten eine Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze; bei der im Vergleich getesteten Standardtherapie mit Efavirenz waren es 83% [5]. Auch hier kam es unter einer Elvitegravir enthaltenden Therapie zu einer rascheren initialen Virussuppression als bei Anwendung einer OBR-Therapie mit Efavirenz.

Dolutegravir

Eine klinische Wirksamkeit Dolutegravir enthaltender OBR-Therapien wurde bislang vor allem bei antiretroviral-naiven HIV-1-Patienten nachgewiesen. Die bislang wichtigste derartige Studie ist die SPRING-1-Untersuchung, eine doppelblind durchgeführte Dosisfindungsstudie, bei der Patienten aus Europa und Nordamerika mit einer Viruslast von >1000 Kopien/ml und CD4⁺-Zellzahlen von >200/mm³ einmal täglich mit Dolutegravir (10, 25 oder 50 mg) oder einer Efavirenz-Standarddosis (600 mg) im Rahmen einer OBR-Therapie mit Tenofovir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin therapiert werden [45, 54]. Nach einer 48-wöchigen Behandlung wiesen 90% der Patienten im Dolutegravir-Arm (bei allen Dosierungen) und 82% der Patienten, die eine Efavirenz enthaltende Standardtherapie erhalten hatten, eine Virämie unterhalb der Nachweisgrenze auf [54]. Ähnliche Ergebnisse waren bereits nach einer 24-wöchigen Behandlung erzielt worden [45]. Analog zu den klinischen Studien mit Raltegravir und Elvitegravir wurde bei den meisten Patienten zu Beginn der Therapie eine rasche vollständige Virussuppression beobachtet: Nach 16-wöchiger Behandlung war das Virus bei 93% der Patienten im Dolutegravir-Arm und bei 60% der Patienten in der Efavirenz-Gruppe nicht mehr nachzuweisen [45]. Durch diese Studie wurde die Nichtunterlegenheit einer Dolutegravir enthaltenden Therapie gegenüber einer Efavirenz-basierten Behandlung im Rahmen einer OBR-Therapie mit NRT-Inhibitoren nach kurzem Beobachtungszeitraum nachgewiesen.

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Dolutegravir bei antiretroviral vorthherapierten Patienten gibt es bislang kaum. In einem kleinen Therapiearm der VIKING-Studie wird derzeit die Wirksamkeit von Dolutegravir bei HIV-1-Patienten getestet, bei denen eine Therapie mit Raltegravir infolge einer Selektion Raltegravir-resistenter Virusvarianten zu einem Therapieversagen geführt hatte [13].

Sicherheit und Verträglichkeit

Ein großer Vorteil der Integrase-Inhibitoren ist ihre gute Verträglichkeit, wobei bislang allerdings noch keine Aussagen über eine mögliche Langzeittoxizität dieser Substanzen getroffen werden können.

Primärtherapie

Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen bei Anwendung einer Raltegravir enthaltenden Kombinationsbehandlung für die HIV-1-Initialtherapie sind gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz und Diarrhö sowie zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen, die meist in moderater Ausprägung vorkommen [15, 19, 46]. In einer großen kontrollierten Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Raltegravir, Tenofovir und Emtricitabin (STARTMRK) traten im Verlauf einer annähernd 3-jährigen Behandlungszeit am häufigsten Kopfschmerzen und Schlafstörungen (bei jeweils 4% der Behandelten) sowie Übelkeit und Erbrechen (jeweils 3%) auf [46]. In der Efavirenz-Vergleichsgruppe wurden mit der Medikamenteneinnahme assoziierte klinische Nebenwirkungen häufiger (Hautausschläge: unter Efavirenz 7%, unter Raltegravir 0%; Schwindel: unter Efavirenz 6%, unter Raltegravir 1%) oder gleich häufig, nicht jedoch seltener als unter einer Raltegravir enthaltenden Therapie beobachtet. Die Verteilung der Körperfette wurde unter einer Behandlung mit Raltegravir ebenfalls weniger beeinflusst als bei einer Therapie mit Efavirenz [46]. In der PROGRESS-Studie wurden mit dem NRTI-haltigen Regime günstigere Fettwerte erzielt, was wahrscheinlich auf den die Lipidwerte herabsetzenden Effekt von Tenofovir zurückzuführen ist [44].

Elvitegravir und *Dolutegravir* sind nach den bisherigen Daten ähnlich gut verträglich wie Raltegravir. Insbesondere zentralnervöse Wirkungen traten unter einer Elvitegravir oder Dolutegravir enthaltenden Behandlung bislang deutlich seltener auf als unter vergleichbaren Standardtherapien mit Efavirenz [5, 54]. So kam es beispielsweise in der SPRING-1-Untersuchung unter einer einmal täglichen Gabe von 50 mg Dolutegravir bei einer 48-wöchigen Behandlungszeit vor allem zu Erbrechen (12% der Patienten), Diarrhö (10%) und Kopfschmerzen (8%) [54]. In der Efavirenz-Vergleichsgruppe traten Diarrhö und Erbrechen zwar vergleichsweise seltener auf (jeweils 6% der Patienten), dafür kam es jedoch wesentlich häufiger zu Schwindel (Efavirenz: 18%, Dolutegravir: 6%), Schlaflosigkeit oder Alpträumen (Efavirenz: 14%, Dolutegravir: 6%) sowie Hautausschlägen (Efavirenz: 8%, Dolutegravir: keine Ausschläge). Ähnlich wie bei Anwendung von Raltegravir wurde auch unter einer Elvitegravir oder Dolutegravir enthaltenden Therapie die Verteilung der Körperfette weniger stark als bei einer OBR-Therapie mit Efavirenz beeinflusst [5, 54]. Eine kardiotoxische Wirkung von Dolutegravir konnte bislang ebenfalls nicht gefunden werden. In einer kürzlich publizierten klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Substanz die kardiale Repolarisation nicht beeinflusst [4].

Sekundärtherapie

Bei der Behandlung antiretroviral vorthherapierter Patienten, die von HIV-1-Infektionen mit multiresistenten Virusvarianten betroffen sind, treten Nebenwirkungen eines neu innerhalb des Therapieregimes eingesetzten antiretroviralen Antiinfektivums wesentlich häufiger auf als bei Patienten, die erstmalig mit solchen Arzneistoffen behandelt werden. Auch bei der Sekundärtherapie mit Integrase-In-

hibitoren treten viele medikamentenassoziierte Nebenwirkungen häufiger auf als bei einer entsprechenden Therapie antiretroviral-naiver Patienten, gleichwohl sind die Substanzen bislang als verträglich zu bewerten.

In der Studie von Zolopa et al., in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Elvitegravir enthaltenden Therapie bei antiretroviral vorththerapierten Patienten gegenüber vergleichbaren Therapien mit Proteasehemmstoffen untersucht wurde, waren 27% der Patienten nach einer 48-wöchigen Therapie mit täglich 125 mg Elvitegravir von Infektionen der oberen Atemwege betroffen, jeweils 19% litten unter Diarrhö oder Erschöpfungszuständen, 16% berichteten über Übelkeit, 15% über Kopfschmerzen und jeweils 12% über Obstipation und Erbrechen; nahezu alle Patienten waren von mindestens einer medikamentenassoziierten Nebenwirkung betroffen [60].

Bei einer Nichtunterlegenheitsstudie einer Elvitegravir enthaltenden OBR-Therapie im Vergleich zu einer entsprechenden Behandlung mit Raltegravir traten medikamentenassoziierte Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen in etwa gleich häufig (ausgenommen Diarrhö: 12% unter Elvitegravir vs. 7% unter Raltegravir) und insgesamt seltener auf als bei den Untersuchungen von Zalopa et al. [34]. Gleichwohl litten auch in dieser Studie etwa 15% der Patienten an Infektionen und Erkrankungen der Atemwege, einschließlich Bronchitiden und Sinusitiden.

Fazit und Ausblick

Die Entwicklung der Integrase-Inhibitoren ist als großer Fortschritt für die Therapie der HIV-1-Infektion zu bewerten. Mit der Zulassung von *Raltegravir* für die Behandlung antiretroviral vorththerapierter Patienten gelang es erstmals, HIV-1-Infektionen bei Patienten mit multiresistenten Virusvarianten längerfristig zu kontrollieren. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz machte die Anwendung auch für die Initialtherapie dieser Infektion attraktiv. Insbesondere der Nachweis der Nichtunterlegenheit der

Therapiekombination Raltegravir, Tenofovir und Emtricitabin gegenüber einer Behandlung mit Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin, die als einer der „Goldstandards“ für die Initialtherapie gilt, sowie die gute und im Vergleich zur Efavirenz-Standardtherapie sogar möglicherweise bessere Verträglichkeit dieser Kombination ist medizinisch bedeutsam. Entsprechend der bislang publizierten klinischen Daten wird eine Raltegravir enthaltende OBR-Therapie mit Tenofovir und Emtricitabin in vielen Leitlinien, so auch in aktuellen US-amerikanischen [57] und den Deutsch-Österreichischen Leitlinien [11], für die Initialtherapie der HIV-1-Infektion empfohlen (Tab. 1). Zu den Vorteilen einer Raltegravir enthaltenden Initialtherapie gehören neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit die verglichen mit einer auf N(N)RT- oder Protease-Inhibitoren basierenden Therapie geringere Anzahl von Interaktionen mit anderen Arzneistoffen und die Unabhängigkeit der Arzneistoffeinnahme von der Nahrungsaufnahme. Nachteilig ist die bislang geringe Anzahl von Vergleichstherapien mit Wirkstoffen, die nicht zu den N(N)RT-Inhibitoren gehören, die niedrige genetische Barriere zur Resistenzausbildung sowie die Notwendigkeit einer zweimal täglichen Applikation [57]. Gerade diese stellt ein nicht zu unterschätzendes Problem für die Compliance dar.

Im Hinblick auf eine verbesserte Compliance können *Elvitegravir* und *Dolutegravir*, die beide einmal täglich „ungeboostert“ (*Dolutegravir*) oder „geboostert“ (*Elvitegravir*) eingesetzt werden können, als „Weiterentwicklung“ von *Raltegravir* gesehen werden. Die Zulassung der First-Line-Fixkombination „Quad“ (*Elvitegravir* mit dem „Booster“ *Cobicistat*, *Tenofovir* und *Emtricitabin*) als einmal täglich einzunehmende Tablette, die im Herbst 2011 bei der FDA für die Behandlung der HIV-1-Therapie bei antiretroviral-naiven Patienten beantragt wurde [25], wäre in diesem Zusammenhang als großer Fortschritt zu werten. Eine im klinischen Sinn „echte“ Weiterentwicklung unter den Integrase-Hemmern stellt wahrscheinlich *Dolutegravir* dar, da es im Gegensatz zu *Raltegravir* und *Elvitegravir* eine hohe

Tab. 1. Empfohlene Wirkstoffkombinationen für die Initialtherapie der HIV-1-Infektion

Deutsch-Österreichische Leitlinien [11]		
Kombinationspartner 1 (1. und 2. Wirkstoff)	plus	Kombinationspartner 2 (3. Wirkstoff)
Nucleos(t)idische Reverse-Transcriptase-Inhibitor(NRTI)-Kombination: • Tenofovir/Emtricitabin ¹ • Abacavir/Lamivudin ²		Nichtnucleos(t)idische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI): • Efavirenz oder Nevirapin Proteasehemmer: • Atazanavir/r oder Fosamprenavir/r oder Lopinavir/r oder Darunavir/r Integrase-Inhibitoren: • Raltegravir
Leitlinien der OARA (USA) [57]		
NNRT-Inhibitoren enthaltendes Regime:		Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin ¹
Protease-Inhibitoren enthaltendes Regime:		Atazanavir/r plus Tenofovir/Emtricitabin ¹ oder Darunavir/r plus Tenofovir/Emtricitabin ¹
Integrase-Inhibitoren enthaltendes Regime:		Raltegravir plus Tenofovir/Emtricitabin ¹
In der Schwangerschaft:		Lopinavir/r plus Zidovudin/Lamivudin ¹

¹ Bei Emtricitabin-Intoleranz kann Emtricitabin durch Lamivudin ersetzt werden (und vice versa); ² Unter einer Kombinationstherapie mit Lamivudin und Abacavir tritt bei nicht selektionierten Patienten in bis zu 8% aller Fälle vor allem in den ersten Wochen der Behandlung eine schwere Abacavir-assoziierte Hypersensitivitätsreaktion auf, die mit dem Histokompatibilitätsgen HLA-B*5701 assoziiert ist. Die Kombination ist daher nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten einzusetzen.

OARA: Working Group of the Office of AIDS research advisory council

genetische Barriere zur Resistenzbildung zeigt und auch zur Therapie von HIV-1-Infektionen mit Raltegravir- und Elvitegravir-resistenten Virusvarianten eingesetzt werden kann. Dolutegravir wird daher auch als Integrase-Inhibitor der zweiten Generation bezeichnet [42].

Die nach bisherigen Erkenntnissen zeitlebens ununterbrochen anzuwendende HIV-Therapie stellt hohe Anforderungen an das Sicherheitsprofil der antiretroviralen Behandlung. Entsprechend den kurzen klinischen Erfahrungen mit Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir können bislang noch keine aussagekräftigen Prognosen über die Langzeittoxizität dieser Substanzen getroffen werden. Hinweise auf Lipoatrophien oder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter einer Integrase-Inhibitoren enthaltenden Therapie gibt es bislang nicht. Allerdings wurden im Rahmen einer Post-Marketing-Surveillance für Raltegravir enthaltende Therapien in seltenen Fällen schwerwiegende Nebenwirkungen wie Myositiden, Rhabdomyolysen und schwere Hautreaktionen dokumentiert [15]. Welche Bedeutung diese bislang bekannten Fälle für die zukünftige Therapie mit Raltegravir haben werden, wird sich vermutlich erst innerhalb der nächsten Jahre herausstellen.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass für den vorliegenden Text keine Interessenkonflikte bestehen.

Role of integrase inhibitors for the treatment of HIV-1 infection

Integrase inhibitors are a group of novel antiretroviral drugs that suppress the integrase yielded by human immunodeficiency viruses (HIV) via inhibiting the „integration“ of the viral deoxyribonucleic acid (DNA) into the hosts' DNA genome. Raltegravir is the only approved integrase inhibitor so far and is used successfully in combination with nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors for the treatment of HIV-1 infections in antiretroviral-pretreated (-experienced) and antiretroviral-naïve patients. Further promising integrase inhibitors are in clinical development, i. e. elvitegravir and dolutegravir. In contrast to raltegravir, these agents can be applied once daily in the presence of a „booster“ (elvitegravir) or „unboosted“ (dolutegravir). In contrast to raltegravir and elvitegravir, dolutegravir shows a high genetic barrier to resistance and may also be applicable for the treatment of HIV-1 infections with raltegravir or elvitegravir-resistant virus variants. During the last years, raltegravir, elvitegravir and dolutegravir have been proved in the treatment of HIV-1 infections as effective, safe and relatively well tolerated agents. Strengthen statement forecasts of long-term toxicity of these substances can not yet be made.

Key words: HIV-1 infection, therapy, antiretroviral-experienced patients, antiretroviral-naïve patients, integrase inhibitors, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, clinical efficacy, toxicity, resistance, genetic barrier

Literatur

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293–9.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Zwahlen M, Harris R, May M, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009;38:1624–33.
3. Blanco JL, Varghese V, Rhee SY, Gatell JM, et al. HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. *J Infect Dis* 2011;203:1204–14.
4. Chen S, Min SS, Peppercorn A, Borland J, et al. Effect of a single supra-therapeutic dose of dolutegravir on cardiac repolarization. *Pharmacotherapy* 2012;32:333–9.
5. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shambraw D, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011;25:F7–12.

6. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;35:355–65.
7. Croxtall JD, Scott LJ. Raltegravir in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *Drugs* 2010;70:631–42.
8. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1259–67.
9. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J AIDS* 2006;43:1–5.
10. Desimie BA, Schrijvers R, Debyser Z. Elvitegravir: a once daily alternative to raltegravir. *Lancet Infect Dis* 2012;12:27–8.
11. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Konsentierte Revision vom 22.2.2012. Online unter <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> [Zugriff am 22.04.2012].
12. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011;25:1881–6.
13. Eron JJ, Livrozet JM, Mortal P, Lazzarin A, et al. Activity of integrase inhibitor S/GSK1349572 in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance: week 24 results of VIKING study. *J Int AIDS Soc* 2010;13(Suppl 4):O51.
14. Eron JJ, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:907–15.
15. Food and Drug Administration. Isentress® (Raltegravir). Packungsbeilage. Online unter http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2011/022145s0181b1.pdf [Zugriff am 19.02.2012].
16. Goethals O, Clayton R, Van Ginderen M, Vereycken I, et al. Resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase selected with elvitegravir confer reduced susceptibility to a wide range of integrase inhibitors. *J Virol* 2008;82:10366–74.
17. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1261–9.
18. Hare S, Smith SJ, Métiot M, Jaxa-Chamiec A, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol* 2011;80:565–72.
19. Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency virus integration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:377–94.
20. Hightower KE, Wang R, DeAnda F, Johns BA, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4552–9.
21. Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, Wakasa-Morimoto C, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:813–21.
22. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI-and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300 mg BID plus raltegravir (RAL) 400 mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. [Abstract THLB204]. 18. International AIDS Conference, Wien, 2010.
23. Lalezari J, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Potent antiviral activity of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI), in INI-naïve HIV-1-infected patients: ING111521 protocol. <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=2120> [Zugriff am 22.04.2012].
24. Lanzafame M, Hill A, Lattuada E, Calcagno A, et al. Raltegravir: is a 400 mg once-daily dose enough? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:595–7.
25. Lee JSF, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Ford N. Review of the safety, efficacy, and pharmacokinetics of elvitegravir with an emphasis on resource-limited settings. *HIV/AIDS – Res Pall Care* 2012;4:5–15.
26. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *JAIDS* 2010;55:39–48.
27. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:796–806.

28. Malet I, Delelis O, Valentin MA, Montes B, et al. Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1351–8.
29. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *JAIDS* 2007;46:125–33.
30. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *JAIDS* 2009;52:350–6.
31. Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:64–70.
32. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011;25:1737–45.
33. Min S, Song I, Borland J, Chen S, et al. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:254–8.
34. Molina J-M, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:27–35.
35. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007;21:2315–21.
36. Ntemgwa ML, Thomas d'Acquin T, Brenner BG, Camacho RJ, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus type 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3611–9.
37. Okeke NL, Hicks C. Role of raltegravir in the management of HIV-1 infection. *HIV/AIDS Res Pall Care* 2011;3:81–91.
38. O'Neal R. Dolutegravir: a new integrase inhibitor in development. <http://www.sfaf.org/hiv-info/hot-topics/beta/2011-beta-winterspring-drug-watch.pdf> [Zugriff am 22.04.2012].
39. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI. Antiretroviral therapy for HIV-2-infection: recommendations for management in low-resource settings. *AIDS Res Treat* 2011;2011:463704. Published online 2011 February 9, doi:10.1155/2011/463704.
40. Powderly WG. Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2485–8.
41. Prada N, Markowitz M. Novel integrase inhibitors for HIV. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1087–98.
42. Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC Medicine* 2012;10:34. Published online 2012, April 12, doi:10.1186/1741-7015-10-34.
43. Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:229–44.
44. Reynes J, Lawal A, Pulido F. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir demonstrated similar efficacy and safety as lopinavir/ritonavir combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected subjects: PROGRESS 48 week results [Abstract MOAB0101]. 18. International AIDS Conference, Wien, 2010.
45. Rockstroh J, Felizarta F, Maggiolo F, Pulido F, et al. Once-daily S/GSK1349572 combination therapy in antiretroviral-naive adults: rapid and potent 24-week antiviral responses in SPRING-1 (ING112276). *J Int AIDS Soc* 2010;13(Suppl 4):O50.
46. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011;53:807–16.
47. Roquebert B, Damond F, Collin G, Matheron S, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:914–20.
48. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008;82:764–74.
49. Song I, Borland J, Chen S, Patel P, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, Dec 19 [Epub ahead of print].
50. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron H, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results if the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010;50:605–12.
51. Stock I. Infektionen mit humanen Immundefizienzviren. Teil 1: Erreger, Epidemiologie und Krankheitsbilder. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34:190–8.
52. Stock I. Infektionen mit humanen Immundefizienzviren. Teil 2: Antiretrovirale Antiinfektiva, Therapie und Diagnostik. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34:234–44.
53. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011;25:2113–22.
54. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2011. Published online 2011, October 21, doi:10.1016/S1473-3099(11)70290-0.
55. Vispo E, Barreiro P, Maida I, Mena A, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010;11:197–204.
56. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2852–6.
57. Working Group of the Office of AIDS research advisory council (OARA). Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, USA. Update vom 27.03.2012. Online unter <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> [Zugriff am 29.04.2012].
58. World Health Organization. Global summary of the HIV/AIDS epidemic. Online unter <http://www.who.int/hiv/data/en>. World Health Organization 2010 [Zugriff am 15.03.2012].
59. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multi-drug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1441–9.
60. Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, Zhong L, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis* 2010;201:814–22.

Klinische Studie

Venöse Thromboembolien

Risikoreduktion durch Semuloparin bei Krebspatienten unter Chemotherapie

In einer Phase-III-Studie reduzierte das ultra-niedermolekulare Heparin Semuloparin bei Krebspatienten unter einer Chemotherapie das Risiko für venöse Thromboembolien signifikant, ohne die Inzidenz schwerwiegender bzw. klinisch relevanter Blutungen zu erhöhen.

Venöse Thromboembolien treten bei Krebspatienten häufig als Komplikation auf. Sie sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und verursachen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem. Neben operativen Eingriffen und längeren Krankenhausaufenthalten gilt auch eine Chemotherapie als Risikofaktor für venöse Thromboembolien bei Krebspatienten. Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse unter einer Chemotherapie hängt von vielen Faktoren ab, darunter die Lokalisation und das Stadium des Primärtumors, die Art und die Intensität der chemotherapeutischen Behandlung und das Alter des Patienten.

Neben ihrer antithrombotischen Wirkung können Heparine über einen direkten Anti-Tumoreffekt möglicherweise einen positiven Einfluss auf das Überleben von Tumorpatienten haben. In diesem Zusammenhang sind die Hemmung von Zell-Zell-Interaktionen durch Blockade von Zelladhäsionsmolekülen (Selektinen), die Hemmung der extrazellulären Matrixprotease Heparanase sowie die Hemmung der Angiogenese durch Heparine von Bedeutung. Es stellt sich daher die Frage, ob Heparin nicht vielleicht doch allen Krebspatienten verabreicht werden sollte, auch jenen, bei denen keine Standardindikationen vorliegen. Randomisierte, kontrollierte Studien zum klinischen Nutzen einer antithrombotischen Prophylaxe bei ambulanten Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind bislang jedoch rar. Semuloparin ist ein hemisynthetisches, ultra-niedermolekulares Heparin, das eine hohe Aktivität gegenüber

dem Gerinnungsfaktor Xa aufweist und eine minimale Wirkung auf den Faktor IIa hat. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 2 000 bis 3 000 Dalton, die Halbwertszeit zwischen 16 und 20 Stunden. Nach einer subkutanen Injektion ist Semuloparin zu 98 % bioverfügbar und erreicht die maximale Anti-Xa-Plasmaaktivität nach 2 bis 3 Stunden; eliminiert wird die Substanz hauptsächlich über die Nieren.

Studienziel und -design

In der SAVE-ONCO-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Semuloparin bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien bei chemotherapierten Krebspatienten untersucht. In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie wurden 3 212 Patienten über 18 Jahre aus 395 klinischen Zentren in 47 Ländern eingeschlossen, bei denen eine Chemotherapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumors in Lunge, Pankreas, Magen, Kolon, Rektum, Blase oder Ovar vorgesehen war. Die Studienteilnehmer erhielten täglich subkutan entweder

- 20 mg Semuloparin (n=1 608) oder
- Placebo (n=1 604).

Die Ausgangscharakteristika der Patienten, die wichtigsten thromboembolischen Risikofaktoren, Arten und Schweregrade der Tumor Erkrankungen und die eingesetzten Chemotherapieschemata waren in beiden Studienarmen vergleichbar.

Der primäre kombinierte Studienendpunkt setzte sich zusammen aus symptomatischer tiefer Venenthrombose, nichttödlicher Lungenembolie und Tod in Verbindung mit einer venösen

Thromboembolie im Zeitraum von der Randomisierung bis drei Tage nach der letzten Injektion. Wichtigster Sicherheitsendpunkt war das Auftreten klinisch relevanter Blutungen.

Studienergebnisse

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 3,5 Monaten. Der primäre Endpunkt (symptomatische tiefe Venenthrombose, nichttödliche Lungenembolie oder Tod aufgrund einer venösen Thromboembolie) trat bei 20 der 1 608 mit Semuloparin behandelten Patienten (1,2%) und bei 55 der 1 604 Patienten der Placebo-Gruppe (3,4%) auf (Hazard-Ratio [HR] 0,36; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,21–0,60; $p < 0,001$). Der Behandlungseffekt ließ sich unabhängig von Stadium und Lokalisation des Tumors sowie den zugrunde liegenden Risikofaktoren für venöse Thromboembolien nachweisen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (Sterberate: 43,4% [Semuloparin] vs. 44,5% [Placebo]).

Schwerwiegende und klinisch relevante nicht schwerwiegende Blutungen traten bei 2,8% der mit Semuloparin und bei 2,0% der mit Placebo behandelten Patienten auf (HR 1,40; 95%-KI 0,89–2,21); schwerwiegende Blutungen kamen bei 1,2% bzw. 1,1% der Patienten vor (HR 1,05; 95%-KI 0,55–1,99). Die Häufigkeiten aller anderen Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Fälle von Heparin-induzierter Thrombozytopenie wurden nicht gemeldet.

Fazit

Das ultra-niedermolekulare Heparin Semuloparin reduzierte in der SAVE-ONCO-Studie die Häufigkeit venöser Thromboembolien bei Krebspatienten unter Chemotherapie, zeigte aber keine signifikanten Auswirkungen auf größere Blutungen oder die Sterblichkeit. Subgruppeneffekte infolge von Lokalisation oder Stadium der Tumorerkrankung wurden nicht beobachtet. Damit unterstützen die Ergebnisse der von Sanofi gespon-

serten Studie die Resultate eines kürzlich veröffentlichten systematischen Cochrane-Reviews. Nach der gepoolten Datenanalyse aus allen vorliegenden Studien ergibt sich folgendes Rechenexempel: Erhielten 1 000 Krebspatienten prophylaktisch niedermolekulares Heparin, könnten in einem Zeitraum von 12 Monaten 30 Todesfälle und 20 venöse Thromboembolien verhindert werden,

wobei ein Patient eine größere Blutung erleiden würde. Zurzeit laufen weitere Studien zur Klärung wichtiger offener Fragen. Von großem Interesse ist unter anderem, welchen Effekt niedermolekulares Heparin auf die Lebensqualität und das Tumorwachstum hat und ob es bei verschiedenen Tumorerkrankungen möglicherweise einen unterschiedlichen Nutzen bringt.

Quellen

- Agnelli G, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-9.
 Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med* 2012;366:661-2.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
 Holzgerlingen

— Bücherforum —

Antituberculosis Chemotherapy

Von Peter R. Donald und Paul D. van Helden (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2011. *Progress in Respiratory Research, Volume 40. X*, 252 Seiten, 53 Abbildungen, 50 Tabellen. Hardcover. 157,- Euro.

Seit fast 70 Jahren verfügen Ärzte über wirksame Medikamente zur Therapie der Tuberkulose. Dennoch stellt die Weiterentwicklung wirksamer Therapien von M.-tuberculosis-Infektionen bei einer jährlichen Neuinfektionsrate von weltweit rund 10 Millionen eine kontinuierliche Herausforderung mit erheblichen finanziellen Belastungen für das internationale Gesundheitswesen dar. Zwar werden seit über 30 Jahren Kurzzeittherapien über 6 Monate mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid erfolgreich angewendet, durch die Zunahme multiresistenter Infektionen und problematischer Koinfektionen mit HIV und M. tuberculosis sind die therapeutischen Herausforderungen in den letzten Jahren jedoch gewachsen. Die Faculty of Health Sciences an der Universität Stellenbosch in Südafrika ist sowohl in der experimentellen als auch in der klinischen Forschung auf dem Gebiet der Tuberkulose hoch aktiv und erfolgreich. Ihre beiden Mitglieder Professor P. Donald und Professor P. van Helden sind daher als Herausgeber des vorliegenden Bandes mit dem Titel „Antituberculosis Chemotherapy“ aus der Reihe „Progress in Respiratory Research“ hervorragend qualifiziert. Ihnen ist es gelungen, weltweit führende Experten für diesen Band zu gewinnen. Das Buch ist in die Bereiche historische Ergebnisse, gegenwärtige The-

rapieansätze und Probleme sowie zukünftige Entwicklungen unterteilt. Im historischen Teil wird anschaulich die Entwicklung von der Monotherapie mit Streptomycin über die ersten kontrollierten Studien des British Medical Research Council (BRMC) hin zur mit guten Therapieerfolgen und geringen Resistenzentwicklungen verbundenen Kombinationstherapie dargestellt. Im Kapitel der gegenwärtigen Behandlungsansätze werden die derzeitigen Standardmedikamente und Zweitlinienpräparate hinsichtlich pharmakokinetischer, toxikologischer und Effektivitätskriterien analysiert und die gegenwärtig optimale Kombinationstherapie erläutert. Ein Schwerpunkt liegt auf der Tuberkulosetherapie bei Kindern, wobei wichtige Dosierungshinweise basierend auf neueren pharmakokinetischen Studien gegeben werden. Aktuelle Probleme wie die Frage, ob eine erneute mykobakterielle Infektion endogen oder exogen entstanden ist, werden eingehend diskutiert und auch die Problematik der primären bzw. erworbenen Resistenz wird auf der Basis verfügbarer Daten sorgfältig analysiert. Im Bereich der zukünftigen Entwicklungen werden neun Substanzen beschrieben, die in klinischen Studien der Phasen I bis III untersucht werden, vorwiegend neue Wirkungsmechanismen aufweisen und den gegenwärtigen Forderungen nach verbesserter Aktivität, besserer Compliance, weniger Interaktionen insbesondere mit antiretroviralen Substanzen und möglichst guter Verträglichkeit sehr nahe kommen. Weiterhin werden die verbesserten mikrobiologischen Resistenzbestimmungsmetho-

den angesprochen und das Gebiet der Pharmakogenetik für antituberkulotische Substanzen beschrieben, wobei auf Letzterem bisher zahlreiche Daten zu Isoniazid, jedoch kaum zu den übrigen Substanzen vorhanden sind. Die zunehmende Bedeutung der Interaktionen zwischen Tuberkulose- und HIV-Medikamenten wird detailliert diskutiert und auch der Einfluß einer diabetischen Stoffwechsellage auf die radiologische Manifestation sowie die möglichen Interaktionen mit Antidiabetika werden eingehend dargestellt. Im letzten Kapitel des Buchs – einem Beitrag von K. Duncan von der Bill und Melinda Gates Foundation – werden die existierenden und in der nahen Zukunft zu lösenden Probleme auf dem Gebiet der Tuberkulosetherapie noch einmal deutlich beschrieben und die zahlreichen Aktivitäten von Stiftungen, wissenschaftlichen Institutionen und der Pharmaindustrie aufgeführt. Zusammenfassend stellt dieser Band zur antituberkulotischen Chemotherapie eine exzellente Übersicht zur Historie, zum gegenwärtigen Stand und zu den zukünftigen Entwicklungen auf diesem Gebiet dar. Ausgewiesene internationale Experten haben alle wesentlichen Aspekte der Tbc-Behandlung in gut lesbarer Form mit überzeugenden Abbildungen und Tabellen dargestellt. Dieses Buch kann jedem mit der Behandlung der Tuberkulose befassten Arzt uneingeschränkt und nachdrücklich als aktuelles Standardwerk zu diesem Thema empfohlen werden.

Prof. Dr. Hartmut Lode,
 Berlin

Aus Forschung und Entwicklung

Multiple Sklerose

Laquinimod senkt Schubrate und Progressionsrisiko

Der oral applizierbare Immunmodulator Laquinimod senkte nach den Ergebnissen der Phase-III-Studie ALLEGRO (Assessment of oral laquinimod in preventing progression in multiple sclerosis) bei Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (MS) die jährliche Schubrate signifikant um 23% und das Progressionsrisiko um 36% im Vergleich zu Plazebo.

Laquinimod (Abb. 1) ist ein oral applizierbarer Immunmodulator. Es verringert die Infiltration von Entzündungszellen ins Zentralnervensystem, die Demyelinisierung sowie die axonale Schädigung und schützt Myelinproduzierende Zellen. Außerdem soll es den Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) modulieren, dem eine wichtige Funktion bei der Aufrechterhaltung der axonalen Integrität zukommt. In der von Teva finanzierten und mit geplanten Phase-III-Studie ALLEGRO wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Laquinimod (0,6 mg/Tag) über zwei Jahre multizentrisch, randomisiert und doppelblind im Vergleich zu Plazebo untersucht. Aufgenommen wurden in 139 Zentren in 24 Ländern 1106 Patienten mit schubförmig remittierender MS im Alter zwischen 18 und 55 Jahren. Primärer Endpunkt war die jährliche Zahl der Schübe im Unter-

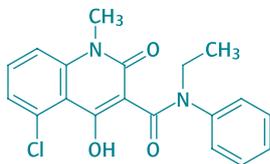


Abb. 1. Immunmodulator Laquinimod (Teva)

suchungszeitraum, zu den sekundären Endpunkten gehörten die Progression der Behinderung gemessen anhand der EDSS (Expanded disability status scale), die Wirkungen auf die Hirnatrophie und MRT-basierte Veränderungen nach einem und nach zwei Jahren. In der Laquinimod-Gruppe beendeten 437 von 550 (79,5%) und in der Plazebo-Gruppe 427 von 556 Patienten (76,8%) die Studie. Die Behandlung mit Laquinimod senkte die jährliche Schubrate signifikant von $0,39 \pm 0,03$ unter Plazebo auf $0,30 \pm 0,02$ ($p=0,002$) (Abb. 2). Schubfrei blieben 62,9% der Patienten unter Laquinimod und 52,2% der Patienten unter Plazebo ($p<0,001$). Das relative Risiko für einen Schub wurde durch Laquinimod signifikant gesenkt (Hazard-Ratio [HR] 0,72; $p<0,001$). Das Progressionsrisiko (EDSS) verringerte sich signifikant um 36% (11,1 vs. 15,7%; HR 0,64; $p=0,01$). Die mittlere kumulierte Zahl Gadoliniumanreichernder Läsionen wurde durch Laquinimod um 37%, die Zahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen nach 12 und 24 Monaten um 30% gegenüber Plazebo reduziert (jeweils $p<0,001$). Die Hirnatrophie nahm im Untersuchungszeitraum unter Laquinimod

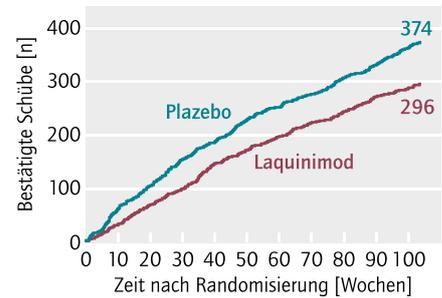


Abb. 2. ALLEGRO-Studie: Kumulierte Zahl der bestätigten Schübe bei MS-Patienten, die über zwei Jahre mit Laquinimod oder Plazebo behandelt wurden

signifikant weniger zu als unter Plazebo (0,87% vs. 1,30% Volumenverlust; $p<0,001$).

In der Laquinimod-Gruppe waren Leberenzymwerterhöhungen häufiger als in der Plazebo-Gruppe (5% vs. 2%). Meist waren die Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) jedoch vorübergehend, asymptomatisch und reversibel.

Fazit

Die mit Laquinimod erreichte Reduktion der Schubrate ist zwar signifikant, aber eher mäßig ausgeprägt. Weitere Studien zum direkten Vergleich mit anderen oral applizierbaren Substanzen wären hilfreich, um den Stellenwert von Laquinimod in der Therapie der schubförmigen MS besser beurteilen zu können.

Quelle

Comi G, et al. Placebo controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:1000–9.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Therapiehinweise

Diabetes mellitus Typ 2

Nutzen einer starken Blutzuckersenkung fraglich

Typ-2-Diabetiker haben nicht immer einen Vorteil von einer intensiven Diabetes-Therapie. In einer Metaanalyse aus 13 randomisierten, kontrollierten Studien fanden sich nur für wenige diabetische Folgeschäden Hinweise auf einen möglichen Nutzen einer verstärkten Senkung des Blutzuckerspiegels gegenüber der Standardtherapie. Durch eine Intensivierung der Therapie steigt aber gleichzeitig das Risiko für schwere Hypoglykämien.

Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus ist nicht nur die Senkung des Blutzuckerspiegels, sondern auch und vor allem eine Verminderung des Risikos für Folgeerkrankungen wie Makroangiopathien, Neuropathien und die diabetische Nephropathie. Wie stark der Blutzuckerspiegel gesenkt werden soll, ist seit einigen Jahren umstritten. Besonders kontrovers beurteilt werden die Auswirkungen auf makro- und mikrovaskuläre Schäden. In der Vergangenheit brachten mehrere große randomisierte Studien widersprüchliche Ergebnisse zum Nutzen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie.

Methoden

In einer neuen Metaanalyse wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien aus den Jahren 1975 bis 2009 eingeschlossen, in denen die Auswirkungen verschiedener Behandlungsstrategien auf kardiovaskuläre Ereignisse sowie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern untersucht wurden. In den Studien wurde jeweils eine verstärkte Blutzuckersenkung mit einer weniger aggressiven Blutzuckersenkung, einer Standardbehandlung oder Placebo verglichen.

Primäre Endpunkte der Metaanalyse waren die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Als sekundäre Endpunkte wurden die Häufigkeiten verschiedener makro- und mikrovaskulärer Endpunkte sowie die Anzahl schwerer Hypoglykämien ausgewertet.

Ergebnisse

Nach Auswertung der Daten von 34533 Patienten mit einem mittleren Ausgangs-HbA_{1c}-Wert von 7,9% (mittleres Alter: 62 Jahre) zeigte sich, dass eine intensive Senkung des Blutglucosespiegels mit einem mittleren HbA_{1c}-Zielwert von 6,7% im Vergleich zu einer Standardbehandlung (mittlerer HbA_{1c}-Zielwert 7,5%) weder die Gesamtmortalität noch die kardiovaskuläre Sterblichkeit signifikant verringerte (Tab. 1). Bei den makrovaskulären Endpunkten verringerte die intensive Therapie zwar das Risiko für nichttödliche Herzinfarkte, nicht aber die Gesamt-

zahl der Herzinfarkte. Bei den mikrovaskulären Endpunkten wurde durch die intensive Behandlung lediglich die Rate an Mikroalbuminurien, einem Marker für die diabetische Nephropathie, signifikant gesenkt. Unter der intensiven Therapie war aber das Risiko für schwere Hypoglykämien mehr als doppelt so hoch wie in den Vergleichsgruppen (Tab. 1).

In einer Sensitivitätsanalyse, bei der nur die Studien mit der höchsten methodischen Qualität berücksichtigt wurden, war der in der Gesamtauswertung gefundene Nutzen hinsichtlich nichttödlicher Herzinfarkte und einer Mikroalbuminurie nicht mehr signifikant. Im intensiven Behandlungsarm war aber das Risiko für eine dekompensierte Herzinsuffizienz signifikant um 47% erhöht.

Aus den drei jüngsten und aussagekräftigsten Einzelstudien (ACCORD, ADVANCE, VADT) berechneten die Autoren außerdem die Spannen der absoluten Risikoveränderungen, wenn Typ-2-Diabetiker über einen Zeitraum von fünf Jahren intensiv therapiert wurden (im Vergleich zur Standardbehandlung). Für den Endpunkt Myo-

Tab. 1. Risikoveränderungen durch eine verstärkte Blutzuckersenkung im Vergleich zu einer Standardbehandlung (KI: Konfidenzintervall) [1]

Endpunkt	Relatives Risiko (99%-KI)
Primäre Endpunkte	
Gesamtmortalität	1,04 (0,91–1,19)
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	1,11 (0,86–1,43)
Sekundäre Endpunkte	
Makrovaskuläre Endpunkte	
• Nichttödliche Herzinfarkte*	0,85 (0,74–0,96)
• Herzinfarkte insgesamt	0,90 (0,81–1,01)
• Nichttödliche Schlaganfälle	1,00 (0,83–1,21)
• Schlaganfälle insgesamt	0,96 (0,83–1,13)
Mikrovaskuläre Endpunkte	
• Neu aufgetretene oder sich verschlechternde Retinopathie	0,85 (0,71–1,03)
• Neu aufgetretene oder sich verschlechternde Neuropathie	0,99 (0,95–1,03)
• Neu aufgetretene oder sich verschlechternde Mikroalbuminurie*	0,90 (0,85–0,96)
• Amputationen	0,84 (0,54–1,29)
Schwere Hypoglykämien*	2,33 (1,62–3,36)

*Endpunkte mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsstrategien

kardinfarkt ergab sich eine absolute Risikoreduktion von 0,7 bis 0,9%, entsprechend einer Number needed to treat (NNT) von 117 bis 150, und für die Mikroalbuminurie von 0,7 bis 3,1%, entsprechend einer NNT von 32 bis 142. Das Risiko für schwere Hypoglykämien stieg um 1,9 bis 6,6 Prozentpunkte, entsprechend einer Number needed to harm (NNH) von 15 bis 52.

Kommentar

Der zusätzliche Nutzen einer verstärkten Blutzuckersenkung gegenüber einer Standardbehandlung wird nach den vorliegenden Daten als mäßig eingeschätzt. Dem steht aber ein stark erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien gegenüber.

Subgruppenanalysen ergaben, dass Diabetiker ohne mikro- oder makrovaskuläre Schäden von einer straffen Blutzuckereinstellung profitieren (Ziel-HbA_{1c}-Wert 6,5%), während Diabetiker mit bereits manifestierten Folgeerkrankungen keinen (Überlebens-) Vorteil durch eine straffe Blutzu-

ckereinstellung haben (Ziel-HbA_{1c}-Wert eher 7–7,5%).

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse stimmen im Wesentlichen mit denen eines kürzlich veröffentlichten „Rapid Reports“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) überein [2]. Allerdings weisen die Autoren der Metaanalyse darauf hin, dass sich die Definitionen einer intensiven bzw. Standardbehandlung und der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien deutlich unterscheiden. Durch diese Heterogenität kann das Ergebnis der Metaanalyse verzerrt sein. Sie fordern deshalb weitere hochwertige Studien, um die Fragestellung eindeutig beantworten zu können.

In der derzeit gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird empfohlen, eine normnahe Blutzuckersenkung anzustreben [3]. Als Ziel ist ein HbA_{1c}-Wert von 6,5% angegeben; ein Wert von

7,0% ist allerdings auch akzeptabel, wenn es bei einer stärkeren Blutzuckersenkung zu schweren Hypoglykämien oder einer wesentlichen Gewichtszunahme kommt. Ob und wie die jüngst veröffentlichte Metaanalyse die Empfehlungen der Leitlinie zukünftig beeinflusst, bleibt abzuwarten.

Quellen

1. Boussageon R, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report A05-07: Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Stand 06.06.2011 (https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 17.4.2012).
3. Matthaes S, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009;4:32–64.

Dr. Iris Hinneburg,
Halle

Acetylsalicylsäure

Keine Primärprophylaxe bei Gesunden

Nutzen und Risiken einer regelmäßigen Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden in einer aktuellen Metaanalyse anhand von neun randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien untersucht. Dabei zeigte sich, dass durch die Einnahme von ASS zwar das Risiko nichttödlicher Myokardinfarkte und aller kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt signifikant vermindert wird, dass aber gleichzeitig das Risiko klinisch relevanter Blutungen deutlich steigt. Acetylsalicylsäure hatte keinen Einfluss auf die Krebssterblichkeit. Eine breite Anwendung von ASS zur Primärprophylaxe bei Gesunden ist daher nicht gerechtfertigt. Im Einzelfall müssen Nutzen und Risiken sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

In früheren Metaanalysen wurde ein zwar geringer, aber durchaus vorhandener Nutzen der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen festgestellt. Neuere Studienergebnisse lassen vermuten, dass Acetylsalicylsäure darüber hinaus auch die Krebssterblichkeit senken könnte. So liegt die Vermutung nahe,

dass gesunde Personen einen Nutzen von einer regelmäßigen ASS-Einnahme haben könnten.

Bisher fehlten aber vor allem Arbeiten, in denen der Nutzen einer Einnahme zur Primärprophylaxe und das erhöhte Risiko für Blutungen gegeneinander abgewogen werden. Die derzeit gültigen Leitlinien orientieren sich an Studien, die bis 2005 veröffentlicht

wurden. Inzwischen sind drei weitere große Studien erschienen. Sie wurden neben älteren Studien in einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse berücksichtigt.

Studiendesign

Als Datenquelle für die Metaanalyse dienten überwiegend klinische Studien, die in PubMed oder der Cochrane Library of Clinical Trials gelistet wurden, daneben wurden bisher unveröffentlichte Forschungsergebnisse einbezogen.

Als primäre Endpunkte für die Beurteilung der Wirksamkeit von ASS wurden in der Metaanalyse sowohl die Anzahl der Personen mit einer koronaren Herzkrankheit als auch die Krebssterblichkeit definiert. Sekundäre Endpunkte waren verschiedene Subtypen vaskulärer Erkrankungen, die Anzahl aller kardiovaskulären Ereignisse, ursachenspezifische Todesfälle und die Gesamtmortalität. Primärer Endpunkt zur Risikobeurteilung von ASS waren „nichttriviale“ Blutungen. Zu diesem kombinierten Endpunkt zählten töd-

liche Blutungen, zerebrovaskuläre oder retinale Blutungen, Blutungen innerer Hohlorgane, Blutungen, die eine Krankenhausaufnahme oder eine Transfusion erforderten, sowie andere Blutungen, die in den Studien als schwere Blutungen galten. Drei Autoren werteten die Daten unabhängig voneinander aus. Diskrepanzen zwischen den Auswertungen wurden von den Autoren diskutiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden neun randomisierte, Placebo-kontrollierte Originalstudien zur Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen mit ASS identifiziert, die die Einschlusskriterien der Metaanalyse erfüllten. An allen diesen Studien nahmen jeweils mindestens 1 000 Probanden teil, die in der Vergangenheit weder an koronarer Herzkrankheit erkrankt waren noch einen Schlaganfall erlitten hatten. Die Nachbeobachtungszeit, während der die Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit und/oder anderer kardiovaskulärer Endpunkte untersucht wurde, betrug mindestens ein Jahr. An den Studien nahmen insgesamt 102 621 Personen teil. Die meisten kamen aus Gegenden mit westlich geprägtem Lebensstil. Die kardialen Risikofaktoren waren je nach Studie sehr unterschiedlich. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 6,0 (± 2,1) Jahre.

Durch die prophylaktische ASS-Behandlung wurde die Anzahl aller kardiovaskulären Ereignisse gegenüber Placebo um 10% gesenkt (Abb. 1), ausschlaggebend hierfür war vor allem ein um 20% vermindertes Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte. Die Einnahme von ASS hatte keinen Einfluss auf das Risiko für einen tödlichen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und die Krebssterblichkeit wurden durch ASS geringfügig, aber nicht statistisch signifikant gegenüber Placebo gesenkt. Das Risiko für alle Blutungsereignisse war unter ASS gegenüber Placebo um 70% erhöht, das Risiko für nichttriviale Blutungen um etwa 30% (Abb. 1).

Die Ergebnisse bezüglich des Auftretens einer koronaren Herzkrankheit sowie von Blutungen zeigten eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Bei den Ergebnissen zu den nichtvaskulären Endpunkten sowie der Krebs- und Gesamtsterblichkeit war dies dagegen nicht der Fall. Wurden Studien mit streng ausgewählten Studienpopulationen ausgeschlossen, also beispielsweise Studien, in denen nur Japaner, Ärzte oder Diabetiker eingeschlossen wurden, waren die Ergebnisse vergleichbar. Offensichtlich gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen, die aber bisher nicht näher bekannt

sind. Folgende Tendenzen wurden beobachtet:

- Der Nutzen einer prophylaktischen ASS-Einnahme scheint mit zunehmendem Alter zu steigen
- Das Blutungsrisiko ist bei jüngeren Menschen und bei Personen mit hohem Blutdruck offensichtlich erhöht
- Patienten, die ASS täglich einnehmen, scheinen häufiger an nichttrivialen Blutungen zu leiden als Patienten, die ASS alternierend einnehmen
- Die Wirksamkeit der ASS-Prophylaxe war in den Studien, die vor 2000 veröffentlicht wurden, größer als in Studien, die danach veröffentlicht wurden

Kommentar

Will man sich für eine Primärprophylaxe mit ASS bei Gesunden entscheiden, muss ein mäßiger Nutzen gegen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko abgewogen werden, insbesondere da die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse oder Krebserkrankungen nicht beeinflusst wird. Statistisch betrachtet müssen 162 Personen über sechs Jahre ASS einnehmen, damit ein nichttödlicher Myokardinfarkt verhindert wird, während ein Blutungsereignis bereits eintritt, wenn 73 Personen ASS über diesen Zeitraum einnehmen.

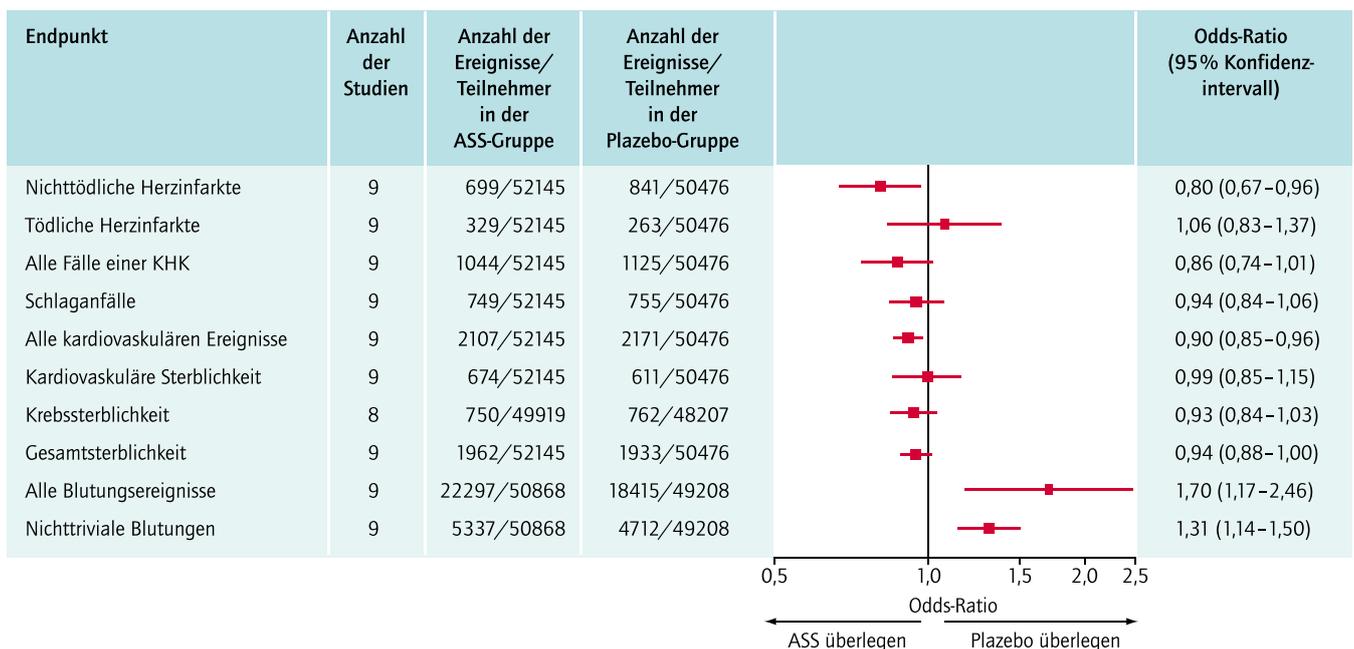


Abb. 1. Ergebnisse der Metaanalyse [Seshasai, et al]. ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: koronare Herzkrankheit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Im Gegensatz zu anderen Studien fanden sich in dieser Metaanalyse keine protektiven Effekte hinsichtlich der Krebssterblichkeit. Die bisherigen Daten zur Krebsprävention basieren auf Studien zur primären und sekundären Prävention. Eine solche gemischte Datenlage sollte aber nicht zur Beurteilung einer rein primärprophylaktischen Anwendung herangezogen werden. Ein potenzieller Nutzen einer täglichen ASS-Einnahme im Hinblick auf die Krebssterblichkeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass vorhandene Tumoren bei Einnahme des Thrombozytenfunktionshemmers bereits in früheren Stadien zu bluten beginnen, also eher symptomatisch werden als wenn kein ASS eingenommen wird, so dass sie früher diagnostiziert und dann besser behandelt werden können.

In Studien, die nach 2000 veröffentlicht wurden, waren nichttödliche Myokardinfarkte unter ASS nicht sel-

tener als unter Placebo. Die Autoren der Metaanalyse führen diese Beobachtung auf ein besseres Management von kardiovaskulären Erkrankungen und begleitenden Risikofaktoren (Blutfettwerte, Blutdruck, Rauchen) zurück. Dieser scheinbare Verlust des Nutzens könnte sich in Zukunft noch weiter fortsetzen.

In künftigen Studien sollten eine alternierende ASS-Dosierung untersucht und Subgruppen mit günstigerem Nutzen-Risiko-Verhältnis identifiziert werden. Die Studien sollten eine längere Nachbeobachtungszeit haben und es sollten sowohl vaskuläre als auch nichtvaskuläre Ereignisse untersucht werden.

Fazit

Obwohl das Risiko von nicht-tödlichen Myokardinfarkten bei Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen durch ASS bedeutend gesenkt wird, hat die pri-

märe ASS-Prophylaxe keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre oder die Krebssterblichkeit. Ein routinemäßiger Einsatz von ASS zur Primärprophylaxe ist aufgrund des geringen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht gerechtfertigt und im Einzelfall genau abzuwägen. Die aktuellen Leitlinien sollten diesbezüglich überarbeitet werden. Ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei bestimmten Subgruppen, etwa Personen ab einem höheren Alter, besser ist als bei anderen Personengruppen, muss weiter untersucht werden.

Quelle

Seshasai SRK, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes. Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med published online January 9, 2012, doi: 10.1001/archinternmed.2011.628.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Herzinsuffizienz

Zulassungserweiterung für Ivabradin

Seit Februar 2012 kann der I_f-Kanalblocker Ivabradin (Procoralan®) auch zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV bei Patienten mit systolischer Dysfunktion und Sinusrhythmus eingesetzt werden, wenn deren Herzfrequenz in Ruhe ≥ 75 Schläge pro Minute beträgt. Basis der Zulassungserweiterung waren die Ergebnisse der SHIFT-Studie (Systolic heart failure with the I_f inhibitor ivabradine trial), in der Ivabradin das Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte signifikant gegenüber Placebo verminderte. Die Studienergebnisse wurden bei einem von Servier veranstalteten Pressegespräch vorgestellt.

Verschiedene Studien der vergangenen Jahre ergaben, dass eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe ein wichtiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit ist. Der I_f-Kanalblocker Ivabradin senkt die Herzfrequenz durch eine selektive Hemmung des Schrittmacherstroms I_f. Dieser Strom ist im Sinusknoten wesentlich an der spontanen diastolischen Depolarisa-

tion beteiligt und reguliert dadurch die Herzfrequenz.

Ivabradin (Procoralan®) ist seit 2005 zugelassen zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus – zum einen bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Beta-Rezeptorblockern haben

Es stand in der AMT

Herzfrequenzsenkung bei Herzpatienten – die Rolle von Ivabradin.

AMT 2010; 28:294–304.

Diesen Beitrag finden Sie auch auf der **AMT-Homepage** – für Abonnenten mit Volltextzugriff!

oder bei denen diese kontraindiziert sind, zum anderen bei Patienten, die mit Betablockern nur unzureichend behandelt werden können und deren Herzfrequenz über 60 Schlägen pro Minute (beats per minute, bpm) liegt. Im Februar 2012 wurde die Zulassung erweitert: Es ist nun auch indiziert bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Klassen II bis IV bei Patienten mit systolischer Dysfunktion und normalem Sinusrhythmus, deren Herzfrequenz über 75 bpm liegt. Das Arzneimittel wird bei ihnen angewendet in Kombination mit einer Standardtherapie einschließlich Betablockern oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder

eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Positive Studienergebnisse

Die Zulassungserweiterung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten SHIFT-Studie (Systolic heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine trial). In dieser Studie wurde bei 6505 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) untersucht, wie sich die Einnahme von Ivabradin oder Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und die Sterblichkeit auswirkt.

Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulär bedingtem Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Er trat in der Ivabradin-Gruppe signifikant seltener ein als in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–0,90; $p < 0,0001$). Unter Behandlung mit Ivabradin waren auch die sekundären Endpunkte Tod aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 0,74;

95%-KI 0,58–0,94; $p = 0,014$) und Hospitalisierung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz (HR 0,74; 95%-KI 0,66–0,83; $p < 0,0001$) signifikant gegenüber Placebo vermindert. Auf Anregung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Daten der Studienteilnehmer mit einer Ausgangs-Herzfrequenz ≥ 75 bpm gesondert analysiert ($n = 4150$). In dieser Patientengruppe war der Nutzen von Ivabradin noch stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv: Signifikant gegenüber Placebo reduziert war sowohl der primäre Endpunkt (HR 0,76; 95%-KI 0,68–0,85; $p < 0,0001$) als auch die Gesamtsterblichkeit (HR 0,83; 95%-KI 0,72–0,96; $p = 0,0109$).

Dosierung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ivabradin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit zweimal täglich 5 mg zu beginnen. Die Dosis kann bei einer dauerhaft erhöhten Ruhe-Herzfrequenz von mehr als 60 bpm nach zwei Wochen auf zweimal täglich 7,5 mg gesteigert werden. Wenn die Ruhe-Herzfrequenz in den ersten zwei

Wochen dauerhaft unter 50 bpm sinkt oder der Patient Symptome einer Bradykardie entwickelt, kann die Dosis auf zweimal täglich 2,5 mg verringert werden; bei Weiterbestehen der Herzfrequenz ≤ 50 bpm oder/und der Bradykardie-Symptome muss die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten über 75 Jahre kann mit der halben Anfangsdosis begonnen werden; die Dosis ist dann vorsichtig schrittweise zu erhöhen. Die optimale Zielfrequenz liegt nach heutigem Erkenntnisstand zwischen 50 und 60 bpm.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian Zugck, Heidelberg, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg/Saar. Pressegespräch „Neue Indikation: Chronische Herzinsuffizienz Procoralan®“, München, 27. Februar 2012, veranstaltet von Servier Deutschland GmbH.

Swedberg K, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.

Fachinformation Procoralan®, Stand Februar 2012, Servier Deutschland GmbH.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölln

Essenzielle Hypertonie

Azilsartanmedoxomil, eine neue Therapieoption

Mit Azilsartanmedoxomil steht seit Kurzem ein neuer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist zur Behandlung der essenziellen Hypertonie zur Verfügung. Azilsartanmedoxomil war in Vergleichsstudien besser wirksam als Ramipril, Olmesartanmedoxomil und Valsartan. Dabei war das neue Sartan gleich gut verträglich wie die anderen Vertreter dieser Wirkstoffklasse. Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden bei einer von Takeda Pharma veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Obwohl für die Therapie der Hypertonie so viele gut wirksame Arzneimittel zur Verfügung stehen wie bei kaum einem anderen Krankheitsbild, besteht bei der Versorgung von Hypertonie-Patienten noch immer eine enorme Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit. So werden die Blutdruck-Zielwerte auch nach neueren Erhebungen nur bei etwa 30% aller Hypertoniker erreicht.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane) sind als eine wirksame und gut verträgliche antihypertensive Therapie etabliert. Es gibt überzeugende

Daten, die dafür sprechen, dass diese Wirkstoffe nicht nur den Blutdruck senken, sondern darüber hinaus organprotektiv auf Herz, Gehirn und Niere wirken. Sartane sind zudem anderen Wirkstoffgruppen im Hinblick auf die Therapieadhärenz überlegen.

Zulassung für Azilsartanmedoxomil

Azilsartanmedoxomil (Edarbi®) ist in Europa seit Dezember 2011 für die Behandlung der essenziellen Hypertonie zugelassen. Nach oraler Applikation entsteht aus dem Prodrug rasch

Azilsartan, ein neuer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist.

Azilsartan besitzt eine höhere Affinität zum Angiotensin-II-Rezeptor als Olmesartan, Telmisartan, Valsartan und Irbesartan. Aufgrund seiner starken Wechselwirkungen mit dem Rezeptor ist Azilsartan stark und lange wirksam. Die Zulassung beruht auf den Daten eines groß angelegten Studienprogramms, das sieben Phase-III-Studien beinhaltet, an denen nahezu 6000 Patienten mit arterieller Hypertonie teilnahmen. In den Studien wurde Azilsartanmedoxomil mit Olmesartanmedoxomil (z.B. Votum®), Valsartan (z.B. Diovan®) und dem Angiotensin-Konversionsenzym-(ACE)-Hemmer Ramipril (z.B. Delix®) verglichen:

■ In einer randomisierten, doppelblinden Studie von Bakris et al. wurde Azilsartanmedoxomil (20, 40, 80 mg/Tag) über sechs Wochen mit Olmesartanmedoxomil (40 mg/Tag) und Placebo verglichen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks in der 24-Stunden-Blutdruckmes-

sung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert: 146 mmHg). Nach sechs Wochen betrug die Differenz unter 80 mg Azilsartanmedoxomil 14,6 mmHg, unter 40 mg Azilsartanmedoxomil 13,5 mmHg, unter Olmesartanmedoxomil 12,6 mmHg und unter Plazebo 1,4 mmHg. Azilsartanmedoxomil war in beiden Dosierungen (80 und 40 mg/Tag) signifikant besser wirksam als Plazebo ($p < 0,001$); in der höheren Dosis war es Olmesartanmedoxomil überlegen ($p = 0,038$) und in der niedrigeren Dosis gleich wirksam wie der aktive Komparator ($p = 0,352$). Auch beim mittleren diastolischen Blutdruck in der 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie beim systolischen Gelegenheitsblutdruck war Azilsartanmedoxomil (80 mg/Tag) Olmesartanmedoxomil überlegen.

- In einer Kurzzeitstudie von White et al. wurde Azilsartanmedoxomil (40 oder 80 mg/Tag) mit Olmesartanmedoxomil (40 mg/Tag), Valsartan (320 mg/Tag) und Plazebo verglichen. Primärer Endpunkt war auch in dieser Studie die Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert: 144–146 mmHg). Der systolische Blutdruck sank unter 80 mg/Tag Azilsartanmedoxomil um 14,5 mmHg, unter 40 mg/Tag Azilsartanmedoxomil um 13,4 mmHg, unter Olmesartanmedoxomil um 12,0 mmHg, unter Valsartan um 10,2 mmHg und unter Plazebo um 0,3 mmHg. Azilsartanmedoxomil war in der höheren Dosis beiden anderen Sartanen überlegen, in der niedrigeren Dosis war es gleich wirksam wie Olmesartanmedoxomil.

- In einer Studie von Bönner et al. wurde der neue Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (40 oder 80 mg/Tag) mit dem ACE-Hemmer Ramipril (10 mg/Tag) verglichen. Primärer Endpunkt war die Differenz des klinischen systolischen Blutdrucks nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (150–180 mmHg). Unter der höheren Dosis des Sartans sank dieser Blutdruckwert um 21,2 mmHg, unter der niedrigeren Dosis um 20,6 mmHg und unter Ramipril um 12,2 mmHg. Azilsar-

tanmedoxomil (80 mg/Tag) war also auch in diesem Vergleich überlegen ($p < 0,001$).

- In allen klinischen Studien war die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse unter Azilsartanmedoxomil vergleichbar mit der unter anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Die am häufigsten beobachteten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse unter dem neuen Sartan waren Schwindel, erhöhte Creatininwerte und Diarrhö.

Für welche Zielgruppen?

Azilsartanmedoxomil bietet sich für Patienten mit neu diagnostizierter arterieller Hypertonie an, aber auch für Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen oder bei denen die bisher eingesetzten ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten keine ausreichende Wirkung zeigten.

Fazit

Azilsartanmedoxomil (Edarbi®) ist ein neuer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist. Bei dem Molekül handelt es sich um eine strukturelle Weiterentwicklung von Candesartan. Seine hohe Rezeptoraffinität lässt eine starke und lang anhaltende Wirkung erwarten.

Intensivmedizin

Verbesserte Sedierung mit Dexmedetomidin

Eine adäquate Sedierung ist ein wesentlicher Bestandteil in der Versorgung kritisch kranker Patienten. Der selektive α_2 -Rezeptoragonist Dexmedetomidin bewirkt eine gut steuerbare Sedierung. Die Patienten können durch Ansprache geweckt werden, sie sind orientiert und kooperativ. Das neue Sedativum wurde bei einer von Orion Pharma veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des 11. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin vorgestellt.

Bei kritisch kranken Patienten gehören eine adäquate Analgesie und Sedierung zu den therapeutischen Basismaßnahmen. Die Prinzipien der Sedierung haben sich in den letzten Jahren verändert, wobei der Trend zu einer flacheren Sedierung geht. Eine zu tiefe Sedierung erhöht nach heutigem Kenntnisstand die Letalität, die Verweildauer auf der Intensivstation

In klinischen Vergleichsstudien senkte Azilsartanmedoxomil den Blutdruck gleich gut oder besser als andere Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Valsartan, Olmesartanmedoxomil) und Ramipril. Bezüglich der Nebenwirkungen unterschied sich Azilsartanmedoxomil nicht von den anderen Sartanen.

Quellen

- Prof. Dr. med. Peter Baumgart, Münster. Einführungspresskonferenz „Das neue Azilsartan: Effekive Blutdrucksenkung“, veranstaltet von Takeda Pharma GmbH, Köln, 24. November 2011.
- European Medicines Agency. Azilsartan medoxomil: summary of product characteristics, EMEA/H/C/002293 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002293/WC500119204.pdf, Zugriff am 20.4.2012).
- Bakris GL, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011;13:81–8.
- Bönner G, et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. Presented at European Society of Hypertension meeting, 18.–21. Juni 2010, Oslo, Norwegen.
- White WB, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011;57:413–20.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

und das Risiko eines Delirs. Die analgetische, sedierende und antidelirante Therapie sollte auf die individuelle Situation der Patienten zugeschnitten sein. In der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ [1] wird ausdrücklich auf die Notwendigkeit der engmaschigen Überwachung von Schmerzen, Sedierung und Delir mit-

Infokasten 1: Überwachung der Sedierung bei Intensivpatienten [1]

Für die Überwachung der Sedierungstiefe eignet sich die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Diese Skala reicht von +4 (sehr streitlustig) über 0 (aufmerksam und ruhig) bis -5 (nicht erweckbar). In den Studien mit Dexmedetomidin wurde meist eine Sedierung entsprechend einem RASS-Score zwischen 0 und -3 angestrebt: In diesem Bereich sind die Patienten ruhig bis mäßig sediert und reagieren, wenn sie angesprochen werden.

hilfe validierter Beurteilungssysteme hingewiesen. Als Instrument für die Einschätzung und Steuerung der Sedierung wird die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS, **Infokasten 1**) empfohlen.

Eine Unterbrechung der Sedierung kann sinnvoll sein, denn einmal tägliche Aufwachversuche sind mit kürzeren Beatmungszeiten sowie einer niedrigeren Sterblichkeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus assoziiert [2].

Die Entwicklung neuer Arzneimittel kann dazu beitragen, die Qualität der Sedierung auf der Intensivstation zu verbessern.

Dexmedetomidin

Mit Dexmedetomidin (Dexdor®) steht seit Herbst 2011 ein neues Sedativum zur Verfügung. Es ist zugelassen für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation erlaubt. Diese Sedierungstiefe entspricht einem Score von 0 bis -3 auf der RASS. Dexmedetomidin vermittelt durch agonistische Wirkung an Alpha₂-Rezeptoren im Locus coeruleus eine Sedierung, die dem physiologischen Schlaf ähnelt. Die Substanz hat ferner eine analgetische Wirkung, die es ermöglicht, Analgetika oder Anästhetika einzusparen [3, 4].

Dexmedetomidin wird in der Leber metabolisiert und anschließend renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,9 bis 2,5 Stunden. Das Sedativum wird langsam intravenös infundiert. Es wird nach individuellem Ansprechen dosiert, wobei die Erhaltungsdosis zwischen 0,2 und 1,4 µg/

kg Körpergewicht/Stunde liegt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten [3].

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie. Atemdepressive Wirkungen sind nicht zu erwarten. Dexmedetomidin ist kontraindiziert bei fortgeschrittenem Herzblock (Grad 2 oder 3) bei Patienten ohne Herzschrittmacher, bei unkontrollierter Hypotonie sowie bei akuten zerebrovaskulären Ereignissen [3].

Klinische Studien

In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie mit 375 beatmeten Intensivpatienten war die Prävalenz eines Delirs unter Dexmedetomidin signifikant niedriger als unter Midazolam (z. B. Dormicum®; 54 vs. 76,6%; $p < 0,001$) [5]. Die mit Dexmedetomidin behandelten Patienten konnten in dieser Studie früher extubiert und kürzer beatmet werden als die Patienten unter Midazolam (Abb. 1).

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie mit 106 beatmeten Intensivpatienten ging eine Sedierung mit Dexmedetomidin gegenüber einer Sedierung mit Lorazepam (z. B. Tavor®) mit mehr Tagen ohne Delir oder Koma (Median 7,0 vs. 3,0 Tage; $p = 0,01$) und einer niedrigeren Koma-Prävalenz (63 vs. 92%; $p < 0,001$) einher [6].

In zwei Phase-III-Studien mit jeweils rund 500 Intensivpatienten waren die Patienten unter Dexmedetomidin besser erweckbar, kooperativer und konnten besser kommunizieren als Patienten, die mit Midazolam oder Propofol (z. B. Disoprivan®) sediert wurden [7].

Fazit für die Praxis

Dexmedetomidin bewirkt eine gut steuerbare Sedierung, bei der die Patienten leicht erweckbar und ansprechbar sind. Dass die Patienten kommunizieren können, erleichtert die Erhebung des neurologischen Status sowie von Schmerzen und verbessert das Therapiemanagement. Im Gegensatz zu anderen Sedativa ist unter Dexmedetomidin keine Atemdepression zu erwarten. Mit Dexmedetomidin sedierte Patienten konnten früher extubiert werden

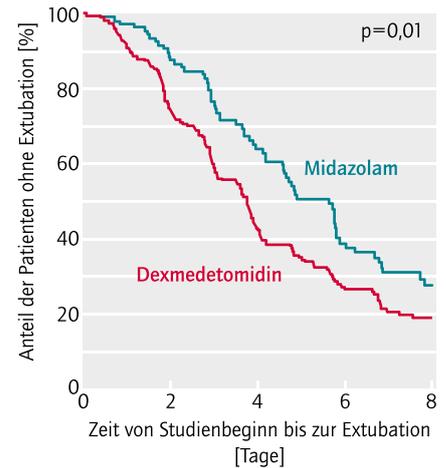


Abb. 1. Zeit bis zur Extubation unter Dexmedetomidin (n=244) und Midazolam (n=122) [5]

als Patienten unter Midazolam. In Bezug auf neurologische Dysfunktionen wie Koma oder Delir war Dexmedetomidin anderen Sedativa überlegen.

Quelle

Dr. Gabriele-Cornelia Fox, Hamburg, Dr. Ulf Günther, Bonn, Prof. Dr. Frank Wappler, Witten-Herdecke und Köln. Pressegespräch „Erste Erfahrungen mit Dexdor“, veranstaltet von Orion Pharma im Rahmen des 11. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Leipzig, 1. Dezember 2011.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, Stand 12/2009 (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012L.pdf, Zugriff am 24.4.2012).
2. Girard TD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
3. Fachinformation Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand September 2011.
4. Huupponen E, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:289-94.
5. Riker RR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
6. Pandharipande PP, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
7. Jakob SM. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Neuer Wirkstoff zur Therapie des malignen Melanoms

Vemurafenib bei BRAF-mutierten Melanomen

Seit drei Jahrzehnten kommt erstmals Bewegung in die Therapie des malignen Melanoms. Eine der neuen Optionen ist der BRAF-Inhibitor Vemurafenib, der seit Februar 2012 zur Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen ist. Die Daten der Zulassungsstudie wurden am 23. Februar 2012 bei einer von der Firma Roche veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

In den vergangenen Jahren konnten verschiedene Melanom-Untergruppen charakterisiert werden. Bei 40 bis 60% aller malignen Melanome ist eine aktivierende Mutation der Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF (siehe Glossar) nachweisbar, weitere, seltenere Mutationen betreffen NRAS und cKit. Die BRAF-Mutation beruht in den meisten Fällen auf dem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutamin an Position 600 (V600E-Mutation). Die Mutation kann zu einer Überaktivierung des RAS-RAF-Signalwegs und damit zu einem unkontrollierten Zellwachstum führen.

Vemurafenib (Zelboraf®; Entwicklung: Roche/Plexxikon) ist ein potenter, oral einzunehmender Inhibitor des mutierten BRAF-Proteins. Es ist seit Februar 2012 europaweit als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom zugelassen. Die BRAF-V600-Mutation muss vor der Anwendung von Vemurafenib durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. In der Zulassungsstudie erfolgte der Nachweis mit dem Real-Time-PCR-Test „cobas® 4800 BRAF V600“ (Roche Diagnostics). In Deutschland gibt es derzeit etwa zehn zertifizierte und validierte Testzentren, in denen die BRAF-Mutationsanalyse erfolgen kann.

BRIM3: Studiendesign

In der Zulassungsstudie BRIM3 (BRAF inhibitor in melanoma 3) wurde Vemurafenib mit Dacarbazin (Standardsubstanz bei malignem Melanom) verglichen. An der randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie nahmen 675 Patienten mit einem nicht vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Melanom (Stadium IIIC/IV) teil,

bei denen eine BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen worden war. Die Studienteilnehmer wurden einem der folgenden Therapiearme zugewiesen:

■ Dacarbazin-Gruppe: 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Dacarbazin alle drei Wochen i. v. (n=338)

■ Vemurafenib-Gruppe: 960 mg Vemurafenib zweimal täglich p. o. (n=337) Gehirn, Thorax, Abdomen, Becken und weitere Körperregionen wurden zu Studienbeginn mittels Computer- (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt. Im Studienverlauf wurden die Patienten alle drei Wochen untersucht, wobei der Tumorstatus nach sechs, nach zwölf und anschließend alle neun Wochen beurteilt wurde.

Primäre Studienendpunkte waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Sekundäre Studienendpunkte waren die Ansprechraten, die Responseudauer sowie die Therapiesicherheit. Die endgültige Analyse der Daten sollte nach 196 Todesfällen, eine Interimsanalyse nach 98 Todesfällen erfolgen.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

■ Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren insgesamt 118 Todesfälle zu verzeichnen. Das Sterberisiko der mit Vemurafenib behandelten Patienten war um 63% gegenüber dem der mit Dacarbazin therapierten Patienten verringert (Hazard-Ratio [HR] 0,37; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,26–0,55; p<0,001). Nach sechs Monaten waren noch 84% der mit Vemurafenib und 64% der mit Dacarbazin behandelten Patienten am Leben.

■ Das progressionsfreie Überleben wurde von median 1,6 auf 5,3 Monate verlängert, was einer relativen Risikoreduktion um 74% entspricht (HR 0,26; 95%-KI 0,20–0,33; p<0,001).

Glossar

- **BRAF:** rapidly accelerated (rat) fibrosarcoma isoform B; bei den RAF-Proteinen handelt es sich um Proteinkinasen, die in den Isoformen A-, B- und C-RAF vorliegen können und zu den Serin-Threonin-Kinasen gehören; das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des für Wachstum und Überleben der Zellen relevanten RAS-RAF-Signalwegs
- **NRAS:** neuroblastoma rat sarcoma
- **cKIT:** auch Stammzellfaktor-Rezeptor; eine Rezeptor-Tyrosinkinase

Dieser Effekt konnte für alle Subgruppen beobachtet werden.

■ Die Ansprechrate lag in der Vemurafenib-Gruppe bei 48% im Vergleich mit 5% in der Dacarbazin-Gruppe (p<0,001).

■ Unter Vemurafenib war bei den meisten Patienten eine Abnahme der Tumorgröße festzustellen. 106 von 219 Patienten (48%) sprachen auf die Behandlung an (komplettes Ansprechen: n=2; partielles Ansprechen: n=104), wobei die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei 1,45 Monaten lag. Im Vergleich dazu erfüllten in der Dacarbazin-Gruppe lediglich 12 von 220 Patienten (5%) die Kriterien für ein partielles Ansprechen; die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,7 Monate. Der Unterschied zwischen den Ansprechraten der beiden Therapiegruppen war statistisch signifikant (p<0,001).

Nachdem die Interimsanalyse für die Vemurafenib-Gruppe ein längeres Gesamtüberleben und ein verbessertes progressionsfreies Überleben gezeigt hatte, empfahl die FDA das Studienprotokoll zu ändern, um einen Wechsel in die Vemurafenib-Gruppe zu ermöglichen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse führten bei 38% der Patienten im Vemurafenib-Arm zu einer Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung. Im Dacarbazin-Arm lag die Rate bei 16%.

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen (Grad 2 oder 3) im Vemurafenib-Arm zählten Arthralgien, Hautrötungen, Fatigue, Lichtempfind-

lichkeit, Alopezie, Übelkeit, Juckreiz, Diarrhö und Kopfschmerzen. 18% der Patienten entwickelten unter Vemurafenib ein kutanes Plattenepithelkarzinom und/oder ein Kera- toakanthom. Alle Läsionen wurden chirurgisch entfernt; in keinem Fall war eine Dosismodifikation erforder- lich. Die Ursache dieser Hauttumore ist noch nicht geklärt. Man vermutet eine aktivierende Wirkung von Vemu-

rafenib auf präneoplastische Zellen mit BRAF-Wildtyp. Ebenfalls ungeklärt sind derzeit noch die Mechanismen der Resistenzent- wicklung gegenüber Vemurafenib.

Quellen

Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel; Dr. K. Peter Hirth, Berkeley (Kalifornien); Pressekonferenz „Zel- boraf: Durchbruch in der Therapie des ma- lignen Melanoms“, Berlin, 23. Februar 2012, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Chapman PB, et al. Improved survival with vemu- rafenib in melanoma with BRAF V600E muta- tion. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16. www.b-raf.de/testverfahren/testzentren.html [Zu- griff am 9.4.2012]. www.clinicaltrials.gov NCT01006980 [Zugriff am 9.4.2012]. www.ema.europa.eu [Zugriff am 9.4.2012].

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppel- nummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Ein- zelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonne- ment gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. No- vember des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Bei- träge 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 Nach- druckrechten, zur elektronischen Speicherung in Daten- banken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektro- nischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfälti- gung 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 unbedi- ngt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleich- zeitig 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 Dosierungs- anweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr über- nommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosie- rungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindi- kationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abwei- chen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2012 Wissenschaftliche Verlags- gesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Dapagliflozin (Forxiga, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca): Das orale Antidiabetikum ist der erste Vertreter der SGLT2-Hemmer, der eine Zulassungsempfehlung erhalten hat. Bei SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter 2) handelt es sich um einen Natrium-abhängigen Glucose-Co-Transporter vom Typ 2, der für die Glucose-Rückresorption in den Nieren verantwortlich ist. Durch die Hemmung dieses Proteins wird vermehrt Zucker mit dem Urin ausgeschieden, der Blutzuckerspiegel sinkt, ohne dass die Insulin-Freisetzung steigt. Dapagliflozin kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren als Monotherapie angewendet werden, wenn Metformin als ungeeignet erachtet wird und der Blutzuckerspiegel durch Diät und körperliche Ertüchtigung allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Es kann aber auch zusammen mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin angewendet werden, wenn diese in Kombination mit Diät und körperlicher Ertüchtigung nicht ausreichen. Dapagliflozin hatte Mitte vergangenen Jahres von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ein negatives Votum erhalten, weil Bedenken wegen eines leicht erhöhten Risikos für das Auftreten von Brust- und Blasenkrebs bestanden.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungsempfehlung für Ferumoxylol (Rienso, Takeda): Die intravenöse Eisensatztherapie ist für Patienten mit chronischem Nierenversagen und nachgewiesenem Eisenmangel vorgesehen.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungsempfehlung für Ruxolitinib (Jakavi, Novartis): Der Proteinkinase-Inhibitor hat antineoplastische Aktivität, die auf einer selektiven Hemmung der sogenannten Januskinasen (JAK) beruht. Er soll angewendet werden zur Behandlung von Splenomegalie und anderen Symptomen bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Myelofibrose oder sekundärer Myelofibrose bei Polycythaemia vera oder essenzieller Thrombozythämie.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungserweiterung für Insulin glargin (Lantus, Optisulin, Sanofi-Aventis) **empfohlen**: Das langwirksame Insulinanalogon soll nun bei Patienten mit Diabetes mellitus bereits ab einem Alter von zwei Jahren angewendet werden, bisher galt eine Altersbeschränkung ab sechs Jahren.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließend keine Zulassungsempfehlung für Alipogen tiparvovec (Glybera, Amsterdam Molecular Therapeutics): Bereits im Oktober vergangenen Jahres erteilte das CHMP für das Gentherapeutikum eine negative Empfehlung. Es war zur Behandlung von Patienten mit Lipoproteinlipasemangel vorgesehen. Eine schwere Komplikation bei Lipoproteinlipasemangel ist die Pankreatitis. Da weiterhin nicht ausreichend belegt werden konnte, dass der Arzneistoff die Rate an Pankreatitiden reduziert, wird die Zulassung auch nach erneuter Überprüfung nicht empfohlen.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließend keine Zulassungsempfehlung für Pralatrexat (Folotylin, Allos Therapeutics): Bereits im Januar erteilte das CHMP für Pralatrexat eine negative Empfehlung. Der Antimetabolit war als Therapeutikum bei peripherem T-Zell-Lymphom vorgesehen. Hauptgrund für die Ablehnung war, dass die Therapie in den relevanten Studien nicht mit Placebo oder einer anderen Therapie verglichen und nur das Therapieansprechen, nicht aber die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben untersucht worden waren. Da die daraufhin eingereichten Studiendaten weiterhin keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen des Arzneistoffs erbrachten, wird die Zulassung auch nach erneuter Überprüfung nicht empfohlen.
Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließende Sicherheitsbeurteilung für Fingolimod (Gilenya, Novartis): Die EMA beurteilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis des zur Behandlung von multipler Sklerose zugelassenen Wirkstoffs Fingolimod weiterhin als positiv. In die Produktinformation sollen strengere Warnhinweise und Anweisungen für eine engmaschige Überwachung aller Patienten nach

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Verabreichung der ersten Dosis aufgenommen werden. Die Überprüfung wurde initiiert, nachdem schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und ein Todesfall in den USA zu Beginn einer Fingolimod-Therapie aufgetreten waren. Fingolimod kann nach der ersten Dosis eine vorübergehende Bradykardie verursachen und möglicherweise einen AV-Block auslösen. Innerhalb der ersten sechs Stunden nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod sollen die kardiovaskulären Funktionen bei *allen* Patienten intensiv überwacht werden, bei Auffälligkeiten muss die Überwachung länger fortgeführt werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären oder zerebralen Vorerkrankungen sowie bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen, wird die Anwendung von Fingolimod nicht empfohlen. Wenn die Therapie dennoch als notwendig angesehen wird, soll ein Kardiologe hinzugezogen und die kardiovaskuläre Überwachung nach der ersten Dosis mindestens über die erste Nacht fortgesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Sicherheitshinweis zu **Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva** (z. B. Yasmin): Die FDA ordnet die Aufnahme eines Warnhinweises bezüglich eines erhöhten Thromboserisikos in den Produktinformationen Drospirenon-haltiger oraler Kontrazeptiva an, da ein höheres Risiko für venöse Thrombosen/Thromboembolien im Vergleich zu anderen Gestagenen bestehen kann. In Europa wurden die Produktinformationen bereits im November 2011 angepasst.
Mitteilung der FDA vom 10.04.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Stufenplanverfahren zu **Antiepileptika** wegen Verringerung der Knochendichte *eingeleitet*: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln aus der Gruppe der Antiepileptika wurden vorwiegend unter Langzeitanwendung Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Zur Aufnahme dieser Nebenwirkungen in die Produktinformationen hat das BfArM ein Stufenplanverfahren eingeleitet.
Mitteilung des BfArM vom 02.04.2012

Risikoverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu **Eisen-haltigen Injektionsarzneimitteln** *eingeleitet*: Gegenstand der Bewertung sind unter anderem die beobachteten schwerwiegenden allergischen Reaktionen. Es wird eine Nutzen-Risiko-Bewertung für alle in der EU zugelassenen Eisen-haltigen Injektionsarzneimittel angestrebt.
Mitteilung des BfArM vom 05.04.2012

Stufenplanverfahren Stufe II zu **Methotrexat-haltigen Arzneimitteln** *eingeleitet*: Das BfArM hat ein Stufenplanverfahren zum Risiko von versehentlichen Überdosierungen bei Methotrexat-haltigen Arzneimitteln

in rheumatologischen und dermatologischen Indikationen eingeleitet. Bei der Mehrzahl der Überdosierungen erfolgte versehentlich eine tägliche statt einer wöchentlichen Anwendung der Dosis, besonders, wenn Methotrexat von den Patienten selbst angewendet wurde. Die überwiegende Anzahl der Berichte beschreibt schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Neutropenien, Sepsis) einschließlich Todesfälle. Es gibt aber auch Berichte, in denen die Berechnung der Dosis im Rahmen einer Chemotherapie neoplastischer Erkrankungen auf der Basis der Körperoberfläche durch Angehörige der Gesundheitsberufe fehlerhaft erfolgte. Toxische Wirkungen können bereits bei geringen Dosen von 2 mg pro Tag, verabreicht über sechs Tage, zum Tod führen. Aus diesem Grund muss gegenüber Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe eine sorgfältige Aufklärung zur Dosierung erfolgen.
Mitteilung des BfArM vom 05.04.2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Briefe zu **Carbomedac** 10 mg/ml und **Carboplatin onkovis** 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Medac bzw. Onkovis): Bei den Zytostatika-Präparaten kann es innerhalb der Laufzeit zur Bildung von unlöslichen, kristallinen Partikeln kommen. Die durchgeführten Untersuchungen haben ergeben, dass es sich dabei um eine substanzspezifische Auskristallisation des Wirkstoffs handelt. Trotz dieser Ausfällungen liegt der Wirkstoffgehalt weiterhin innerhalb der Produktspezifikationen. Ab sofort muss vor der Verdünnung bei guter Beleuchtung geprüft werden, ob die Lösung frei von sichtbaren Partikeln ist und keine Trübung aufweist. Chargen, die sichtbare Partikel enthalten oder Trübungen aufweisen, dürfen nicht angewendet werden.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 204 vom 19.04.2012

Rote-Hand-Brief zu **Fentanylplastern** (z. B. Durogesic) wegen unkritischer Anwendung: Die unkritische Anwendung von Fentanylplastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Fentanylpflaster sind in Deutschland zum stark wirksamen Opioid der ersten Wahl geworden. Bei Verordnung und Umgang werden Empfehlungen für eine sichere Anwendung nicht immer beachtet: So werden Fentanylpflaster häufig bei opioidnaiven Patienten eingesetzt und durch die Verordnung von zu hohen Dosierungen bei Therapiebeginn können vor allem ältere und multimorbide Patienten gefährdet werden. Trotz Kontraindikation werden Fentanylpflaster auch bei akuten Schmerzen verordnet. Nur bei einem Viertel der Patienten liegen Erkrankungen vor, die beispielsweise wegen Schluckstörungen eine transdermale Schmerzmittelgabe erforderlich machen. Dies zeigt eine Untersuchung von Krankenversicherungsdaten aus den Jahren 2004 bis 2006.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 202 vom 11.04.2012

Rote-Hand-Brief zu **Strontiumranelat** (Protelos, Servier) wegen neuer Kontraindikationen: Das Mittel zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist kontraindiziert bei Patientinnen mit akuten venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE in der Vorgeschichte, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie. Darüber hinaus soll es nicht angewendet werden bei vorübergehender oder dauerhafter Immobilisierung, beispielsweise aufgrund von postoperativer oder sonstiger längerer Bettruhe. Bei Patientinnen über 80 Jahre mit Risiko für VTE soll Strontiumranelat nur mit Vorsicht angewendet werden.
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 201 vom 10.04.2012

Bettina Christine Martini,
Legau