

# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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



- Perampanel
- Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit
- Interaktionen durch CYP2C8
- Biolimus-beschichtete Stents bei STEMI
- Dritte internationale Schlaganfallstudie (IST-3)
- JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib bei Myelofibrose
- Notizen

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
30. Jahrgang · Heft 12  
Dezember 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, Hornburg  
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. 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/M.  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg  
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. 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. Johann 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 2012  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

**Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern** 373

Fakten und Mythen

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork

**Das neue Antiepileptikum Perampanel** 375

Eine aktuelle Übersicht

**Zertifizierte Fortbildung** 381



## Übersicht

Christof Schaefer und Corinna Weber-Schoendorfer, Berlin

**Aktuelle Aspekte zum Arzneimitteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit** 383

## Pharmakovigilanz

**Porträt eines Enzyms – CYP2C8** 391

## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung & Entwicklung** 394

Solide Malignome: Erste klinische Daten zu Anti-PD-1 und Anti-PD-L1 – Akuter Myokardinfarkt mit ST-Hebung: Biolimus-beschichteter Stent verbessert die Prognose

**Therapiehinweise** 396

Asthma bronchiale: Symptombasierte Dosierung inhalierbarer Glucocorticoide?  
– HIV-Infektion: Erste Vierfachkombination in einer Tablette – ERCP: Indometacin-Zäpfchen schützen vor Pankreatitis – IST-3: Intravenöse Thrombolyse beim ischämischen Insult – Warfarin-assoziierte zerebrale Blutungen: Schlechte Prognose trotz PPSB – Status epilepticus: Prästationäre Benzodiazepin-Gabe i. m. versus i. v.

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 403

Januskinase-Hemmer Tofacitinib bei RA – Juvenile idiopathische Arthritis: Etanercept bei drei weiteren Subtypen zugelassen – Metastasiertes Kolorektal-Ca: Längeres Gesamtüberleben mit Cetuximab plus FOLFIRI – Ruxolitinib: Erstes Medikament für Patienten mit Myelofibrose – Hepatitis B: Antivirale Behandlung kann Zirrhose zurückbilden – Lungenembolie: Rivaroxaban vergleichbar wirksam wie Warfarin

**Notizen** 411

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

**Impressum** 410

Jahresregister 2012

# Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern

## Fakten und Mythen

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat im September 2012 Empfehlungen zum Einsatz der neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran und Rivaroxaban bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern veröffentlicht (<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>).

Dabei handelt es sich um eine lesenswerte neutrale und definitiv industrieunabhängige Stellungnahme zu den neuen oralen Antikoagulanzen. Allerdings gibt es auch einige Aussagen in den AkdÄ-Empfehlungen, die einer Kommentierung bedürfen.

- Patienten mit Vorhofflimmern, die stabil mit oralen Vitamin-K-Antagonisten behandelt sind und deren International normalized Ratio (INR) die meiste Zeit im therapeutischen Bereich ist, müssen nicht auf die neuen Antikoagulanzen umgestellt werden. Diesem Statement kann uneingeschränkt zugestimmt werden. Die gesamte Diskussion, ob Patienten, die bereits gut auf Vitamin-K-Antagonisten eingestellt sind, umgestellt werden sollen oder nicht, geht allerdings völlig an der Hauptproblematik vorbei. Diese besteht darin, dass fast 50% aller Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland entweder *überhaupt nicht* antithrombotisch behandelt werden oder mit *Acetylsalicylsäure* behandelt werden, die in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern nur marginal wirksam ist [1] und in der Sekundärprävention Placebo nicht überlegen ist [2]. Die BAFTA-Studie bei über 75-Jährigen mit Vorhofflimmern in England hat eindrucksvoll gezeigt, dass Warfarin in der Schlaganfallprävention Acetylsalicylsäure weit überlegen ist und eine identische Häufigkeit an schwerwiegenden Blutungskomplikationen hat [3]. Die AVERROES-Studie hat gezeigt, dass Apixaban bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten nicht einsetzen wollen oder bei denen der Hausarzt annahm, dass diese zu gefährlich sind, deutlich wirksamer ist als Acetylsalicylsäure bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen [4, 5]. Daher gibt es meiner Meinung nach keine Rechtfertigung mehr, Patienten mit Vorhofflimmern mit Acetylsalicylsäure zu behandeln. Besteht tatsächlich ein hohes Blutungsrisiko, ist dieses bei oralen Antikoagulanzen genauso hoch wie bei Acetylsalicylsäure.
- Es wird in der AkdÄ-Empfehlung wie auch an anderen Stellen immer wieder angeführt, dass die neuen Antikoagulanzen gefährlich sind, weil es *kein Antidot* gäbe. Allerdings ist es illusorisch, davon auszugehen, dass bei akuten schwerwiegenden Blutungen die Gabe von Vitamin K einen Einfluss auf die Prognose der Blutung hätte. Eine detaillierte Analyse der RE-LY-Studiendaten zeigt, dass die Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Behandlung mit Dabigatran um 60 bis 70% geringer ist als bei Warfarin, dass die Prognose aber gleich schlecht ist: 40 bis 50% der Patienten versterben bei intrakraniellen Blutungen, und zwar unabhängig davon, ob sie mit Warfarin oder Dabigatran behandelt wurden [6]. Das lässt den Schluss zu, dass Vitamin K, das in diesen Fällen standardmäßig gegeben wurde, in dieser Situation völlig wirkungslos ist. Die gute Nachricht ist hier, dass sich für Dabigatran und Apixaban spezifische Antidote in der Entwicklung befinden.
- Zum *richtigen Verhalten bei schwerwiegenden Blutungskomplikationen* bestehen tatsächlich schwerwiegende Kommunikationsdefizite. Eine Reihe von Fachgesellschaften hat deshalb jetzt im *Deutschen Ärzteblatt* Empfehlungen abgegeben [7]. Im Moment gibt es aber keinerlei prospektiv erhobene Daten, wie in dieser Situation vorzugehen ist und ob Fresh frozen Plasma, Prothrombinkomplex

oder Faktor VII bei den neuen Antikoagulanzen wirklich wirksam ist. Notwendig ist hierzu ein prospektives Register, das Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Vitamin-K-Antagonisten und neuen Antikoagulanzen, der dann angewendeten Therapie und dem Outcome erfasst.

- Bei der *Kombination* der neuen Antikoagulanzen mit Thrombozytenfunktionshemmern ist das Blutungsrisiko erhöht, wie die großen Studien zum Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern zeigen. Dies gilt allerdings für Warfarin genauso. Besonders hoch mit einem Risiko von 4% pro Jahr ist das Risiko bei der sogenannten Triple-Therapie, also dem Einsatz von oralen Antikoagulanzen in Kombination mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, bei Patienten mit Vorhofflimmern (oder einer anderen Indikation für eine Dauerantikoagulation) und *Koronarstents*. Deshalb empfehlen die europäischen Leitlinien der Kardiologen, in dieser Situation beim akuten Koronarsyndrom bevorzugt nicht-beschichtete Stents einzusetzen. Die Triple-Therapie kann dann auf einen (bis zwei) Monate beschränkt werden.

#### Literatur

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
2. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
3. Mant J, Hobbs F, Fletcher K, Roalfe A, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
4. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–11. Epub May 11, 2012.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. Epub August 30, 2011.
6. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511–7. Epub April 12, 2012.
7. Steiner T, Böhm M, Lauifs U, Dichgans M, et al. Neue direkte orale Antikoagulantien: was im Notfall zu beachten ist. *Dtsch Arztebl* 2012;109:A1928–30.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

# Das neue Antiepileptikum Perampanel

## Eine aktuelle Übersicht\*

Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork

Die antiepileptische Pharmakotherapie ist unverändert der Standard der Epilepsiebehandlung. Die exzitabilitätsmindernde antiglutamaterge Wirkung ist ein wichtiger Ansatz; die bisher zugelassenen Medikamente berücksichtigen diese Option allerdings nicht oder kaum. Perampanel ist ein selektiver, nichtkompetitiver Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptorantagonist, der spezifisch antiglutamaterg wirkt. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Perampanel (Fycompa®) im Juli 2012 zur Zusatzbehandlung von Epilepsien fokalen Ursprungs bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren zugelassen. Diese Übersicht fasst die präklinischen und klinischen Daten einschließlich Pharmakologie und Resultaten der Zulassungsstudien zusammen.

*Arzneimitteltherapie 2012;30:375–80.*

Standard der Epilepsiebehandlung ist nach wie vor die chronische antiepileptische Pharmakotherapie zur Vorbeugung epileptischer Anfälle durch kontinuierliche, meist orale Applikation [11]. Mittlerweile steht neben den klassischen Antiepileptika eine Vielzahl neuer Substanzen zur Verfügung, von denen in Deutschland als erste Vigabatrin im Jahre 1992 eingeführt wurde [11]. Im Gegensatz zu anderen neurologischen Indikationen wie der Therapie des Morbus Parkinson oder der Migränebehandlung eint neue Antiepileptika nicht ein gemeinsames Wirkprinzip, wie dies bei den genannten Erkrankungen für Dopaminagonisten oder Triptane zutrifft. Vielmehr handelt es sich bei den neuen Antiepileptika um eine heterogene Gruppe verschiedenster Moleküle mit verschiedensten Wirkprinzipien, die sich letztlich zunächst nur anhand des Einführungsdatums nach 1992 als Gruppe zusammenfassen lassen.

Wenige neue Antiepileptika wiesen selektive Mechanismen auf, beispielsweise Vigabatrin über die irreversible Hemmung der GABA-Aminotransferase oder Tiagabin über die Blockade der Wiederaufnahme von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im synaptischen Spalt [11]. Auch Gabapentin, Pregabalin und Levetiracetam definieren sich zum Teil über einen spezifischen Wirkungsmechanismus: Gabapentin und Pregabalin modulieren Calciumkanäle durch die Besetzung spezifischer Bindungsstellen am Kanal [11, 12] und Levetiracetam wirkt über die Bindung einer sogenannten SV2A-Rezeptor-Bindungsstelle [11]. Die letzten in Deutschland eingeführten neuen Antikonvulsiva, Lacosamid und Retigabin, zeichneten sich im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ebenfalls durch einen spezifischen, nur diesen Substanzen eigenen Mechanismus aus, nämlich einerseits die langsame Inaktivierung von Natriumkanälen durch Lacosamid und andererseits die Öffnung inhibitorischer Kaliumkanäle durch Retigabin [11].

Es ist eine verlockende Idee, dass die etwa 30% pharmakotherapieresistenten Epilepsiepatienten möglicherweise eher mit Antiepileptika erfolgreich behandelt werden können, die einen von den etablierten Mechanismen differenziellen Effekt ausüben. Bei den etablierten Antikonvulsiva einschließlich der neuen Substanzen Lamotrigin, Oxcarbazepin und Eslicarbazepinacetat spielen neben den bereits genannten Mechanismen die Blockade spannungs- und gebrauchabhängiger Natriumkanäle, die Wirkung auf weitere spannungsabhängige Ionenkanäle – dabei insbesondere Calciumkanäle – sowie der aktivierende Einfluss auf inhibitorische Neurotransmitter (insbesondere GABA) eine wesentliche Rolle. Eine weitere denkbare und potenziell wichtige antikonvulsive Wirkweise ist der hemmende Einfluss auf exzitatorische Neurotransmitter, hier vor allem Glutamat.

Die bisher verfügbaren Antikonvulsiva haben nur zum Teil und dann eher schwach ausgeprägte antiglutamaterge Effekte. Dies gilt vor allem für Felbammat und Topirammat [11]. Mit Perampanel wird nun erstmals eine antiglutamaterge spezifisch wirksame Substanz in die Epilepsiebehandlung eingeführt, deren Zulassung zur Zusatztherapie von Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen ab einem Alter von 12 Jahren seitens der europäischen Zulassungsbehörde erfolgt ist. Die hier vorgelegte Übersichtsarbeit fasst den Wirkungsmechanismus, die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften und die Ergebnisse der Zulassungsstudien zusammen.

\* Modifizierter Nachdruck aus *Psychopharmakotherapie* 2012;19:202–8.

Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Landstraße 1, 77694 Kehl-Kork, E-Mail: bsteinhoff@epilepsiezentrum.de

## Substanz und Wirkungsmechanismus

Perampanel (Abb. 1) ist ein oral aktiver, nichtkompetitiver und hoch selektiver Antagonist am Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptor, der als Antiepileptikum entwickelt wurde [5]. AMPA-Rezeptoren finden sich vorwiegend an der postsynaptischen Membran exzitatorischer Synapsen im Gehirn. Sie weisen eine Glutamatbindungsstelle auf und leiten glutamatvermittelte postsynaptische Signale weiter [10]. Im menschlichen hippocampalen und neokortikalen Gewebe liegt bei Epilepsien eine Hyper sensitivität von AMPA-Rezeptoren und eine erhöhte Anzahl von Glutamatbindungsstellen vor [13, 14]. Aus diesem Grund erwartet man von AMPA-Rezeptorantagonisten ein therapeutisches antikonvulsives Potenzial [9, 10]. Perampanel hemmt wahrscheinlich den durch Glutamat induzierten Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, wodurch die neuronale Exzitabilität abnimmt [8]. Es konnte gezeigt werden, dass Perampanel nicht mit anderen ionotropen Glutamatrezeptoren wie dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor oder Kainat-Rezeptoren relevant interagiert [5, 10] und keine Phencyclidin-artigen Störwirkungen auf das Verhalten induziert, wie sie unter Einfluss verschiedener NMDA-Rezeptorantagonisten beobachtet wurden [10]. Mit Talampanel befindet sich ein weiterer AMPA-Rezeptorantagonist in klinischer Prüfung als Antiepileptikum [2].

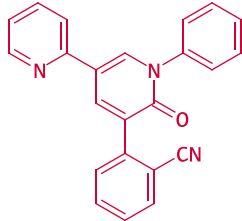


Abb. 1. Perampanel

## Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie [5]

Perampanel wurde in verschiedenen präklinischen Modellen eingesetzt [5]. Im Maximal-Elektroschock-Modell, das als Indikator für eine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle beim Menschen sprechen soll [12], wurde an Mäusen eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen [5]. Gleiches gilt für audiogene Anfälle der Maus [5], die ebenfalls als Modell für generalisierte tonisch-klonische Anfälle angesehen werden. Perampanel unterdrückt Pentylentetrazol-induzierte Anfälle der Maus, woraus sich auf einen therapeutischen Effekt auf klonische Anfälle schließen lässt. In allen drei klassischen präklinischen Anfallsmodellen waren die erforderlichen Dosen für eine Anfallskontrolle niedriger als für die traditionellen Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproinsäure. Im Amygdala-Kindling-Modell der Ratte, dem klassischen Modell für mesial-temporale Epileptogenese, erhöhte Perampanel dosisabhängig die Nachentladungsschwelle und verkürzte die Anfallsdauer der motorischen Anfallsphase und die Dauer der Nachentladungen. Im 6-Hz-Elektroschock-Modell der Maus, in dem zahlreiche verfügbare Antikonvulsiva unwirksam sind, war ebenfalls eine hohe Wirksamkeit von Perampanel nachweisbar. Die antikonvulsive Aktivität nimmt üblicherweise ab, wenn die Stimulationsintensität 22 mA überschreitet. Nur wenige Antikonvulsiva inhibieren Anfälle bei einer

Stimulationsintensität von 44 mA. Dosisabhängig ließ sich mit Perampanel auch unter diesen Stimulationsintensitäten ein inhibitorischer Effekt nachweisen. Perampanel wirkte dagegen nicht im klassischen Absences-Modell der Strasbourg-Ratte.

## Pharmakokinetik [1]

Perampanel wird rasch und komplett aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei gesunden Probanden ergab sich eine maximale Plasmakonzentration im Mittel eine Stunde nach Einnahme, wobei dieser Zeitraum zwischen 15 Minuten und zwei Stunden variierte. Nahrung reduzierte die maximale Plasmakonzentration, nicht aber das Ausmaß der Resorption. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nahe 100%. Perampanel wird zu 95% an Plasmaproteine gebunden. Es wird umfangreich oxidativ metabolisiert und anschließend glucuronidiert. Die oxidative Metabolisierung erfolgt im Wesentlichen durch die Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP3A5. Weitere Stoffwechselwege können aber nicht ausgeschlossen werden [Fachinformation Fycompa®]. Die Ausscheidung erfolgt zu 70% fäkal und zu 30% mit dem Urin.

Die mittlere Halbwertszeit von Perampanel beträgt 105 Stunden. Sie wird in Kombination mit Carbamazepin auf 25 Stunden gesenkt. Üblicherweise wird das Plasmafießgleichgewicht 14 Tage nach Beginn der Eindosierung erreicht. Die Pharmakokinetik ist linear. Im Dosisbereich zwischen 2 und 12 mg wurde die Dosisproportionalität gezeigt.

## Pharmakokinetische Interaktionen

Die Perampanel-Konzentration wird durch eine Inhibition von CYP3A kaum beeinflusst, wohl aber durch eine massive Induktion von CYP3A4, was sich in Interaktionsstudien niederschlug. Die Clearance von Perampanel steigt unter Einfluss des CYP3A4-Induktors Carbamazepin um das Dreifache und unter Einfluss von Phenytoin und Oxcarbazepin um das Zweifache. Unter Einfluss von Ketoconazol, einem potenten CYP3A-Inhibitor, kommt es dagegen nur zu einem leichten Anstieg der Konzentration und zu einer Verlängerung der Halbwertszeit um 15%.

Perampanel selbst ist kein potenter Enzyminduktor oder -inhibitor. Es hat keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramaten und Zonisamid. Die Clearance von Oxcarbazepin wird um 26% reduziert. Die Clearance von Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure wird unter der höchsten untersuchten Perampanel-Dosis zwar signifikant, aber nur im Ausmaß von unter 10% verändert. Unter einer Tagesdosis von 4 mg und 8 mg wurde kein Effekt von Perampanel auf Levonorgestrel oder Ethinyl-estradiol berichtet, während unter Tagesdosen von 12 mg die maximale Plasmakonzentration und die Konzentration über 24 Stunden von Levonorgestrel um etwa 40% fiel.

## Einnahmehinweise

Es wird empfohlen, Perampanel einmal täglich vor dem Zubettgehen einzunehmen. Unter Einfluss von Nahrung wird die maximale Plasmakonzentration reduziert und erst zwei

Stunden nach Einnahme erreicht. Eine fettreiche Mahlzeit senkt die Resorptionsrate: Die maximale Konzentration wird um 40% gesenkt, während das Resorptionsausmaß, die Konzentration über 24 Stunden und die Halbwertszeit nicht verändert werden. Man kann vermutlich daraus schließen, dass Plasmakonzentrationsspitzen, die für die Verträglichkeit eher störend und für die Wirksamkeit überflüssig sind, bei Einnahme von Perampanel nach Nahrungsaufnahme in der Praxis vermieden werden.

## Phase-II-Studien

Mit Perampanel wurden zwei Phase-II-Studien durchgeführt, um die maximal tolerierte Dosis zu ermitteln. Dabei handelte es sich um doppelt verblindete, Plazebo-kontrollierte Studien bei erwachsenen Patienten mit epileptischen Anfällen fokalen Ursprungs [6]. Die Patienten waren 18 bis 70 Jahre alt.

In der ersten Studie wurden sie für 12 Wochen mit Plazebo oder Perampanel behandelt, wobei die Perampanel-Dosis, beginnend mit 1 mg einmal oder zweimal täglich, über acht Wochen auf bis zu 4 mg einmal oder zweimal täglich erhöht wurde, gefolgt von einer vierwöchigen Erhaltungsphase mit der höchsten vertragenen Dosis. Insgesamt wurden 153 Patienten randomisiert (Perampanel zweimal täglich bei 51 Patienten, einmal täglich bei 51 Patienten und Plazebo bei 51 Patienten).

In der zweiten Studie erhielten die Patienten Plazebo oder einmalig pro Tag appliziertes Perampanel bis zu einer maximalen Dosis von 12 mg für 16 Wochen, mit einer Aufdosierung über 12 Wochen und einer Erhaltungsperiode über 4 Wochen. In die Studie wurden 48 Patienten eingeschlossen (Perampanel 38 Patienten, Plazebo 10 Patienten).

In der ersten Studie ergaben sich keine Verträglichkeitsunterschiede zwischen Plazebo und Perampanel, und zwar unabhängig davon, ob Perampanel einmal oder zweimal pro Tag gegeben wurde. In der zweiten Studie vertrugen die meisten Patienten Dosen von mehr als 6 mg Perampanel in einmal täglicher Applikation. In beiden Studien waren die häufigsten Störwirkungen zentralnervöser Art und überwiegend mäßig ausgeprägt.

Aus diesen Studien wurde auf einen anzustrebenden Dosierungsbereich zwischen 4 und 12 mg pro Tag bei einmal täglicher Gabe geschlossen und die nachfolgenden drei entscheidenden Zulassungsstudien entsprechend konzipiert.

## Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien

Perampanel wurde bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien ab einem Alter von 12 Jahren als Zusatzmedikation in insgesamt drei randomisierten, Plazebo-kontrollierten, multizentrischen Studien getestet [3, 4, 8]. Die Basismedikation bestand dabei aus ein bis drei Antiepileptika. In zwei Studien wurde eine Perampanel-Tagesdosis von 8 mg bzw. 12 mg mit Plazebo verglichen [3, 4], in der dritten Studie Dosen von 2 mg, 4 mg und 8 mg mit einem zusätzlich gegebenen Scheinmedikament [8]. Alle drei Studien führten letztlich in eine offene Weiterbeobachtung, in der dann als Maximaldosis 12 mg pro Tag möglich waren.

In den Zulassungsstudien wurde die Behandlung mit Perampanel immer in einer Dosis von 2 mg pro Tag begonnen. Je nach Randomisierung wurde dann wöchentlich in Schritten von 2 mg gesteigert. Die Erhaltungsdosis wurde über 13 Wochen beobachtet, ehe in einer Transitionsphase von vier Wochen schließlich in die offene Weiterbehandlung übergegangen werden konnte.

In allen drei Studien waren die primären Zielvariablen entsprechend den unterschiedlichen Vorgaben der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde

- die mediane Änderung der Anfallsfrequenz über 28 Tage im Vergleich zur Vorbeobachtungsphase bzw.
- die Responderrate, also die Zahl von Patienten, die eine Anfallsreduktion um mindestens 50% erfuhren.

Sekundäre Zielvariablen waren die mediane Veränderung der Frequenz von komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und die umfangreiche Erfassung von Sicherheitsparametern inkl. Laborparametern und EKG.

### Studie 306

In der Studie 306 [8] betrug die Zieldosis von Perampanel 2 mg, 4 mg und 8 mg. Die Studie wurde in Europa, Asien und Australien durchgeführt. 878 Patienten wurden rekrutiert, 712 randomisiert. Letztlich betrug die Behandlungsstärke n=185 in der Plazebo-Gruppe, n=180 in der 2-mg-Gruppe, n=172 in der 4-mg-Gruppe und n=169 in der 8-mg-Gruppe. Beendet wurde die Studie von 89,7%, 85,6%, 91,9% und 85,8% der Patienten. Ein Studienabbruch aufgrund von Störwirkungen erfolgte in 3,2% der Fälle unter Plazebo, in 5,6% der Fälle unter einer angestrebten Erhaltungsdosis von 2 mg Perampanel, in 2,9% unter 4 mg Perampanel und in 6,5% unter 8 mg Perampanel.

Die demographischen Merkmale waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die Dauer der Epilepsie betrug im Mittel 19,1 Jahre. 14,7% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Antiepileptikum ein, 85,3% zwei oder drei Antiepileptika. Die mediane Anfallshäufigkeit während der Vorbeobachtungsperiode von sechs Wochen lag je nach Behandlungsgruppe zwischen 9,3 und 10,9 Anfällen pro 28 Tage.

**Wirksamkeit.** Die mediane Änderung der Anfallshäufigkeit betrug in der Plazebo-Gruppe 10,7% und unter der Behandlung mit Perampanel dosisabhängig 13,6 bis 30,8%; für 4 mg und 8 mg Perampanel waren die Unterschiede statistisch signifikant ( $p=0,003$  bzw.  $p<0,001$ ; Tab. 1). Die Responderrate betrug unter Plazebo 17,9% und unter Perampanel 20,6 bis 34,9%; für 4 mg Perampanel und 8 mg Perampanel waren diese Unterschiede statistisch signifikant (Tab. 1). Um einen Responder zu erzielen, waren 37 Behandlungen mit 2 mg Perampanel, 8 Behandlungen mit 4 mg Perampanel und 6 Behandlungen mit 8 mg Perampanel notwendig (Numbers needed to treat).

Anfallsfreiheit wurde bei 1,2% der Patienten unter Plazebo, bei 1,9% unter 2 mg Perampanel, bei 4,4% unter 4 mg Perampanel und bei 4,8% unter 8 mg Perampanel erreicht. Zusätzliche Untersuchungen des globalen klinischen Eindrucks sprachen ebenfalls für einen positiven Effekt von Perampanel unter 4-mg- und unter 8-mg-Dosen.

**Verträglichkeit.** Schwindel und Schläfrigkeit waren die Störwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduk-

tion führten. Generell wurden Schwindel, Schläfrigkeit, Erschöpfung und Gangstörungen unter Perampanel mindestens doppelt so häufig beobachtet wie unter Placebo. Für Schwindel deutete sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung an. Kopfschmerzen wurden von 9 bis 11% der Patienten unter Perampanel berichtet, allerdings berichteten auch 8,6% der Patienten unter Placebo über diese Störwirkung. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlungen führten, traten bei 3,8% unter Placebo, bei 6,7% unter 2 mg Perampanel, bei 2,9% unter 4 mg Perampanel und bei 7,1% unter 8 mg Perampanel auf. Die am häufigsten zum Abbruch der Behandlung führenden Störwirkungen waren unter Perampanel Schwindel, Anfälle und Erschöpfung. Eine Verschlechterung der Anfallsituation, die als eine mehr als 50%ige Zunahme der Anfälle gegenüber der Vorbeobachtungsperiode definiert war, wurde unter Placebo bei 15%, unter 2 mg Perampanel bei 11%, unter 4 mg Perampanel bei 8% und unter 8 mg Perampanel ebenfalls bei 8% der Patienten beobachtet.

### Studie 305

In diese Studie [4], in der Placebo mit Perampanel in einer Erhaltungsdosis von 8 mg bzw. 12 mg verglichen wurde, wurden 496 Teilnehmer rekrutiert und letztlich 389 randomisiert. In der Placebo-Gruppe waren 136 Patienten, in der 8-mg-Gruppe 129 Patienten und in der 12-mg-Gruppe 121 Patienten. Studienbeender waren 88,2%, 83,7% und 76,9%, das heißt, 11,8%, 16,3% und 23,1% der Patienten brachen die Studie ab. Ein Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte unter Placebo bei 2,9%, unter 8 mg Perampanel bei 8,5% und unter 12 mg Perampanel bei 19% der Patienten.

Die Zielvariablen waren identisch mit denen der Studie 306. Die mediane prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit betrug unter Placebo 9,7%, unter 8 mg Perampanel 30,5% und unter 12 mg Perampanel 17,6%. Für beide untersuchten Perampanel-Dosen war dieser Unterschied statistisch signifikant (Tab. 1). Die Responderrate betrug unter Placebo 14,7%, unter 8 mg Perampanel 33,3% und unter 12 mg Perampanel 33,9%. Auch bezüglich dieses Kriteriums waren die Unterschiede statistisch signifikant (Tab. 1). Anfallsfreiheit wurde in der Erhaltungsphase in der Placebo-Gruppe bei 1,7%, mit 8 mg Perampanel bei 2,8% und mit 12 mg Perampanel bei 6,5% der Patienten erreicht. Die globale Evaluation der klinischen Effizienz sprach signifikant für Perampanel.

Störwirkungen traten unter Placebo bei 68,4%, unter 8 mg Perampanel bei 86,8% und unter 12 mg Perampanel bei 86,0% der Patienten auf, schwerwiegende Störwirkungen bei 5,1%, 7,8% und 9,9%. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (mit einer Häufigkeit von mehr als 10%) betrafen Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Kopfschmerzen, wobei erneut Kopfschmerzen in der Placebo-Gruppe gleich häufig berichtet wurden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisänderung oder einem Studi-

Tab. 1. Wirksamkeit von Perampanel in den Zulassungsstudien (n-Zahlen siehe Text)

Studie	Placebo	Verum			
		2 mg	4 mg	8 mg	12 mg
<b>Mediane Änderung der Anfallshäufigkeit</b>					
Studie 306, Krauss et al., 2012 [8]	-10,7%	-13,6	-23,3%	-30,8%	-
p-Wert	-	n. s.#	0,003	<0,001	-
Studie 305, French et al., 2012 [4]	-9,7%	-	-	-30,5%	-17,6%
p-Wert	-	-	-	0,0008	0,0105
Studie 304, French et al., 2012 [3]	-21,0%	-	-	-26,3%	-34,5%
p-Wert	-	-	-	0,0261	0,0158
<b>Responderrate</b>					
Studie 306, Krauss et al., 2012 [8]	17,9%	20,6%	28,5%	34,9%	-
p-Wert	-	n. s.#	0,013	<0,001	-
Studie 305, French et al., 2012 [4]	14,7%	-	-	33,3%	33,9%
p-Wert	-	-	-	0,0018	0,0006
Studie 304, French et al., 2012 [3]	26,4%	-	-	37,6%	36,1%
p-Wert	-	-	-	0,076#	0,091#

#nicht signifikant

enabbruch führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erschöpfung, Ataxie und Asthenie.

### Studie 304

Auch in dieser multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie [3] wurde Perampanel in einer Erhaltungsdosis von 8 mg oder 12 mg mit Placebo bei Patienten verglichen, die mindestens 12 Jahre alt waren, an therapieresistenten Epilepsien mit Anfällen fokalen Ursprungs erkrankt waren und mindestens ein bis drei Antiepileptika als Basismedikation einnahmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Nach einer Vorbeobachtungsperiode von sechs Wochen mit stabiler Medikation folgte eine sechswöchige Aufdosierungsphase mit nachfolgend dreizehnwöchiger Erhaltungsperiode. Die primären Zielvariablen waren mit den anderen beiden zulassungsrelevanten Studien identisch. Von 534 rekrutierten Patienten wurden letztlich 390 randomisiert. In der Placebo-Gruppe waren 121 Patienten, 133 Patienten wurden mit 8 mg Perampanel und 134 Patienten mit 12 mg Perampanel behandelt. Die Studie beendeten 87,6%, 85,7% und 74,6%, entsprechend betrug die Quoten der Studienabbrecher 12,4%, 14,3% und 25,4%. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen in der Placebo-Gruppe 5,8%, in der 8-mg-Gruppe 6,8% und in der 12-mg-Gruppe 17,9% der Patienten ab.

In dieser Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit der hohe Anteil von erfolgreichen Therapien unter Placebo bemerkenswert und statistisch relevant. Die mediane prozentuale Abnahme der Anfallshäufigkeit betrug unter Placebo 21,0%, unter 8 mg Perampanel 26,3% und unter 12 mg Perampanel 34,5%. Die Ergebnisse unter Perampanel waren statistisch signifikant besser (Tab. 1). Dies galt nicht für die Zielvariable der Responderrate, die für Placebo 26,4%, für 8 mg Perampanel 37,6% und für 12 mg Perampanel 36,1% betrug. Perampanel war hinsichtlich dieser Zielvariable nur im Trend, aber nicht signifikant besser (Tab. 1). Die Zahl der Behandlungen bis zu einem erfolgreichen Ergebnis im Sinne eines Responders (Numbers needed to treat) betrug 9 bzw.



Tab. 2. Unerwünschte Ereignisse in allen drei Zulassungsstudien [3, 4, 8]

	Plazebo (n=442)	Verum			
		2 mg (n=180)	4 mg (n=172)	8 mg (n=431)	12 mg (n=255)
Unerwünschte Ereignisse gesamt [%]	66,5	61,7	64,5	81,2	89,0
Schwindel [%]	9,0	10,0	16,3	31,8	42,7
Müdigkeit („somnolence“) [%]	7,2	12,2	9,3	15,5	17,6
Kopfschmerzen [%]	11,3	8,9	11,0	11,4	13,3
Erschöpfung („fatigue“) [%]	4,8	4,4	7,6	8,4	12,2
Irritabilität [%]	2,9	3,9	4,1	6,7	11,8
Stürze [%]	3,4	1,1	1,7	5,1	10,2
Übelkeit [%]	4,5	2,2	2,9	5,8	7,8
Nasopharyngitis [%]	4,1	3,9	5,2	5,3	4,3
Infektionen der oberen Atemwege [%]	2,7	6,1	3,5	3,2	3,9
Ataxie [%]	0,0	0,0	0,6	3,2	8,2
Gleichgewichtsstörung [%]	0,5	0,0	0,0	5,1	3,1

10. Die Anfallsfreiheitsquoten betragen 0% für Plazebo, 2,6% für 8 mg Perampanel und 2,0% für 12 mg Perampanel. Eine globale klinische Verbesserung wurde statistisch signifikant nur unter der Behandlung mit 8 mg Perampanel beschrieben. Die ungewöhnlich hohe Plazebo-Erfolgsrate erklärte sich zum großen Teil dadurch, dass in bestimmten Ländern (Mittel- und Südamerika) extrem hohe Plazebo-Raten beobachtet wurden, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit methodisch negativ auf die Datenqualität und letztlich auch auf das Wirksamkeitsergebnis auswirkten.

Störwirkungen wurden generell bei 82,6% unter Plazebo, 88,0% unter 8 mg Perampanel und 91,8% unter 12 mg Perampanel beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder einem Abbruch führten, wurden unter Plazebo bei 5,0%, unter 8 mg Perampanel bei 22,6% und unter 12 mg Perampanel bei 33,6% berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in einer Häufigkeit von 5,0%, 6,0% und 6,7% auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 10% betrafen Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen (neuerlich mit einer hohen Plazebo-Rate, die sich von Perampanel nicht unterschied), Stürze, Irritabilität und Ataxie.

Die Wirksamkeitsergebnisse und die zusammengefassten Störwirkungen der drei zulassungsrelevanten Studien werden in den **Tabellen 1, 2** und **3** wiedergegeben.

Die Ergebnisse der Studien führten zur Zulassung von Perampanel seitens der europäischen Zulassungsbehörde für die Zusatzbehandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, bei denen trotz einer antiepileptischen Basismedikation weiterhin Anfälle fokalen Ursprungs auftreten. Die Studienergebnisse sind in dreierlei Hinsicht interessant:

■ Es wird klar gezeigt, dass Perampanel als erster selektiver, nichtkompetitiver AMPA-Rezeptorantagonist als Zusatzmedikation bei schwer behandelbaren fokalen Epilepsien wirksam ist. Dies lässt hoffen, dass mit

Perampanel eine zusätzliche effiziente Möglichkeit zur Therapie schwer behandelbarer Epilepsien zur Verfügung gestellt wird.

■ Es zeigt sich auch im Entwicklungsprogramm von Perampanel, dass die Auswahl von Studienzentren bei multizentrischen Studien essenziell sein kann. In der Studie 304 waren die Ergebnisse von Perampanel letztlich deswegen schlechter als in den anderen Studien, weil die Rate von Plazebo-Respondern deutlich höher war. Dies wiederum ließ sich auf die besonders hohen Erfolgsquoten unter Plazebo in Mittel- und Südamerika zurückführen. Es bleibt zu hoffen, dass auch bei zukünftigen Entwicklungsprogrammen mehr auf die Qualität der Studienzentren als unter Umständen auf das Tempo der Rekrutierung geachtet wird.

■ Die Wirksamkeitsdaten deuten an, dass zwischen 8 mg Perampanel und 12 mg Perampanel ein Plateau besteht. Die höhere Störwirkungsrate unter 12 mg ist wesentlich für dieses Resultat bei einer Intention-to-treat-Analyse verantwortlich. Trotzdem zeigt die Post-hoc-Analyse, dass Patienten durchaus von einer höheren Dosierung (12 mg) profitieren können. Entsprechend wurde auch das Zulassungsdossier formuliert.

### Besondere Aspekte der Verträglichkeit

Aufgrund des neuen Wirkungsmechanismus der Substanz hat man in den Zulassungsstudien besonderen Wert auf eine sehr umfangreiche Verträglichkeitsprüfung gelegt. In keiner der drei Zulassungsstudien wurden relevante Laborauffälligkeiten oder EKG-Veränderungen gesehen. Die

Tab. 3. Unerwünschte Ereignisse in allen drei Zulassungsstudien, die zu Dosisänderungen (> 2 %) oder zum Studienabbruch (> 1 %) führten [3, 4, 8]

	Plazebo (n=442)	Verum			
		2 mg (n=180)	4 mg (n=172)	8 mg (n=431)	12 mg (n=255)
Unerwünschte Ereignisse gesamt [%]	66,5	61,7	64,5	81,2	89,0
<b>Schwindel</b>					
• Dosisänderung [n (%)]	4 (0,9)	0	6 (3,5)	37 (8,6)	42 (16,5)
• Studienbeendigung [n (%)]	4 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	9 (2,1)	11 (4,3)
<b>Müdigkeit („Somnolence“)</b>					
• Dosisänderung [n (%)]	2 (0,5)	0	0	17 (3,9)	13 (5,1)
• Studienbeendigung [n (%)]	1 (0,2)	1 (0,6)	0	2 (0,5)	7 (2,7)
<b>Erschöpfung („Fatigue“)</b>					
• Dosisänderung [n (%)]	1 (0,2)	0	1 (0,6)	8 (1,9)	3 (1,2)
• Studienbeendigung [n (%)]	0	2 (1,1)	2 (1,2)	1 (0,2)	2 (0,8)
<b>Irritabilität</b>					
• Dosisänderung [n (%)]	0	0	0	1 (0,2)	8 (3,1)
• Studienbeendigung [n (%)]	1 (0,2)	0	0	1 (0,2)	3 (1,2)
<b>Ataxie</b>					
• Dosisänderung [n (%)]	0	0	0	5 (1,2)	7 (2,7)
• Studienbeendigung [n (%)]	0	0	0	3 (0,7)	4 (1,6)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rate von allergischen Hautausschlägen war niedrig, sie betrug unter Plazebo 1,6%, unter 2 mg Perampanel 1,1%, unter 4 mg 2,3%, unter 8 mg 2,8% und unter 12 mg 2,0%. Psychiatrische unerwünschte Ereignisse waren selten, was im Kontext des Wirkungsmechanismus vom Perampanel von größerer Bedeutung ist. Schlaflosigkeit wurde unter Plazebo bei 3,6% der Patienten beobachtet, die entsprechenden Häufigkeiten betragen für 2 mg, 4 mg, 8 mg und 12 mg Perampanel 1,1%, 1,2%, 3,5% und 4,3%. Für Angst betragen diese Quoten (Plazebo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg Perampanel) 1,1%, 2,2%, 1,7%, 3,0% und 3,5%, für Aggression 0,5%, 0,6%, 0,6%, 1,6% und 3,1%, für Depression 1,6%, 0,6%, 0,6%, 0,7% und 2,4%. Gedächtnisstörungen traten bei 1,1% der Patienten unter Plazebo auf, die Häufigkeit betrug unter 2 mg Perampanel 1,1%, unter 4 mg 0%, unter 8 mg 1,2% und unter 12 mg 2,0%.

### Zusätzliche Ergebnisse aus der offenen Weiterbehandlungsstudie [7]

Offensichtlich war die Häufigkeit von zentralnervösen unerwünschten Ereignissen niedriger, wenn – wie in der Transition zur offenen Weiterbehandlung – die Dosierung alle zwei Wochen und nicht jede Woche um 2 mg Perampanel gesteigert wurde. In der Konversionsphase erreichten mehr als 91% der Patienten Dosishöhen von 10 mg oder 12 mg, was dafür spricht, dass unter diesen Bedingungen eher noch höhere Dosen erreicht werden können. Unerwünschte Effekte, die zu einer Studienbeendigung bzw. zu einem Therapieende führten, waren unter diesen Bedingungen mit 11,7% eher selten. Vergleicht man die mediane Anfallsreduktion der Patienten, die während der Studien Verum erhalten hatten, mit den Patienten, die in der verblindeten Studienphase mit Plazebo behandelt wurden und dann auf Perampanel in der offenen Weiterbehandlung eingestellt wurden, ergibt sich auch im Langzeitverlauf von einem Jahr hinsichtlich der Wirksamkeit kein Unterschied. Die mediane prozentuale Anfallsreduktion nach einem Jahr betrug bei Patienten, die während der gesamten Zeit mit Verum behandelt wurden 48,8% und bei den vormals mit Plazebo behandelten Patienten 49,2%.

### Zusammenfassende Bewertung

Perampanel ist eine interessante neue Option zur Behandlung von Epilepsien. Es wird aufmerksam zu verfolgen sein, ob der neue Wirkungsmechanismus es tatsächlich wie erhofft ermöglichen wird, zumindest bei einigen bislang nur unzureichend therapierbaren Epilepsien Therapieerfolge zu erzielen. Das pharmakologische Profil von Perampanel ist für die Zusatzgabe vorteilhaft, weil es genügt, das Medikament in einer Einmaldosis abends zusätzlich einzunehmen. Für Patienten, die ohnehin schon eine Basisedikation einnehmen müssen, ist dies ein durchaus wichtiger Akzeptanzfaktor. Im Epilepsiezentrum Kork wurden seit der Markteinführung knapp 50 Patienten auf Perampanel eingestellt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann lediglich konstatiert werden, dass Störwirkungen eher selten sind und entsprechend der Zulassungsstudien überwiegend Schwindel und Müdigkeit betrafen. Ungewöhnliche, bis-

lang nicht erfasste Störwirkungen sind uns bisher noch nicht aufgefallen. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss man bei der Wertung der Wirksamkeit Geduld aufbringen. Deswegen wird es auch schwierig sein, innerhalb des ersten Jahres nach Zulassung bereits ausreichend und realitätsnah eine Kosten-Nutzen-Bewertung abzugeben.

### Interessenkonflikte

BS gibt folgende potenziellen Interessenkonflikte an: Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Eisai, GlaxoSmithKline und UCB; Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Bial, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline und UCB; Forschungsbeihilfe für die Einrichtung von Bial, Carbamed, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis und UCB, sonstige Unterstützung für die Einrichtung von Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis und UCB.

### The new antiepileptic drug perampanel

Antiepileptic drug (AED) treatment is still the golden standard of epilepsy treatment. In general, various antiepileptic modes of action are possible. Although it is obvious that the antiglutamatergic reduction of hyperexcitability should be a major strategy, currently licenced AEDs do not or hardly address this option.

For the first time, with perampanel, a selective, non-competitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonist is now available that has specific antiglutamatergic effects.

The European regulation authorities approved perampanel for the add-on treatment of epilepsies of focal origin in patients with difficult-to-treat epilepsies and a minimum age of 12 years.

This review summarizes all relevant preclinical and clinical data including pharmacology and pivotal phase III trials.

*Key words:* Epilepsy, antiepileptic drug treatment, glutamate, perampanel

### Literatur

- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res* 2010;92:89–124.
- Chappell AS, Sander JW, Brodie MJ, Chadwick D, et al. A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures. *Neurology* 2002;58:1680–2.
- French J, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589–96.
- French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2012. Im Druck. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x. (Epub ahead of print).
- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1331–40.
- Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation trials. *Acta Neurol Scand* 2012;125:8–15.
- Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, et al. Perampanel, a selective, non-competitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. Im Druck. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x. (Epub ahead of print).
- Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408–15.
- Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug treatment. *Neurotherapeutics* 2007;4:18–61.
- Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11:56–63.
- Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. *Klin Neurophys* 2012;43:131–7.
- Steinhoff BJ, Herrendorf G, Bittermann H-J, Kurth C. Neue Antiepileptika: Gabapentin. *Epilepsie-Blätter* 1995;8:3–11.
- Vollmar W, Gloger J, Berger E. RNA editing (R/G site) and flip-flop splicing of the AMPA receptor subunit GluR2 in nervous tissue of epilepsy patients. *Neurobiol Dis* 2004;15:371–9.
- Zilles K, Qu MS, Köhling R, Speckmann EJ. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 1999;94:1051–61.

# Perampanel

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Zuordnung Wirkstoff/Wirkungsmechanismus bekannter Antiepileptika ist falsch?

- A Pregabalin – Modulation von Calciumkanälen
- B Retigabin – Öffnung inhibitorischer K<sup>+</sup>-Kanäle
- C Tiagabin – Blockade der Wiederaufnahme von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im synaptischen Spalt
- D Topiramat – langsame Inaktivierung von Na<sup>+</sup>-Kanälen

### 2. Perampanel beeinflusst selektiv die Wirkung von

- A GABA
- B Glutamat
- C Noradrenalin
- D Serotonin

### 3. Welche Aussage zu AMPA-Rezeptoren ist falsch?

- A AMPA steht für Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
- B Bei Epilepsiepatienten liegt im Hippocampus eine Hyper sensitivität von AMPA-Rezeptoren vor
- C AMPA-Rezeptoren liegen hauptsächlich an der präsynaptischen Membran inhibitorischer Synapsen
- D Perampanel ist ein nichtkompetitiver AMPA-Rezeptorantagonist

### 4. Welche Aussage zu experimentellen Pharmakologie von Perampanel ist falsch?

- A Seine Wirkung im Maximal-Elektroschock-Modell der Maus spricht für eine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle
- B Im Tiermodell für klonische Anfälle wurden für eine Anfallskontrolle höhere Perampanel- als Carbamazepin-Dosen benötigt
- C Im Amygdala-Kindling-Modell verkürzte Perampanel die Dauer der motorischen Anfallsphase
- D Im Tiermodell für Absencen war Perampanel unwirksam

### 5. Welche Aussage zur Pharmakokinetik von Perampanel ist richtig?

- A Die Bioverfügbarkeit beträgt 60 bis 70%
- B Die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit führt zu einer erhöhten Plasmaspitzenkonzentration
- C CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin) verkürzen die Halbwertszeit von Perampanel deutlich
- D Die Clearance von Lamotrigin wird durch Perampanel verdoppelt

### 6. Welche Aussage zu den drei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ist falsch?

- A Perampanel wurde in Tagesdosen von 2 bis 12 mg untersucht
- B Eingeschlossen wurden Patienten mit therapieresistenter Epilepsie mit Anfällen fokalen Ursprungs
- C Kinder und Jugendliche waren ausgeschlossen

- D Um den Vorgaben verschiedener Zulassungsbehörden zu entsprechen, wurden 2 primäre Endpunkte ausgewertet

### 7. Welche Aussage zu diesen Studien ist richtig?

- A Es wurden Daten von 1480 Patienten ausgewertet
- B Die Wirkung der Erhaltungsdosis wurde über vier Monate beobachtet
- C In den meisten Gruppen beendeten 70 bis 80% der Patienten die Studie protokollgemäß
- D Die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen war unabhängig von der Perampanel-Dosis

### 8. Wirksamkeit von Perampanel in den Phase-III-Studien: Was trifft nicht zu?

- A In Bezug auf die Abnahme der Anfallsfrequenz bestand ab 4 mg/Tag ein signifikanter Unterschied zu Placebo
- B Mit 8 mg/Tag erzielte etwa ein Drittel der Patienten eine Anfallsreduktion um mindestens 50%
- C Eine der Studien zeigte eine ungewöhnlich hohe Placebo-Erfolgsrate
- D Mit Perampanel wurde bei 5 bis 10% der Patienten Anfallsfreiheit erreicht

### 9. Verträglichkeit von Perampanel: Welches unerwünschte Ereignis trat am häufigsten auf?

- A Ataxie
- B EKG-Veränderungen
- C Schwindel
- D Übelkeit

### 10. Anwendung von Perampanel in der Praxis: Welche Aussage trifft zu?

- A In der offenen Weiterbehandlung im Anschluss an die Phase-III-Studien erreichten über 90% der Patienten Tagesdosen von 8 mg
- B Bei den Patienten, die an der offenen Weiterbehandlung teilnahmen, war die Anfallsfrequenz nach einem Jahr im Vergleich zur Vorbeobachtungsphase nahezu halbiert
- C Perampanel soll morgens eingenommen werden
- D Weil in den Studien Transaminasenerhöhungen beobachtet wurden, sollten die Leberfunktionsparameter zu Therapiebeginn dreiwöchentlich geprüft werden

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

### Lösungen aus Heft 10/2012

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Perampanel

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. 12. 2012 bis  
15. 1. 2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Januar 2013** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Aktuelle Aspekte zum Arzneimiteleinsatz in Schwangerschaft und Stillzeit

Christof Schaefer und Corinna Weber-Schoendorfer, Berlin\*

Die meisten akuten und chronischen Erkrankungen sprechen weder gegen das Austragen einer Schwangerschaft noch rechtfertigt es eine Schwangerschaft oder Stillen, dass der Schwangeren eine notwendige Behandlung vorenthalten wird. Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen, sollte bei jeder Therapie bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter von einer möglichen Gravidität ausgegangen werden und Arzneimittel mit ausreichender Dokumentation ihrer Verträglichkeit für das Ungeborene bevorzugt werden. Für die meisten Erkrankungen gibt es Medikamente, bei denen die klinischen Erfahrungen gegen nennenswerte entwicklungsstoxische Risiken sprechen. Doch auch sie sind nicht selten mit Warnhinweisen versehen, die vor einem Einsatz bei Schwangeren warnen. Dieser Artikel skizziert den aktuellen Kenntnisstand zu potenziell problematischen Medikamenten, wie Antihypertensiva, Antiepileptika, Psychopharmaka, Cumarin-Antikoagulantien, Retinoide, spezielle Antibiotika und immunmodulatorische Substanzen und gibt Therapieempfehlungen zu häufigen Erkrankungen.

*Arzneimitteltherapie 2012;30:383–90.*

## Risikoabschätzung nach Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft

Medikamente in der Schwangerschaft verunsichern Apotheker- und Ärzteschaft sowie Schwangere gleichermaßen. Informationssuche in adäquaten Medien und eine kritische Interpretation von Studienergebnissen helfen, bisher häufig beobachtete Fehlentscheidungen zu vermeiden. Hierzu zählen Fehlverordnungen, schlechte Compliance und Überreaktionen nach Einnahme vermeintlich riskanter Mittel bis hin zum ungerechtfertigten Abbruch einer Schwangerschaft. Dabei gibt es für die meisten Erkrankungen akzeptable Arzneimittel und selten Anlass, das Austragen einer Schwangerschaft wegen Medikamenten infrage zu stellen. Das für alle Schwangere geltende Basisrisiko von etwa 3% grobstruktureller, bei Geburt erkennbarer Fehlbildungen ist bei einer Monotherapie mit den heute bekannten Teratogenen (Tab. 1 und Kasten) um den Faktor 2 bis 3 erhöht – mit Ausnahme des deutlich riskanteren Thalidomids, der Retinoide und möglicherweise des Mycophenolats. Dieser Artikel soll den aktuellen Stand der Diskussion zu einigen wichtigen Medikamentengruppen vermitteln.

### Teratogenität

Äußerlich durch chemische oder physikalische Einwirkungen verursachte Organentwicklungsstörungen des Embryos

### Fetotoxizität

Toxische Einwirkungen auf das ungeborene Kind jenseits des 1. Trimenons

## Schwangerschaft – was sagen Rote Liste und Beipackzettel?

Risikoklassifikationen und kurz gefasste Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit in der Roten Liste oder auf Packungsbeilagen sind häufig nicht aktuell bzw. zu allgemein und daher irreführend. So bedeutet der Hinweis „Schwangerschaft: kontraindiziert“ in dem einen Fall eine ernstzunehmende Warnung vor einem entwicklungsstoxischen Risiko, im anderen Fall jedoch lediglich, dass die vorliegenden Erfahrungen als nicht ausreichend angesehen werden. Dieses Problem gibt es auch in anderen Ländern, beispielsweise im Zusammenhang mit der FDA-Klassifizierung in den USA [21].

Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat 2008 eine neue Richtlinie zur Schwangerschaft herausgegeben, die zu einer restriktiveren Verwendung des Terminus „kontraindiziert“ auffordert und empfiehlt, diesen möglichst nicht zu verwenden, wenn keine therapeutisch wirksamen Alternativen ohne Gegenanzeige verfügbar sind [13].

## Off-Label-Use

Praxisrealität ist, dass Schwangere behandelt und gegebenenfalls krankheitsbedingte Auswirkungen auf den

\* Modifizierter Nachdruck aus *Krankenhauspharmazie* 2012;33:347–54.

Priv.-Doz. Dr. med. Christof Schaefer, Dr. med. Corinna Weber-Schoendorfer, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10, 14050 Berlin, E-Mail: christof.schaefer@charite.de

**Glossar**

- Anophthalmie:** Fehlen eines oder beider Augen
- Aplasia cutis:** Heterogene Gruppe von Erkrankungen mit angeborenen, umschriebenen Hautdefekten, die i. d. R. narbig epithelisieren; die Mehrzahl der Läsionen befindet sich an der Kopfhaut
- Choanalatresie:** Angeborener, membranöser oder knöcherner Verschluss der posterioren, paarigen Öffnungen der Nasenhöhle (Choanen), der ein- oder beidseitig sein kann
- Cutis laxa:** Abnorm überdehnbare, unelastische Haut, die sich nach Abheben nicht retrahiert
- Ebsteinanomalie:** Kongenitale Fehlbildung der Trikuspidalklappe, die mit einer Deformierung und Verlagerung der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel einhergeht. Ein aufgedehntes Foramen ovale (in ca. 75 % der Fälle) bzw. ein Vorhof-Scheidewand-Defekt (in ca. 5 % der Fälle) führt zu einem Kurzschluss des strömenden Blutes von der rechten zur linken Herzseite (Rechts-Links-Shunt) unter Umgehung der Lunge. Durch die Fehlbildung der Trikuspidalklappe pendelt das Blut zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer, da hier ein dichter Verschluss nicht möglich ist.
- Floppy-Infant-Syndrom:** Beim Neugeborenen bestehende Muskelschwäche mit Atemdepression, Trinkschwäche, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie
- Hydrozephalus:** Sog. Wasserkopf; Erweiterung der Liquorräume
- Mikrognathie:** Syn. Brachygnathie; sog. Vogelgesicht; meist angeborene extreme Kleinheit des Unterkiefers
- Mikrophthalmie:** Angeborene, unübliche Kleinheit oder auch nur rudimentäre Ausbildung eines oder beider Augäpfel
- Möbius-Sequenz:** Syn. Möbius-Syndrom; angeborenes Syndrom, das sich in erster Linie durch bleibende Lähmungen im Gesicht äußert
- Oligohydramnion:** Mangel an Fruchtwasser (<400 ml); als Folge werden Lungenhypoplasie und Kontrakturen der großen Gelenke beobachtet
- Spina bifida:** Spaltbildungen im hinteren oder vorderen Teil der Wirbelsäule, meist dorsal im Lumbal- oder Sakralbereich als Folge einer Entwicklungsstörung im Mutterleib

Embryo verhindert werden müssen. Nicht selten ist dies nur mit Medikamenten möglich, die für Schwangere in der Fachinformation als „kontraindiziert“ gekennzeichnet sind, was dann einem sogenannten Off-Label-Use entspricht. Nach deutscher Rechtsprechung ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln nicht rechtswidrig, wenn das Medikament mit Gegenanzeige Schwangerschaft nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinreichend wirksam und unbedenklich ist und eine gleichwertige therapeutische Alternative nicht zur Verfügung steht. Die Unbedenklichkeit ist relativ zu verstehen, das heißt, es steht kein anderes wirksames Medikament zur Verfügung, das sicherer erscheint, und eine Nichtbehandlung wäre im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung riskanter [23]. Bei der Auswahl eines akzeptablen Arzneimittels muss im Sinne einer vergleichenden Risikobewertung dasjenige Medikament gefunden werden, zu dem nach aktueller wissenschaftlicher Datenlage die meisten Erfahrungen und keine oder vergleichsweise geringe Verdachtsmomente vorliegen.

**Informationsquellen**

Aktuelle Daten zur Verträglichkeit von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit finden sich in Fachbüchern (z. B. [26]) und deutschen sowie amerikanischen Datenbanken [z. B. 34, 35, 36]. Therapieempfehlungen und vergleichende Risikobewertungen finden sich allerdings nur im oben genannten Fachbuch [26] und der embryotox-Datenbank [34]. Außerdem kann man sich direkt an spezialisierte Beratungseinrichtungen, beispielsweise an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin, wenden.

**Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft**

Für die meisten im reproduktionsfähigen Alter vorkommenden Erkrankungen gibt es ausreichend erprobte und akzeptable Therapieoptionen (Tab. 2).

**Hypertoniebehandlung**

Die Therapie der arteriellen Hypertonie von Schwangeren unterscheidet sich erheblich von der Nichtschwangerer. In der Schwangerschaft geht es darum, das Risiko für mütterliche Komplikationen zu senken und für eine ungestörte fetale Entwicklung zu sorgen. Infrage kommen in erster Linie Methyldopa, aber auch Metoprolol und Nifedipin. Bei den Mutter und Fetus mehr gefährdenden, durch Präeklampsie bedingten Hochdruckformen haben sich Nifedipin oral, Urapidil i.v. und mit Einschränkung Dihydralazin/Hydralazin i.v. bewährt; auch Beta-Rezeptorenblocker können gegeben werden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind fetotoxisch und können bei Anwendung im zweiten und dritten Trimenon über eine Hypotonie und Einschränkung der Nierenperfusion beim Feten zu einer ischämisch bedingten tubulären Nierendysgenese führen (Tab. 3). Infolgedessen wurden Oligohydramnion, dialysepflichtige Anurie des Neugeborenen, Verknöcherungsstörungen der Schädelkalotte, Lungenhypoplasie und Gelenkkontrakturen beobachtet [22]. Etwa ein Drittel der nach der 20. Schwangerschaftswoche mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten therapierten Frauen entwickelt ein Oligohydramnion, das erste sichtbare Zeichen einer durch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verursachten Fetopathie. Nach Anwendung im ersten Trimenon wurden keine substanziellen Hinweise auf Teratogenität von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten beobachtet.

**Antiepileptika**

Die klassischen Antiepileptika Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Primidon und Phenytoin haben sich als teratogen erwiesen (Primidon wird zu Phenobarbital metabolisiert) [26]. Nach den Aussagen der bisher vorliegenden Studien muss man bei einer Monotherapie durchschnittlich mit einer Verdopplung der Fehlbildungshäufigkeit rechnen. Bei Valproinsäure ist das Risiko am höchsten. Dies gilt erst recht für eine Kombinationstherapie. Im Vordergrund stehen Fehlbildungen des Herzens, der Harnwege, des Skeletts, Mundspaltbildungen und bei Carbamazepin

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Tab. 1. Die wichtigsten Arzneimittel, deren teratogenes Potenzial erwiesen ist oder wiederholt diskutiert wurde**

Eine Monotherapie mit einem der unten genannten Medikamente führt keineswegs zwangsläufig zu einer Schädigung des Embryos. Bei einer Exposition im ersten Trimenon liegt das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen, mit Ausnahme des Thalidomid und der Retinoide, unter 10%. Medikamente, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos angesehen werden, denn zu den meisten Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten vor.

Substanz	(Leit-)Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe
<b>Unzweifelhaft starke Teratogene, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bis zum 10-Fachen</b>	
Retinoide (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr-, ZNS-, Herz-, Skelettfehlbildungen
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Mycophenolatmofetil	Ohren, Gaumen
<b>Gesicherte Teratogene, soweit untersucht, Erhöhung des Fehlbildungsrisikos bis zum 2- bis 3-Fachen</b>	
Androgene	Maskulinisierung
Antimetabolite	Multiple Fehlbildungen
Carbamazepin	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate	Nase, Extremitäten
Diethylstilbestrol	Scheidenkarzinom
Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa (selten)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Valproinsäure	Spina bifida, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Vitamin A (>> 25 000 I. E. Retinol/Tag)	Wie Retinoide
<b>Als sogenannte „schwache Teratogene“ (Risiko ≤ 1 : 1 000 exponierter Feten) werden diskutiert:</b>	
Glucocorticoide (systemisch)	Gaumenspalten
Lithium	Herz (Ebsteinanomalie, sehr selten)
Thiamazol/Carbimazol	Choanalatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte

und Valproinsäure ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, das heißt, jedes 75. bis 100. exponierte Kind ist (von einer Spina bifida) betroffen. Die ebenfalls beobachtete Mittelgesichts- und Endphalangenhypoplasie fasst man unter dem Begriff des Antiepileptika-Syndroms zusammen. In mehreren Studien wurden kognitive Entwicklungsstörungen nach intrauteriner Exposition mit Valproinsäure erörtert. Die Epilepsie selbst sowie unkomplizierte Krampfanfälle während der Schwangerschaft scheinen entgegen früherer Ansichten keine nennenswerte teratogene Wirkung zu entfalten. Die mit Ausnahme von Lamotrigin (mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften) noch recht spärlich vorliegenden klinischen Verlaufsbeobachtungen zu den neueren Antiepileptika lassen bei Monotherapie bisher keine erhebliche Teratogenität erkennen.

**Psychopharmaka**

Im Gegensatz zu den Antiepileptika birgt nach heutigem Wissen keines der klassischen Psychopharmaka ein nennenswertes teratogenes Potenzial. Allerdings ist der Erfahrungsumfang recht unterschiedlich. Bei allen Psychopharmaka muss mit mehr oder weniger ausgeprägten zentralnervösen, respiratorischen und gastrointestinalen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen gerechnet werden, wenn die Mutter bis zur Geburt behandelt wird. Dies gilt in besonderem Maße für Lithium und Benzodiazepine. Die zunehmende Anwendung von Antiepileptika zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen sollte, mit Ausnahme vom gut untersuchten Lamotrigin, sehr kritisch

geprüft werden, wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann. Dies gilt insbesondere für Valproinsäure.

Bei insgesamt über 100 000 ausgewerteten Schwangerschaften unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ließen sich teratogene Effekte nicht eindeutig nachweisen, obwohl in einigen Publikationen eine leichte Zunahme beispielsweise von Herzseptumdefekten oder anderer, eher seltener Anomalien beobachtet wurde [12]. Die bei etwa jedem dritten Kind, dessen Mutter bis zur Geburt behandelt wurde, auftretenden Anpassungsstörungen wurden zunächst als Entzugssymptomatik interpretiert, könnten aber auch Zeichen einer direkten Serotoninintoxizität sein [33]. Ob als extreme Ausdrucksform dieser Toxizität der sehr seltene persistierende pulmonale Hypertonus des Neugeborenen zu zählen ist, wird derzeit noch diskutiert. Bei einer Neueinstellung sollten die am besten untersuchten Arzneimittel Sertralin und Citalopram bevorzugt werden. Eine unter Therapie mit einem anderen SSRI stabile Patientin sollte diese Medikation unverändert fortsetzen, um keine für Mutter und Kind bedrohlichen Krisen zu provozieren.

Unter den heute bei der neuroleptischen Therapie bevorzugten Atypika liegen zu Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon jeweils die Ergebnisse von einigen hundert ausgewerteten Schwangerschaftsverläufen vor, die bisher nicht auf teratogene Effekte hinweisen.

Bei Lithium ist das teratogene Potenzial geringer als früher angenommen. Die in diesem Zusammenhang beobachtete Ebsteinanomalie des Herzens kommt offenbar nur bei etwa

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Arzneimittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit (spezielle Einschränkungen und weitere Alternativen im Text beachten!)

Indikation	Arzneistoff
Allergien	Loratadin Clemastin
Asthma bronchiale	Inhalierbare Glucocorticoide, z. B. Budesonid, Inhalierbare Beta-2-Sympathomimetika, kurz wirksame: z. B. Salbutamol, lang wirksame: Formoterol (nur zusammen mit einem inhalierbaren Glucocorticoide)
Bakterielle Infektionen	Penicilline Cephalosporine (Reserve: Makrolide)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin Olsalazin Sulfasalazin Budesonid oral/rektal Prednisolon Azathioprin
Depression	Sertralin, Citalopram Amitriptylin, Imipramin und Nortriptylin
Gastritis	Antazida, z. B. Magaldrat Bewährte H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten wie Ranitidin Omeprazol
Glaukom	Timolol Dorzolamid Brinzolamid
Hustendämpfung	Dextromethorphan, jeweils nur Einzeldosen Codein, jeweils nur Einzeldosen
Hypertonie	α-Methyldopa Metoprolol Reserve: Nifedipin, Dihydralazin, nach dem 1. Trimenon auch Urapidil
Krätze (Skabies)	Permethrin Reserve: Benzylbenzoat, Crothamiton
Läuse	Dimeticon Kokosöl, Spülungen mit Essigwasser und Aus- kämmen
Migräne	Siehe „Schmerzen“ und ggf. auch Sumatriptan
Mukolytika	Acetylcystein Ambroxol
Refluxösophagitis	Omeprazol
Schlafstörungen	Diphenhydramin Einzeldosen von Diazepam, Lorazepam, Zolpidem
Schmerzen	Paracetamol, ggf. in Einzeldosen auch mit Codein Ibuprofen, Diclofenac (nur bis SSW 28) ggf. Tramadol
Übelkeit/Hyperemesis	Meclozin Doxylamin Dimenhydrinat Metoclopramid
Wurmerkrankung	Pyviniemembonat Mebendazol Niclosamid (kritische Prüfung im 1. Trimenon)

einem von 1 000 im ersten Trimenon exponierten Feten vor. Postpartal muss auf toxische Symptome beim Kind geachtet und insbesondere eine Hypothyreose ausgeschlossen werden.

Ob Benzodiazepine, zwischen Woche 9 und 12 eingenommen, tatsächlich Mundspaltbildungen verursachen, wird nach wie vor diskutiert. Wenn überhaupt, ist nur jedes 1 000. in diesem Zeitraum exponierte Kind betroffen, was einer Verdopplung der Spontaninzidenz entspricht. Benzodiazepine sollten kritisch eingesetzt werden, eine langfristige Therapie ist zu vermeiden. Bis zur Geburt exponierte Kinder können erhebliche Anpassungsstörungen durchmachen unter anderem mit Atemdepression, Temperaturregulationsstörungen und Muskelschlaffheit.

### Cumarin-Antikoagulantien

Eine hypoplastische Nase, vorzeitige Epiphysenverkalkung, Skeletthypoplasien, Störungen der Augen- und Ohrenentwicklung, intrauterine Wachstumshemmung und mentale Entwicklungsretardierung können Folge einer pränatalen Cumarin-Exposition sein. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen unter der Geburt. Eine zusammenfassende Auswertung von 979 vorwiegend Acenocoumarol- und Warfarin-exponierten Schwangerschaften ergibt eine Cumarin-Embryopathie-Rate von rund 6% [29]. In der bisher größten prospektiven Kohortenstudie mit 666 Frauen, bei denen in eine Schwangerschaft hinein mit einem oralen Antikoagulant (vorwiegend Phenprocoumon und Acenocoumarol) behandelt wurde, fanden sich nur zwei Cumarin-Embryopathien auf 354 Lebendgeborene. Spontanaborte kamen zweimal häufiger vor als erwartet. Eine Cumarin-Embryopathie wurde bisher nur beobachtet, wenn länger als bis zur achten Schwangerschaftswoche (nach der letzten Monatsblutung) behandelt wurde [25].

### Retinoide

Die Retinoide Isotretinoin und Acitretin, die bei Akne bzw. Psoriasis angewendet werden, müssen heute als die stärksten Teratogene nach Thalidomid angesehen werden. Obwohl auch in Deutschland ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm mit detaillierten Informationen für Ärztinnen, Ärzte und Patientinnen, reglementierter Verschreibung und Empfehlung von zwei kontrazeptiven Maßnahmen gleichzeitig bis zu vier Wochen nach Absetzen einer Isotretinoin-Einnahme etabliert ist, kommt es immer wieder zu Schwangerschaften unter der Therapie.

Die Anwendung von Retinoiden in der Schwangerschaft erhöht das Spontanabortrisiko und führt zum charakteristischen Retinoidsyndrom: Fehlanlage der Ohren einschließlich Agenesie oder Stenose des Gehörgangs, Störungen der Gesichts- und Gaumenbildung, Mikrognathie, kardiovaskuläre Defekte und Entwicklungsstörungen im Bereich des Thymus und des Zentralnervensystems, die von neurologischen Schäden mit Beteiligung von Augen und Innenohr bis zum Hydrozephalus reichen. Intelligenzdefizite wurden ebenfalls beschrieben, zum Teil auch bei Kindern ohne erkennbare Fehlbildungen [1]. Wird bei Isotretinoin die vierwöchige Frist zwischen Therapieende und Konzeption deutlich unterschritten oder gar in eine Frühschwangerschaft hinein behandelt,



**Tab. 3. Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel**

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Substanzen, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen harmlos angesehen werden. Eine Exposition führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind neben individuellen pharmakokinetischen Merkmalen die Dosis und der Behandlungszeitraum.

Substanz	(Leit-)Symptome bzw. vorwiegend betroffene Organe
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (parenteral)	Innenohr und Nieren
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Cumarinderivate	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	Fetale Hypoxie
Radioiod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie oder -aplasie
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioido (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen, bei SSRI serotonerge Symptomatik
Tetracycline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der (Milch-)Zähne
Zytostatika	Knochenmarksdepression

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

muss insbesondere im letztgenannten Fall mit einer Schädigungswahrscheinlichkeit von bis zu 30% gerechnet werden. Bei Acitretin gegen Psoriasis mit seinem Metaboliten Etretinat muss wegen der wesentlich längeren biologischen Halbwertszeit bis zu mehreren Monaten eine Frist von zwei Jahren zwischen Therapieende und Schwangerschaft eingehalten werden.

**Antibiotika**

Abgesehen von ototoxischen Auswirkungen systemisch verabreichter Aminoglykoside und (Milch-)Zahnverfärbungen durch Tetracycline nach der 15. Schwangerschaftswoche gibt es bei den hinreichend untersuchten Antibiotika keine Hinweise auf erhebliche entwicklungsstoxische Schäden durch vorgeburtliche Exposition. Dies gilt auch für Gyrasehemmstoffe, denen gelegentlich mit Verweis auf tierexperimentelle Ergebnisse eine teratogene Wirkung unterstellt wird. Die unter anderem bei Beaglehunden beobachteten Schäden an Knorpelstrukturen traten bei postnataler Exposition auf. Beim Menschen liegen vor allem Erfahrungen zur Anwendung von Ciprofloxacin und Norfloxacin vor. Diese lassen bisher weder ein teratogenes Risiko beim Menschen erkennen [3, 24], noch gibt es Hinweise auf Störungen der Knorpel- bzw. Skelettentwicklung nach vorgeburtlicher Exposition.

**Immunsuppressiva/Rheumatherapeutika**

Aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten und -erfolge werden mehr Frauen als früher unter immunsuppressiver Medikation schwanger. Die Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft, gerade bei den Biologika, sind aber häufig unzureichend. Bei der Beurteilung des fetalen „Outcomes“ nach immunmodulatorischer Therapie muss die mütterliche Grunderkrankung mit ihrer Krankheitsaktivität und -ausprägung als möglicher negativer Kofaktor mit bedacht werden.

**Glucocorticoide**

Glucocorticoide sind die ältesten und in der Schwangerschaft am breitesten erprobten antiinflammatorischen Arzneimittel. Prednison und Prednisolon zeichnen sich durch einen geringen diaplazentaren Übergang aus und haben kein nennenswertes Fehlbildungspotenzial [16] – auch wenn ein minimal erhöhtes Gaumenspaltenrisiko im Zeitraum zwischen der 8. und 11. Schwangerschaftswoche bei Tagesdosen über 10 bis 15 mg Prednison nicht ausgeschlossen werden kann [6]. Eine langandauernde Therapie in der Fetalperiode kann zu einem niedrigeren Geburtsgewicht beitragen und zu vorübergehender Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen führen.

**Azathioprin und Ciclosporin**

Zu Azathioprin und Ciclosporin liegen ausreichende Erfahrungen während der gesamten Zeit der Schwangerschaft vor, da sie zum großen Teil von organtransplantierten Frauen gewonnen wurden. Publierte Fallserien und Studien zu jeweils mehr als 1 000 Schwangeren haben kein teratogenes Risiko gezeigt (z. B. [15]). Nach Langzeitanwendung wurden ein niedrigeres Geburtsgewicht, höhere Frühgeburtenrate und andere Schwangerschaftskomplikationen vermehrt beobachtet, wobei Komedikation und (schwere) mütterliche Erkrankung mit berücksichtigt werden müssen.

**Methotrexat („low-dose“)**

Methotrexat als Folsäureanalogon und Antimetabolit hat ein teratogenes Potenzial mit einem charakteristischen Muster an (variablen) Fehlbildungen [14]. Die meisten Methotrexat-Embryopathien sind nach fehlgeschlagenem Abortversuch (mit oder ohne Misoprostol) beobachtet worden. Unterhalb einer wöchentlichen Dosis von 10 mg Methotrexat wurde kein teratogenes Risiko beschrieben und bei darüber liegenden antirheumatischen Dosierungen bisher kein erhebliches. Allerdings liegen fünf Fallberichte

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zu einer Methotrexat-Embryopathie nach Therapie rheumatischer Erkrankungen vor, wobei in drei dieser Fälle die Dosierung nicht der üblichen entsprach (z.B. 5 mg/Tag für 14 Tage; bei [9]). In einer prospektiven Studie aus Frankreich mit 28 Schwangerschaftsverläufen ist keine Methotrexat-Embryopathie aufgetreten. Zusammengefasst stellt eine „versehentliche“ Exposition in antirheumatischer Dosierung kein erhebliches Fehlbildungsrisiko dar. Die Therapie sollte jedoch umgehend umgestellt und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden. Die teilweise geäußerte Empfehlung, Methotrexat drei Monate vor der Konzeption abzusetzen, entspringt eher theoretischen Erwägungen und kann mit den bisherigen Daten nicht begründet werden.

#### Mycophenolat

Die selektiven Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure sind teratogen und können zu einem Fehlbildungssyndrom führen, für das die Kombination aus Anomalien des äußeren Ohrs und Mundspaltbildungen charakteristisch ist. Die Erfahrungen stammen aus Transplantationsregistern, aus etwa 20 retrospektiven Fallberichten und einer Studie mit 57 prospektiven Schwangerschaftsverläufen, die den teratogenen Charakter bestätigte und den Verdacht auf ein hohes Spontanabortrisiko nahelegte [17]. Mycophenolat sollte vor der Schwangerschaft ab- bzw. umgesetzt werden. Nach versehentlicher Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erfolgen.

#### Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha-Inhibitoren

Sowohl Infliximab und Adalimumab als auch Etanercept sind TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. TNF- $\alpha$  spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des fetalen Immunsystems. Ein teratogenes Risiko hat sich jedoch bisher weder bei den etwa 300 ausgewerteten Schwangerschaften unter Infliximab (z.B. [11]) noch bei den etwa 140 unter Adalimumab (z.B. [10, 20, 32]) gezeigt, wobei ein relevanter plazentarer Transfer im ersten Trimenon aufgrund der großen molaren Masse unwahrscheinlich erscheint. In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es dagegen bei beiden monoklonalen Antikörpern aufgrund eines aktiven Prozesses zu einem zunehmenden Wirkstoffübergang, so dass sogar therapeutische Konzentrationen beim Neugeborenen erreicht werden können [30, 32]. Klinische Auswirkungen auf das Kind wurden bisher nur in Einzelfällen beschrieben: Bei einem langfristig intrauterin Infliximab-exponierten, gesund geborenen Jungen, der im Alter von drei Monaten eine BCG-Impfung erhielt, kam es zu einer disseminierten BCG-Infektion, die schließlich zum Tod des Kindes führte (BCG: Bacillus Calmette Guérin; Impfstoff gegen Tuberkulose) [8]. Eine Therapie mit Adalimumab oder Infliximab in der fortgeschrittenen Schwangerschaft sollte wohl begründeten Indikationen vorbehalten sein.

Auch anhand der mehr als 300 Schwangerschaftsverläufe unter Etanercept ließ sich bislang kein Fehlbildungsmuster erkennen [18, 19, 27, 31]. Etanercept ist nur in geringem Ausmaß plazentagängig (z.B. [4]); negative Auswirkungen auf Neugeborene wurden bei den bislang weniger als 20 Verläufen mit Exposition in der späten Schwanger-

schaft nicht beschrieben (z.B. [28]). Bei einer Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte Etanercept möglichst ab- bzw. umgesetzt werden und eine weiterführende Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

#### Leflunomid

Leflunomid ist im Tierversuch schon bei Serumkonzentrationen teratogen, die therapeutischen Werten beim Menschen entsprechen. Beschrieben wurden Skelettfehlbildungen, Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie und Hydrozephalus. Allerdings zeigten sich gleichzeitig toxische Effekte bei den Muttertieren, so dass der teratogene Charakter der Schädigung kontrovers diskutiert wird. Die Erfahrungen beim Menschen beruhen auf etwa 100 Schwangerschaftsverläufen, aus denen sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung ergeben haben [7]. Bei versehentlicher Therapie in die Schwangerschaft hinein sollte die Behandlung umgestellt und, wie vom Hersteller empfohlen, eine Auswaschtherapie durchgeführt werden.

#### Antineoplastische Therapie

Eine zurückliegende Polychemotherapie führt nicht zu einer signifikant erhöhten Fehlbildungsrate bei den später entstehenden Schwangerschaften. Maligne Erkrankungen während der Schwangerschaft sind selten, entsprechend gering sind auch die Erfahrungen. Da Frauen in den westlichen Industrienationen inzwischen später schwanger werden, steigt auch der Anteil der Brustkrebserkrankungen während der Schwangerschaft. Die publizierten Erfahrungen zur antineoplastischen Therapie im zweiten und dritten Trimenon sind hier vergleichsweise umfangreich und zeigen, dass die lange etablierten Chemotherapeutika im Allgemeinen vom Feten überraschend gut vertragen werden [2, 5]. Als allgemeine Nebenwirkungen einer zytostatischen Therapie muss mit einem geringeren Geburtsgewicht (<10. Perzentile) und Neutropenie des Neugeborenen gerechnet werden.

#### Stillzeit

Die meisten Medikamente finden sich in der Muttermilch in einem Konzentrationsbereich, der für den Säugling weit unter der therapeutischen Dosis des jeweiligen Arzneimittels liegt. Sehr selten werden toxische Mengen gemessen. Unter Dauermedikation können jedoch scheinbar zu vernachlässigende Konzentrationen aufgrund der verlängerten Halbwertszeit beim jungen Säugling durch Anreicherung zu Symptomen führen. Daher muss die wiederholte Gabe eines Präparats grundsätzlich kritischer betrachtet werden als eine Einzeldosis. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene sind gefährdeter, weil sowohl die Ausscheidung als auch die Funktionstüchtigkeit von Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke noch nicht voll entwickelt sind. Insbesondere bei einer Langzeittherapie muss auf Symptome beim Säugling geachtet werden. Grundsätzlich problematisch sind folgende Medikamente in der Stillzeit: Zytostatika, Radionuklide, Opioide (außer Einzeldosen), eine Kombinationstherapie mit mehreren Psychopharmaka oder Antiepileptika, insbesondere bei Kombinationen mit Lamotrigin, Benzodiazepinen oder Lithium. Bei Unabweisbarkeit einer solchen Anwendung muss im Einzelfall ent-

schieden werden, ob vorübergehend oder endgültig auf das Stillen verzichtet werden muss. Im Übrigen muss ebenso wie bei einer Therapie in der Schwangerschaft das für die jeweilige Behandlungsindikation am besten in der Stillzeit erprobte Mittel anhand einschlägiger Literatur (z. B. [26]) ausgewählt werden.

## Fazit

Für die weitaus meisten Erkrankungen in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es hinreichend erprobte Medikamente. Die Auswahl muss sorgfältig mithilfe qualifizierter Literatur (z. B. [26]) nach Konsultation einschlägiger Informationsdatenbanken (z. B. [34]) oder Beratungszentren erfolgen. Neue, unzureichend untersuchte Medikamente sind ebenso zu meiden wie nachweislich entwicklungstoxische Substanzen. Bei der Therapieplanung sollten im gesamten reproduktionsfähigen Alter der Frau hinsichtlich Wirksamkeit und vorgeburtlicher Verträglichkeit bewährte Mittel bevorzugt werden, um auf eine ungeplante Schwangerschaft eingerechnet zu sein. Nach Einnahme eines suspekten oder für Schwangere oder Stillende kontraindizierten Arzneimittels ergibt sich keineswegs zwangsläufig ein nennenswertes individuelles Schädigungsrisiko. Allerdings sollte im Fall einer Exposition im ersten Trimenon eine weiterführende Ultraschalluntersuchung empfohlen werden; Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Nabelvenenpunktion helfen hier nicht weiter (z. B. [26]).

## Update on drug therapy during pregnancy and lactation

Most acute and chronic diseases do not require termination of a pregnancy nor is pregnancy or breastfeeding a reason to withhold necessary drug therapy. As many pregnancies are unplanned, any drug treatment during reproductive age should consider the occurrence of a pregnancy. Wherever possible, only medicinal drugs with sufficient documentation in pregnant women not indicating developmental toxicity should be chosen. There are acceptable drugs for the majority of diseases, although many of them are labeled as contraindicated during pregnancy. This article provides an overview on prenatal risks of antihypertensives, antiepileptics, psychopharmaceuticals, coumarin derivatives, retinoids, selected antibiotics and immunomodulating drugs and provides treatment recommendations for the most common diseases.

**Key words:** Pregnancy, teratogen, fetotoxicity, breastfeeding, drug therapy, risk assessment

## Interessenkonflikterklärung

Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Adams J, Lammer EJ. Relationship between dysmorphology and neuropsychological functions in children exposed to isotretinoin (in utero). In: Fujii T, Boer GJ (Hrsg.). Functional neuroteratology of short term exposure to drugs. Tokyo: Teiko University Press, 1991:159–68.
- Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more. *Breast* 2011;20:1–6.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, et al. The safety of quinolones – a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75–8.
- Berthelsen BG, Fjeldsø-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology [Oxford]* 2010;49:2225–7.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585. e1–7; discussion 683–4, e1–7.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, et al. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1494–503.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, et al. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603–5.
- Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramírez A, Acosta-León J, et al. Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1741–6.
- Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, Kostaki M, et al. Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:738–9.
- Djukanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;32:93–7.
- Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010;30:249–60.
- EMA (European Medicines Agency), Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. London, 2008.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533–9.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:696–701.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93–101.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Ornoy A, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *AJMG* 2012 [accepted].
- Hultsch S, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Pregnancy outcomes after exposure to etanercept. *Reprod Toxicol* 2011;31:260.
- Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcome in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Presented at the American College of Rheumatology [ACR] in San Francisco, CA, October 2008: www.otispregnancy.org/autoimmune-studies-s13049.
- Johnson DL, Luo Y, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: An update on the autoimmune diseases in pregnancy project. Poster presented at the American College of Rheumatology in Chicago, IL, November 2011. *Arthritis Rheum* 2011;63:S730–1874.
- Kweder SL. Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A* 2008;82:605–9.
- Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, et al. Angiotensin-II-receptor-1-antagonist fetopathy: Risk assessment, critical time period, and vena cava thrombosis as a possible new feature. [manuscript submitted].
- Schaefer C. Off-label-Use von Medikamenten in der Schwangerschaft. *Der Frauenarzt* 2007;48:20–5.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services [ENTIS]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83–9.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949–57.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. München: Urban & Fischer, 2012.
- Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, Praino E, et al. Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:93–5.
- Umeda N, Ito S, Hayashi T, Goto D, et al. A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. *Intern Med* 2010;49:187–9.
- van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127–40.
- Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255–8.
- Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, et al. BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823–6.

32. Weber-Schoendorfer C, Fritzsche J, Schaefer C. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab or infliximab. The experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;31:267–8.
33. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368–75.
34. <http://www.embryotox.de/> (Zugriff am 8.3.2012)
35. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?lactb.htm> (Zugriff am 22.11.2012)
36. [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org) (Zugriff am 22.11.2012)

## — Bücherforum —

### Neue Arzneimittel, Band 19

#### Fakten und Bewertungen

Von Uwe Fricke und Thomas Beck (Hrsg.). Mit Beiträgen bekannter Pharmakologen und Kliniker. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2012. XII, 492 Seiten, 48 Abbildungen, 60 Tabellen. Kartoniert. 56,- Euro. Vorzugspreis bei Bezug zur Fortsetzung: 42,- Euro.*

„Neue Arzneimittel Band 19“ ist die aktuelle Ausgabe dieser seit 1987 in regelmäßiger Folge erscheinenden Bände mit aktuellen Bewertungen neuer Arzneimittel, die jeweils in den vorausgegangenen zwei Jahren zugelassen wurden. Der Seniorherausgeber Uwe Fricke garantiert auch in diesem 19. Band mit dem neuem Mitherausgeber Thomas Beck eine hohe Qualität nach einem bewährten Schema, das dem Leser eine rasche Orientierung erlaubt. Das wesentliche Merkmal der Reihe ist die unabhängige Information, die in dieser umfassenden Darstellung neben Publikationen wie *Arzneiverordnungsreport*, *Arzneitelegramm* oder *Arzneiverordnungen* einmalig ist. Der 19. Band beschreibt 24 neue, bisher nicht allgemein bekannte Arzneistoffe, die in die Kategorien A bis D eingeteilt sind, womit eine unmittel-

bare Blickdiagnose möglich ist. Insgesamt neun Wirkstoffe sind aufgrund ihrer Struktur oder ihres Wirkprinzips wirklich neuartig, aber nur fünf von ihnen bieten einen wesentlichen therapeutischen Zusatznutzen (Kategorie A). Sechs Wirkstoffe zeigen eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bei bekanntem Wirkprinzip, neun sind Strukturanaloga. Jede Besprechung eines Wirkstoffs beginnt mit einer Einführung in das jeweilige therapeutische Umfeld, zeigt einer kurze klinische Charakterisierung und eine Darstellung aller therapeutischen Alternativen für die Indikation. Die dem Kapitel vorangestellte wertende Zusammenfassung würde noch mehr gewinnen durch eine Straffung und deutlichere Gliederung, so dass sich der Leser auch ohne größeren Zeitaufwand schnell orientieren kann, wenn er im Alltag Information sucht. Die Einstufung auf der Grundlage eines neuen Wirkprinzips basiert vorwiegend auf pharmakologischen Erwägungen und weniger auf einer Bewertung des therapeutischen Nutzens. Das Buch wäre auch überfordert, wenn jeweils der therapeutische Zusatznutzen bewertet werden müsste, wie ihn der Gemeinsame Bundes-



ausschuss seit 2011 für jeden neuen Wirkstoff herauszuarbeiten versucht. Auch die Bewertung prognostischer Parameter, die für eine Therapie immer mehr an Bedeutung gewinnen, kann dieses Buch bei Beachtung der Aktualität der Besprechungen nicht leisten.

Der „Band 19 Neue Arzneimittel“ ist ein didaktisch sehr gut verfasstes Buch mit einer kompetent und umfassend gelungenen Bewertung neuer Wirkstoffe nach einem inzwischen lange etablierten und bewährten Schema. Sein besonderer Stellenwert basiert auf der unabhängigen Information. Zu empfehlen ist es allen Apothekern und Ärzten mit pharmakologischen Interessen.

Prof. Dr. med. Roland Gugler,  
Karlsruhe

**Pharmakovigilanz****Porträt eines Enzyms – CYP2C8**

Das Cytochrom-P450-Isoenzym 2C8 macht nur einen geringen Anteil des Cytochrom-P450-(CYP-) Gehalts in menschlicher Leber aus und seine klinische Bedeutung wurde lange unterschätzt. Durch das Auftreten klinisch relevanter Wechselwirkungen hat es jedoch an Bedeutung gewonnen. Zu den klinisch relevanten Substraten gehören unter anderem Repaglinid, Montelukast, Paclitaxel und Chloroquin.

In dieser Übersicht werden Substrate, Inhibitoren und Induktoren des Isoenzym CYP2C8 vorgestellt, die Bedeutung genetischer Polymorphismen angesprochen und an einigen Beispielen die klinische Relevanz der Interaktionen beschrieben.

Der Gehalt des Cytochrom-P450-(CYP-) Isoenzym 2C8 beträgt etwa 7% des CYP-Gehalts in der Leber. CYP2C8 wurde auch in der Niere, im Gehirn, in der Nasenschleimhaut und im Herz nachgewiesen [2]. Es ist bekannt, dass CYP2C8 beispielsweise in den Nieren Arachidonsäure in aktive Metaboliten umwandelt, die einen Einfluss auf den Natriumionen-Transport, die Rückresorption von Wasser sowie den Gefäßtonus besitzen. Auch am Metabolismus von Retinoiden ist es beteiligt. Die Bedeutung dieses Enzyms für die Metabolisierung von Arzneistoffen wurde lange Zeit unterschätzt, es hat aber durch das Auftreten klinisch relevanter Wechselwirkungen an Bedeutung gewonnen [4, 7, 14–17]. Ungefähr 5% aller verordneten Arzneistoffe werden über CYP2C8 metabolisiert [8].

**Pharmakogenetik [1, 3, 5, 14]**

Neben dem Wildtyp sind die Allele CYP2C8\*2 und CYP2C8\*3 die häufigsten Varianten mit einer reduzierten

Tab. 1. Substrate von CYP2C8 [4, 7, 14–17]

Arzneistoffgruppe	Arzneistoffe
Analgetika	Diclofenac, Ibuprofen
Antiarrhythmika	Amiodaron
Antidiabetika	Rosiglitazon* (a. H.), Repaglinid*
Antimalariamittel	Amodiaquin <sup>1</sup> , Chloroquin*
Zytostatika (Taxane)	Cabazitaxel, Paclitaxel*
Sonstige	Carbamazepin, Cerivastatin (a. H.), Imatinib, Montelukast*, Trimethoprim*

\*: der primäre Abbauweg erfolgt über CYP2C8,

<sup>1</sup>: in Europa nicht zugelassen, a. H.: außer Handel

Enzymaktivität. Die Rasse besitzt einen wichtigen Einfluss auf die Enzymaktivität von CYP2C8. Ungefähr 15% der schwarzen Bevölkerung sind Träger des CYP2C8\*2-Allels, das in der kaukasischen Bevölkerung sehr selten ist (<1%). Die CYP2C8\*3-Variante findet sich bei etwa 15% der Kaukasier, ist jedoch in der schwarzen Bevölkerung sehr selten. Homozygote Träger des \*2- oder \*3-Allels (CYP2C8\*2/\*2 oder CYP2C8\*3/\*3), die etwa 2% ausmachen, besitzen eine wesentlich verminderte intrinsische Clearance von CYP2C8-Substraten gegenüber heterozygoten Trägern (CYP2C8\*1/\*2 oder CYP2C8\*1/\*3), die etwa einen Anteil von 13% einnehmen. Diese Varianten im CYP2C8-Gen können zu erhöhten Plasmaspiegeln von Substraten führen, die vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert werden.

**Substrate**

Wirkstoffe, bei denen CYP2C8 am Metabolismus beteiligt ist, sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Viele dieser Arzneistoffe werden von mehr als einem CYP-Enzym metabolisiert, die Biotransformation über CYP2C8 ist oft nur der sekundäre Stoffwechselweg.

**Inhibitoren**

Die Hemmung von CYP2C8 (**Tab. 2**) spielt besonders bei den Substraten eine Rolle, die vorwiegend oder ausschließlich über dieses Enzym verstoffwechselt werden (**Tab. 1**). Bei den anderen Arzneistoffen, die über mehrere Wege metabolisiert werden, ist eine Vorhersage der Auswirkung einer

**Es stand in der AMT**

In der Reihe „Porträt eines Enzyms“ stellen wir Enzyme vor, die an der Biotransformation von Arzneistoffen beteiligt sind und Anlass für Arzneimittelinteraktionen bieten können. Besprochen wurden bisher die folgenden Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme:

**CYP1A2.**

Arzneimitteltherapie 2011;29:269–73.

**CYP2C9.**

Arzneimitteltherapie 2012;30:123–5.

**CYP2C19.**

Arzneimitteltherapie 2012;30:229–33.

Diese Beiträge finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Tab. 2. Inhibitoren von CYP2C8 [4, 5, 7, 14–17]

• Deferasirox	• Montelukast
• Gemfibrozil	• Pazopanib
• Lapatinib	• Trimethoprim

Enzymhemmung schwierig, eine klinische Relevanz ist in der Regel nicht nachgewiesen.

**Induktoren [4, 7, 14–17]**

Rifampicin ist bislang der einzige Arzneistoff, von dem eine enzyminduzierende Wirkung von CYP2C8 in vivo bekannt ist. In-vitro-Untersuchungen ergaben eine Induktion durch Hyperforin auf mRNS-Ebene in humanen He-

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

patozyten. Die Induktion scheint über die verschiedenen nukleären Rezeptoren CAR (Constitutive androstane receptor), PXR (Pregnane X receptor), Glucocorticoid-Rezeptor sowie HNF4 $\alpha$  (Hepatic nuclear factor 4 $\alpha$ ) vermittelt zu werden [2].

### Klinische relevante Interaktionen Cerivastatin

Die bislang wichtigste beobachtete klinisch relevante Interaktion, bei der CYP2C8 beteiligt war, stellte die Wechselwirkung zwischen Cerivastatin und *Gemfibrozil* dar. Cerivastatin ist der einzige CSE-Hemmer, der hauptsächlich über CYP2C8 metabolisiert wird. Bei der Kombination mit dem CYP2C8-Inhibitor *Gemfibrozil* nahm infolge der Enzymhemmung das Rhabdomyolyse-Risiko stark zu. Cerivastatin wurde unter anderem aus diesem Grund vom Markt genommen [18].

### Montelukast [6]

Am Metabolismus sind CYP2C8 und 3A4 beteiligt, wobei nach neueren Untersuchungen CYP2C8 das bedeutendere Enzym ist. So wird bei der gleichzeitigen Gabe mit *Gemfibrozil* in therapeutischer Dosierung die AUC (Area under the curve, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) von Montelukast um das 4,3-fache und die Halbwertszeit um das 2,1-fache erhöht. Die gleichzeitige Gabe mit einem CYP3A4-Inhibitor führte dagegen zu keiner Veränderung der pharmakokinetischen Parameter.

### Paclitaxel

Das Enzym CYP2C8 ist wesentlich am Metabolismus des Zytostatikums Paclitaxel beteiligt [4, 7, 14–17]. Bei einer Verminderung der Enzymaktivität aufgrund pharmakogenetischer Ursachen oder bei der Kombination mit einem CYP2C8-Hemmer (Tab. 2) können erhöhte Toxizitäten von Paclitaxel auftreten [11]. Die Bestimmung des CYP2C8-Genotyps vor Therapiebeginn ist daher eine Möglichkeit für eine individuelle Dosisanpassung von Paclitaxel sowie zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Der Wert einer solchen Testung ist jedoch nicht untersucht und sie wird bislang nicht empfohlen.

Die Kombination von intravenös verabreichtem Paclitaxel mit Lapatinib

führt laut Angaben des Herstellers von Lapatinib zu einer Erhöhung der Paclitaxel-Spiegel um 23% infolge einer Hemmung von CYP2C8 und/oder P-Glykoprotein durch Lapatinib [15]. In klinischen Studien trat eine Erhöhung der Inzidenz und Schwere von Diarrhöen und Neutropenien unter dieser Kombination auf, dies hatte aber keine Therapieänderung zur Folge. Laut einer Studie wurde die Kombination gut toleriert [10].

Durch die Kombination mit dem Tyrosinkinasehemmer Pazopanib sind pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Pazopanib vermag als schwacher Hemmer des CYP3A4 und CYP2C8 die Plasmakonzentration von Paclitaxel zu erhöhen (AUC um 25% und  $C_{max}$  um 31%). Da Paclitaxel eine enge therapeutische Breite besitzt, muss mit dem Risiko schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen gerechnet werden [13].

### Repaglinid [4, 7, 9, 12, 14–17]

Repaglinid wird über CYP3A4 und CYP2C8 metabolisiert und darf deshalb nicht zusammen mit dem starken CYP2C8-Hemmer *Gemfibrozil* eingenommen werden, da es bei gleichzeitiger Anwendung zu einer bis zu 8-fachen Erhöhung der AUC kommen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe mit *Deferasirox* (30 mg/kg Körpergewicht für 4 Tage) und einer Einzeldosis Repaglinid (0,5 mg) konnte bei gesunden Probanden eine 2- bis 3-fache Erhöhung der AUC von Repaglinid sowie eine Erhöhung der  $C_{max}$  um das 1,6-fache festgestellt werden.

Bei der Kombination mit Cotrimoxazol besteht ein erhöhtes Risiko für (potenziell schwere) Hypoglykämien. Am Interaktionsmechanismus sind sowohl pharmakodynamische (Sulfonylharnstoff-ähnliche Wirkung des Sulfonamid-Antibiotikums Sulfamethoxazol) als auch pharmakokinetische (Plasmaspiegelerhöhung von Repaglinid aufgrund der CYP2C8-Hemmung durch *Trimethoprim*) Effekte beteiligt. Fortgeschrittenes Alter, eingeschränkte Nierenfunktion und schlechter Ernährungszustand des Patienten stellen zusätzliche Risikofaktoren dar. Eine solche Kombination sollte, wenn überhaupt, nur unter engmaschiger Überwachung der Blutzuckerspiegel und

entsprechender Sensibilisierung der Patienten auf Anzeichen einer Hypoglykämie erfolgen.

Untersuchungen mit anderen Enzymhemmern liegen bislang nicht vor, es ist aber auch hier mit einer nicht kalkulierbaren Wirkungsverstärkung zu rechnen.

### Fazit

Die beschriebenen Interaktionen belegen die klinische Relevanz pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen, die infolge einer Induktion oder Hemmung von CYP2C8 bei den Arzneistoffen auftreten können, die vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert werden. Hierzu gehören Paclitaxel, Repaglinid und Montelukast. Bei einigen der aufgeführten Kombinationen ist mit einer Wirkungsminderung, einem Wirkungsverlust oder eventuell sogar einer Toxizität zu rechnen.

### Portrait of an enzyme – CYP2C8

CYP2C8 is involved in the metabolism of some clinically important drugs. Among these are paclitaxel and repaglinide. Metabolism of these substrates can be significantly altered due to inhibition or induction of CYP2C8. Substrates, inhibitors and inducers of CYP2C8 are reviewed and the clinically relevant drug drug interactions are demonstrated.

Key words: CYP2C8, substrates, inhibition, induction, pharmacokinetic interactions

### Literatur

1. Daily EB, Aquilante CL. Cytochrome P450-2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics* 2009;10:1489–510.
2. Ferguson SS. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane x receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4 $\alpha$ . *Mol Pharmacol* 2005;68:3747–57.
3. García-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Agúndez JA. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. *Mol Diagn Ther* 2006;10:29–40.
4. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> (Zugriff am 30.09.2012).
5. Honkalammi J, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Mechanism-based inactivation of CYP2C8 by gemfibrozil occurs rapidly in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:579–86.
6. Karonen T, Neuvonen PJ, Backman JT. CYP2C8 but not CYP3A4 is important in the pharmacokinetics of montelukast. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:257–67.
7. Lai XS, Yang LP, Li XT, Liu JP, et al. Human CYP2C8: structure, substrate specificity, inhibitor selectivity, inducers and polymorphisms. *Curr Drug Metab* 2009;10:1009–47.

8. Naraharisetti SB, Lin YS, Rieder MJ, Marcianite KD, et al. Human liver expression of CYP2C8: gender, age, and genotype effects. *Drug Metab Dispos* 2010;38:889–93.
9. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003;46:347–51.
10. Park IH, Lee KS, et al. A phase Ib study of preoperative lapatinib, paclitaxel, and gemcitabine combination therapy in women with HER2 positive early breast cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:1972–7.
11. Rodríguez-Antona C. Pharmacogenomics of paclitaxel. *Pharmacogenomics* 2010;11:621–3.
12. Roustit M, Blondel E, Villier C, Fonrose X, et al. Symptomatic hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole and repaglinide in a diabetic patient. *Ann Pharmacother* 2010;44:764–7.
13. Tan AR, Dowlati A, Jones SF, Infante JR, et al. Phase I study of pazopanib in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Oncologist* 2010;15:1253–61.
14. Totah RA, Rettie AE. Cytochrome P450–2C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:341–52.
15. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (Zugriff am 30.09.2012).
16. [www.kardiologlab.ch/CYP450\\_2JSL.html](http://www.kardiologlab.ch/CYP450_2JSL.html) (Zugriff am 30.09.2012).
17. [www.mediq.ch](http://www.mediq.ch) (Zugriff am 30.09.2012).
18. Zhang W, Roederer MW, Chen WQ, Fan L, et al. Pharmacogenetics of drugs withdrawn from the market. *Pharmacogenomics* 2012;13:223–31.

## — Bücherforum —

### Medizinische Statistik

Von Volker Harms. 8., völlig neu bearbeitete Auflage, Harms Verlag, Lindhöft 2012. 544 Seiten. Broschiert. 28,80 Euro.

In einer „leichtverständlichen Einführung“ möchte die „Medizinische Statistik“ von Volker Harms auch dem mathematisch eher unbedarften Leser die Grundlagen der in der Medizin verwendeten statistischen Begriffe und Methoden nahebringen. Erschienen ist das 544 Seiten und 23 Kapitel umfassende Werk im Harms Verlag, einem kleinen Verlag in Norddeutschland, der neben einigen medizinischen Fachbüchern unter anderem eine Übersetzung von Swifts „Gullivers Reisen“ ins Plattdeutsche herausgebracht hat. Man könnte nun erwarten, dass bei einem kleinen Unternehmen eher eingeschränkte Mittel für Layout und Lektorat zur Verfügung stehen, erhält aber ein ansprechend gestaltetes Buch, das sich von den Lehrbüchern der großen Verlage aufgrund seines schlichten Layouts angenehm absetzt. Das Werk richtet sich vor allem an Studierende der Medizin, die zu Beginn des klinischen Studienabschnitts einerseits Seminare und Vorlesungen zur medizinischen Statistik besuchen müssen, sich andererseits aber auch schon auf die Suche nach einer Möglichkeit für die eigene Dissertation begeben.

Daneben finden auch Leser anderer medizinischer und pharmazeutischer Zielgruppen spannende Auseinandersetzungen mit Themen von allgemeinem Interesse – insbesondere in den Kapiteln über Epidemiologie, Demographie und evidenzbasierte Medizin. Hier ist die Darstellung zuweilen eher sach- als lehrbuchartig und für den gestressten Studenten möglicherweise zu weit gefasst, aber immer spannend. Zu nennen wäre beispielsweise die minutiöse Aufarbeitung der EHEC-Epidemie von 2011, in deren Verlauf durch Anwendung epidemiologischer Methoden schließlich der Infektionsweg aufgedeckt und eine weitere Verbreitung der Erkrankung verhindert werden konnte. Generell wird bei der Lektüre des Buchs deutlich, wie sehr der Autor sich bemüht hat, eine breite Perspektive zu vermitteln, den Leser also über das „Handwerkliche“ hinaus auch über die Möglichkeiten und Grenzen der Statistik zu informieren. Korrelation und Kausalität wird man nach der Lektüre jedenfalls nicht mehr verwechseln! Für die beiden oben erwähnten Anforderungen – Klausurvorbereitung und Doktorarbeit – erweist sich das Buch als insgesamt gut geeignet. Das Kapitel zur medizinischen Dissertation kann jedem angehenden Doktoranden empfohlen werden, auch wenn sich Publikationen anderer Autoren



finden, die dieses Thema weit umfassender behandeln und bei der Vorbereitung auf die Doktorarbeit wahrscheinlich bessere Dienste leisten. Wer das Buch zum Lernen für Klausuren verwendet, wird über die zahlreichen und ausführlich kommentierten Prüfungsfragen am Ende jedes Kapitels erfreut sein. Allerdings ist das Buch so konzipiert, dass der (eilige) Leser durch ausschließliche Lektüre der Texte nur schwer brauchbare Kenntnisse erwerben kann. Die Übungsaufgaben sollten also keinesfalls als Option für besonders Fleißige verstanden werden, sie sind vielmehr notwendig zur Aneignung des Stoffs. Das mag ärgerlich und arbeitsaufwendig erscheinen, ist aber der Tatsache geschuldet, dass Mathematik nur durch Übung und Nachdenken erlernt werden kann.

Christian Antoni,  
Tübingen

# Aus Forschung & Entwicklung

## Solide Malignome

### Erste klinische Daten zu Anti-PD-1 und Anti-PD-L1

Bei Behandlung mit den immunmodulatorisch wirksamen Substanzen Anti-PD-1 und Anti-PD-L1 kommt es bei verschiedenen Malignomarten zu einer Reduktion der Tumormasse. Dies konnte in zwei Phase-I-Studien nachgewiesen werden, an denen Patienten mit Tumorerkrankungen in fortgeschrittenen Stadien teilnahmen.

Immunmodulatoren beginnen sich in der Therapie von Tumorpatienten in fortgeschrittenen Stadien durchzusetzen. Ein Beispiel ist der Anti-CTLA-4-Antikörper *Ipilimumab* (Yervoy®), der für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom zugelassen ist.

Die ebenfalls immunmodulatorisch wirksamen Substanzen *Anti-PD-1* (BMS-936558) und *Anti-PD-L1* (BMS-936559) befinden sich zurzeit in der klinischen Entwicklung. Anti-PD-1 ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der gegen den Rezeptor PD-1 (Programmed death-1) gerichtet ist. PD-1 wird auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert. Nach Andocken seines Liganden PD-L1 wird eine Reaktionskaskade ausgelöst, die den gegen einen Tumor gerichteten immunologischen Reaktionen entgegenwirkt. Anti-PD-1 und Anti-PD-L1 verstärken somit indirekt die T-Zell-vermittelte Immunantwort.

#### Studie zu Anti-PD-1

In die Phase-I-Studie zu Anti-PD-1 wurden 296 Malignompatienten aufgenommen, bei denen Standardtherapien (im Durchschnitt 3) versagt hatten, und zwar 122 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, 104 mit Melanom, 19 mit kolorektalem

Karzinom, 17 mit Prostata- und 34 mit Nierenzellkarzinom. Der Anteil an Zellen, die PD-L1 exprimierten, wurde bei 42 Patienten in Tumorproben immunhistochemisch bestimmt. Lag der Anteil an PD-L1-exprimierenden Zellen in einer Probe über 5%, wurde der Tumor als PD-L1-positiv eingestuft.

Die Patienten erhielten alle zwei Wochen intravenös 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht Anti-PD-1. Eine maximal verträgliche Dosis wurde nicht festgesetzt. Die Wirksamkeit der Therapie (Reduktion der Tumormasse) wurde nach jedem 8-Wochen-Zyklus und die Toxizität kontinuierlich untersucht. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren behandelt.

Ein komplettes oder partielles Ansprechen wurde bei 28% der Melanomapatienten, 18% der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und 27% mit Nierenzellkarzinom erreicht. Da das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom bislang als resistent gegenüber Immuntherapien galt, war die Ansprechrate von nahezu 20% von besonderem Interesse. Dagegen fand sich kein Rückgang der Tumormasse bei Patienten mit Prostata- oder kolorektalem Karzinom. Bei zwei Dritteln der Patienten mit objektivem Ansprechen hielt dieses mindestens ein Jahr an.

Von den 25 Patienten mit PD-L1-positiven Tumorproben konnte bei 9 ein objektives Ansprechen nachgewiesen werden, während keiner der 17 Patienten mit PD-L1-negativen Tumorproben auf die Therapie ansprach.

Im Allgemeinen wurde Anti-PD-1 gut vertragen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Fatigue, Appetitab-

nahme, Diarrhö, Übelkeit, Husten, Dyspnoe, Obstipation, Erbrechen, Hautausschlag, Fieber und Kopfschmerzen. Bei 14% der Patienten traten Nebenwirkungen des Schweregrads 3 (Unterbrechung der Chemotherapie erforderlich) oder 4 (stationäre Aufnahme notwendig) auf. So kam es zu entzündlichen Reaktionen an inneren Organen und drei Patienten starben infolge einer toxisch bedingten Pneumonitis.

#### Studie zu Anti-PD-L1

Auch die Blockade der Interaktion von PD-1 mit seinem Liganden PD-L1 verbessert offenbar die zelluläre Immunreaktion gegen Malignome. In einer multizentrischen Phase-I-Studie wurde Anti-PD-L1 (BMS-936559) bei Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen untersucht [2].

An der Studie nahmen 207 Patienten teil – 75 mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, 55 mit malignem Melanom, 18 mit kolorektalem Karzinom, 17 mit Nierenzellkarzinom, 17 mit Ovarialkarzinom, 14 mit Pankreaskarzinom, 7 mit Magen- und 4 mit Brustkrebs. Die Patienten wurden in sechswöchigen Zyklen behandelt, wobei Anti-PD-L1 in Form einer 60-minütigen Infusion an den Tagen 1, 15 und 29 jedes Zyklus zugeführt wurde. Die Behandlung erstreckte sich über einen Zeitraum von bis zu 16 Zyklen.

Die mittlere Therapiedauer betrug 12 Wochen. Die objektiven Ansprechraten lagen zwischen 6 und 17%: Ein komplettes oder partielles Ansprechen wurde bei 17% der Melanomapatienten, 10% der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, 12% mit Nierenzellkarzinom und 6% mit Ovarialkarzinom erreicht. Die Stabilisierungsraten lagen zwischen 12 und 41% für 24 Wochen. Bei 9% der Patienten traten Nebenwirkungen des Schweregrads 3 oder 4 auf.

#### Fazit

Die beiden Studien unterstreichen die Bedeutung des PD-1/PD-L1-Signalwegs für die Behandlung von Malignomen über das Immunsys-

#### Es stand in der AMT

Malignes Melanom: Ipilimumab verstärkt T-Zell-vermittelte Immunantwort. *Arzneimitteltherapie* 2012;30:321–2.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de!)



tem, insbesondere beim malignen Melanom, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom. Die Ergebnisse der Studie von Topalian et al. [1] weisen daraufhin, dass die Expression von PD-L1 in Malignomen als Biomarker eingesetzt werden kann, der die Entscheidung, ob sich ein Patient für eine Therapie mit Anti-PD1 eignet, unterstützt.

Die im Vergleich zu CTL4 erhöhte Selektivität von PD-1 für immun-suppressive Signale, die direkt von Tumorzellen ausgelöst werden, lässt hoffen, dass eine Antagonisierung von PD-1 bzw. seines Liganden mit weniger unerwünschten Wirkungen verbunden ist als eine Antagonisierung von CTL4. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um Wirksamkeit und

unerwünschte Nebenwirkungen von Anti-PD-1 und Anti-PD-L1 zu untersuchen.

**Quellen**

1. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
2. Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455–65.

*Dr. med. C. Borchard-Tuch, Zusmarshausen*

**Akuter Myokardinfarkt mit ST-Hebung**

**Biolimus-beschichteter Stent verbessert die Prognose**

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung war das Risiko für gravierende kardiale Ereignisse nach einem Jahr halbiert, wenn das betroffene Gefäß nicht mit reinen Metallstents versorgt wurde, sondern mit Stents, die mit dem Immunsuppressivum Biolimus in einer biologisch abbaubaren Matrix beschichtet waren – so das Ergebnis einer prospektiven, randomisierten, einfachblinden Studie.

Die perkutane Koronarintervention (PCI) mit Implantation von Koronarstents ist bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) die Therapie der Wahl. Im Vergleich zu reinen Metallstents konnte das Risiko einer Restenose durch die Verwendung von Arzneimittel-freisetzen Stents (Drug-eluting stents, DES) vermindert werden. Allerdings erhöhen DES der ersten Generation, die mit den Wirkstoffen Paclitaxel oder Sirolimus beschichtet sind, das Risiko von späten Stentthrombosen. Eine Ursache könnte das nicht-abbaubare Polymer dieser Stents sein, das einen raschen Überzug der Stentoberfläche mit Endothelzellen behindert, zu einer verlangsamten Heilung der Arterie führt und so den natürlichen Thromboseschutz verzögert. Das Risiko solcher späten Stentthrombosen konnte jedoch durch die Verwendung von Stents mit einer biologisch abbaubaren Polymerbeschichtung gesenkt werden, die das Immunsuppressivum Biolimus freisetzt (LEADERS-Studie). Die Beschichtung aus Polymilchsäure wird innerhalb weniger Monate biologisch vollständig abgebaut, sodass sich der Stent hinsichtlich seiner Beschichtung dann wie ein

reiner Metallstent verhält. Schweizer Wissenschaftler verglichen nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Biolimus freisetzen Stents und baugleichen reinen Metallstents [1].

**Studiendesign**

Die COMFORTABLE-AMI-Studie (Comparison of biolimus elutes from an erodible stent coating with bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction) ist eine prospektive, randomisierte, einfachblinde, kontrollierte Multicenter-Studie an Patienten mit STEMI, bei denen primär eine PCI durchgeführt wurde. Bei 575 Patienten wurden Biolimus-freisetzen Stents

mit einer biologisch abbaubaren Polymerbeschichtung eingesetzt, 582 Patienten erhielten reine Metallstents. Allen Patienten wurde für mindestens ein Jahr Acetylsalicylsäure und ein weiterer Thrombozytenfunktionshemmer (Prasugrel, Clopidogrel) verordnet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,6 Jahre, 79% waren Männer. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt der Studie umfasste kardialen Tod, Reinfarkt im koronaren Zielgefäß und erneute Vaskularisation aufgrund einer Ischämie an der koronaren Ziel-läsion nach einem Jahr. Sekundäre Endpunkte waren Tod, jeglicher Reinfarkt sowie jegliche Revaskularisation, Q-Wellen und Nicht-Q-Wellen Infarkte, Schlaganfall oder Stentthrombose.

**Ergebnisse**

Nach einem Jahr hatten in der Biolimus-Gruppe 24 Patienten (4,3%) ein schwerwiegendes kardiales Ereignis, während es in der Gruppe mit reinem Metallstent 49 Patienten (8,7%) waren. Dies entspricht einer signifikanten Senkung des Risikos für eine schwerwiegende kardiale Nebenwirkung um 4,4 Prozentpunkte und einer relativen Risikoreduktion von 51% (Hazard-Ra-

Tab. 1. Klinische Ergebnisse der Patienten mit Biolimus-beschichteten Stent oder reinem Metallstent nach einem Jahr (sekundäre Endpunkte) [nach 1]

Klinisches Ergebnis	Biolimus-freisetzender Stent Patienten [n (%)] (n=575)	Reiner Metallstent Patienten [n (%)] (n=582)	p-Wert
Tod	18 (3,2)	23 (4,1)	0,46
Kardialer Tod	16 (2,9)	20 (3,5)	0,53
Jeglicher Reinfarkt	11 (2,0)	21 (3,7)	0,08
Reinfarkt im koronaren Zielgefäß	3 (0,5)	15 (2,7)	0,01
Erneute Vaskularisation an der koronaren Zielläsion	9 (1,6)	32 (5,7)	<0,001
Gesicherte Stentthrombose	5 (0,9)	12 (2,1)	0,10
Schlaganfall	6 (1,1)	4 (0,7)	0,51

tio 0,49; 95%-Konfidenzintervall 0,30–0,80;  $p=0,004$ ). Pro 1000 Patienten können somit innerhalb eines Jahres 42 kardiale Nebenwirkungen verhindert werden, wenn die Patienten mit einem Biolimus-beschichteten Stent statt mit einem reinen Metallstent behandelt werden.

Der Unterschied ging in erster Linie auf die signifikant geringere Rate an Reinfarkten im koronaren Zielgefäß in der Biolimus-Gruppe zurück (3 vs. 15 Patienten bzw. 0,5% vs. 2,7%) sowie auf die signifikant seltener durchzuführenden Revaskularisationen (9 vs. 32 Patienten bzw. 1,6% vs. 5,7%; Tab. 1). Der Unterschied in beiden Gruppen bezüglich der kardialen Mortalität war nicht signifikant (2,9% vs. 3,5%). Stentthrombosen traten in der Biolimus-Gruppe bei 5 Patienten auf

(0,9%), in der Metallstent-Gruppe bei 12 Patienten (2,1%).

### Kommentar

Die Senkung des absoluten Risikos eines schweren kardialen Nebenwirkung um 4,4% bei Patienten mit STEMI spricht für die Überlegenheit Biolimus-beschichteter Stents gegenüber reinen Metallstents. 24 Patienten müssen mit einem Biolimus-beschichteten Stent behandelt werden, um eine schwerwiegende kardiale Komplikation zu verhindern.

Dennoch bestehen Bedenken bezüglich der Sicherheit dieser Stents über einen längeren Zeitraum. Die Autoren eines Editorials [2] zu der Studie wünschen sich daher weitere Untersuchun-

gen mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum und größerer Patientenzahl, in denen die verschiedenen Medikamentenbeschichteten Stents direkt miteinander verglichen werden. Nur so können letzte Bedenken bezüglich der Langzeitsicherheit aus dem Weg geräumt werden.

### Quellen

1. Räber L, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction. The Comfortable AMI Randomized Trial. JAMA 2012;308:777–87.
2. Cassese S, Kastrati A. New-generation drug-eluting stents for patients with myocardial infarction. JAMA 2012;308:814–5.

Dr. Marianne Schoppmeyer,  
Nordhorn

## Therapiehinweise

### Asthma bronchiale

## Symptombasierte Dosierung inhalierbarer Glucocorticoide möglich?

Bei Patienten mit leichtem bis moderatem Asthma bronchiale bringt eine biomarker- oder symptomgesteuerte Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden gegenüber der üblichen Basistherapie mit starrem Dosierungsschema keine Vorteile, wie eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie aus den USA zeigte.

Eine wichtige Säule der medikamentösen Asthma-Therapie sind inhalierbare Glucocorticoide (ICS). Obwohl die Krankheitsaktivität beim Asthma sehr variabel ist, erfolgt die Therapie leitliniengerecht als eine langfristige Basistherapie mit einem festen Dosierungsschema. Nebenwirkungen treten bei einer Tagesdosis <1 mg in der Regel lediglich lokal auf. Hierzu gehören ein Candidabefall der Mundhöhle sowie Irritationen der Stimmbänder mit Heiserkeit.

In der randomisierten, Plazebo-kontrollierten BASALT (Best adjustment strategy for asthma in the long term)-Studie wurde nun untersucht, ob die

Wirksamkeit der Glucocorticoid-Therapie verbessert werden kann, indem die Dosis anhand der Asthmasymptome oder des Biomarkers Stickstoffmonoxid (NO) variiert wird [1].

### Studiendesign

In die Studie wurden 342 Patienten eingeschlossen, die an leichtem bis moderatem Asthma bronchiale litten. Die Patienten hatten entweder eine reversible Bronchokonstriktion (Besserung des FEV<sub>1</sub> um mindestens 12% nach Gabe von 360 µg des Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikums Salbutamol) oder wiesen eine bronchiale Hyperreagibilität auf (20%iger Abfall der FEV<sub>1</sub>

im Methacholin-Test). Verglichen wurden drei verschiedene Strategien der ICS-Dosierung: In der ersten Gruppe (n=114) bestimmte der behandelnde Arzt alle sechs Wochen die Dosierung (Physician-based adjustment, PBA), in der zweiten Gruppe (n=115) wurde alle sechs Wochen ein NO-Messung der Ausatemluft für die Dosisbestimmung zur Hilfe genommen (Biomarker-based adjustment, BBA); in beiden Gruppen wendeten die Patienten das Glucocorticoid (Beclomethason) im Sinne einer regelmäßigen Basistherapie an. In der dritten Gruppe (n=113) sollten die Patienten zwei Hübe Beclomethason (40 µg/Hub) anwenden, sobald sie wegen Verschlechterung der Symptome ihr Salbutamol-Spray verwendeten (Symptom-based dose adjustment, SBA). Die Verblindung wurde durch den Einsatz von Dummy-Inhalatoren gewährleistet.

Die Patienten wurden über neun Monate beobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Therapieversagen beziehungsweise bis zu einer klinisch deutlichen Verschlechterung des Asthmas. Sekundäre Endpunkte der Studie beinhalteten unter anderem

die Anzahl der akuten Exazerbationen, verschiedene Tests bezüglich der Entzündung der Atemwege, Fragebogen zur Lebensqualität sowie die absolute Dosis oraler und inhalierbarer Glucocorticoide.

### Ergebnisse

Eine klinische Verschlechterung war nach neun Monaten

- mit ärztlicher Dosierung (PBA) bei 22%,
- mit Biomarker-basierter Dosierung (BBA) bei 20% und
- mit symptombasierter Dosierung (SBA) bei 15% der Patienten eingetreten.

Diese Ergebnisse weisen zwar am wenigsten Verschlechterungen in der Gruppe der symptombasierten Dosierung auf, sind aber statistisch nicht signifikant. Auch die Anzahl der aku-

ten Exazerbationen sowie die Parameter der Lungenfunktion wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Strategien auf. Lediglich die monatliche Beclomethason-Dosis war in der SBA-Gruppe signifikant niedriger als in der PBA- und BBA-Gruppe.

### Kommentar

**Offenbar ist keine der drei Strategien in der Therapie des leichten bis moderaten Asthmas einer anderen Strategie überlegen. Allerdings kann vermutet werden, dass Patienten eine symptombasierte Therapie bevorzugen und die Compliance der Patienten bei dieser Therapiestrategie besser ist.**

**In einem begleitenden Editorial [2] zu der Studie wird darauf hingewiesen, dass die Studie zu klein**

**sei, um eine Gleichwertigkeit oder Unterschiede der drei Strategien sicher zu belegen. Darüber hinaus sei die Wirkung der verschiedenen Strategien über einen längeren Zeitraum in Bezug auf irreversible Atemwegsschäden durch leichtes bis moderates Asthma unklar.**

### Quellen

1. Calhoun JC, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma. The BASALT randomized controlled trial. JAMA 2012;308:987-97.
2. O'Connor GT, Reibman J. Inhaled corticosteroid dose adjustment in mild persistent asthma. JAMA 2012;308:1036-7.

*Dr. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn*

## HIV-Infektion

### Erste Vierfachkombination in einer Tablette

Basierend auf den Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien wurde im August 2012 in den USA die erste Vierfachkombination für die initiale Therapie bei Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV1) zugelassen. Neben den beiden bekannten nukleos(t)idischen Reverse-Transcriptase-Hemmern Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält die Kombination den neuen Integrase-Hemmer Elvitegravir sowie Cobicistat, eine neue Booster-Substanz.

In den letzten Jahren wurden die Möglichkeiten der Therapie bei Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV1) wesentlich verbessert. Inzwischen sind mehr als zwanzig antiretrovirale Wirkstoffe aus sechs Arzneistoffklassen auf dem Markt, sodass die Therapie in vielen Fällen an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden kann. Bei der Auswahl einer Behandlungsmethode spielt neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit (einschließlich der Kurz- und Langzeitnebenwirkungen)

auch die Anwendungsweise eine wichtige Rolle. Ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung neuer HIV-Therapien ist es daher, die Zahl der pro Tag einzunehmenden Tabletten zu vermindern und die Einnahmeschemata zu vereinfachen. Das kann die Compliance der Patienten erheblich verbessern. In den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien für die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion [1] wird für nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV1-Infektion eine Kombinationstherapie empfohlen:

- Zwei nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI), zum Beispiel Emtricitabin (Emtriva®) und Tenofoviridisoproxilfumarat (Viread®) plus
- ein weiterer Wirkstoff aus einer anderen Wirkstoffklasse:

- ein nichtnukleos(t)idischer Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) wie Efavirenz (Sustiva®) oder
- ein mit Ritonavir geboosterter Protease-Inhibitor wie Atazanavir (Reyataz®) oder Darunavir (Prezista®) oder
- der Integrase-Inhibitor Raltegravir (Isentress®).

Von den bevorzugten Dreifachkombinationen war bislang nur die Kombination Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in einer einzelnen, koformulierten Tablette erhältlich (Atripla®).

### Neue Vierfachkombination mit Elvitegravir

Elvitegravir ist ein neuer Integrase-Inhibitor, der in zwei randomisierten, doppelblinden, Phase-III-Studien als Bestandteil einer Vierfachkombination zur Initialtherapie bei Erwachsenen mit HIV1-Infektion untersucht wurde. Neben Elvitegravir (EVG) enthält das untersuchte Kombinationspräparat die beiden NRTI Emtricitabin (FTC) und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) sowie den Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor Cobicistat (COBI), eine neue Booster-Substanz ohne antivirale Wirkung. Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Verglichen wurde einmal mit einer Kombination

#### Es stand in der AMT

Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. AMT 2012;30:187-96.  
Diesen Beitrag finden Abonnenten auch auf der [Homepage der AMT!](#)

der beiden NRTI mit dem NNRTI Efavirenz und einmal mit einer Kombination der beiden NRTI mit dem Protease-Inhibitor Atazanavir, geboostert mit Ritonavir.

### Studie GS-US-236-0102 [2]

In die Studie GS-US-236-0102 wurden 707 mit HIV1 infizierte Patienten aus Klinik-Ambulanzen in Nordamerika aufgenommen. Die Probanden hatten eine Viruslast (Plasmavirämie, Konzentration der HIV-Ribonukleinsäure [RNS] im Plasma) von 5000 Kopien/ml oder mehr und waren zuvor noch nie mit antiretroviralen Substanzen behandelt worden. Die vor Therapiebeginn durchgeführte genotypische Resistenztestung zeigte eine Empfindlichkeit gegenüber Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt und erhielten

- die Vierfachkombination EVG/COBI/FTC/TDF („Quad“, n=348):
  - Elvitegravir 150 mg
  - Cobicistat 150 mg
  - Emtricitabin 200 mg
  - Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg
- oder eine Standardtherapie mit EFV/FTC/TDF („Dreifachtherapie“, n=352):
  - Efavirenz 600 mg
  - Emtricitabin 200 mg
  - Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg

Die Studienmedikation wurde einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit und einem Placebo der jeweils anderen Therapie eingenommen. Die Gruppenzugehörigkeit war sowohl für die Patienten als auch das involvierte Personal maskiert. Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten mit einer HIV-RNS-Konzentration von weniger als 50 Kopien/ml (in der Intention-to-treat-Population) in Woche 48.

**Studienergebnis.** In Woche 48 wiesen 87,6% der Probanden der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe und 84,1% der Patienten der EFV/FTC/TDF-Gruppe eine HIV-RNS-Konzentration von weniger als 50 Kopien/ml auf (Unterschied 3,6 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall [KI] -1,6 bis +8,8). Die Vierfachkombination war der Dreifachkombination also bezüglich des virologischen Ansprechens nicht unterlegen. Auch der Anteil der Patienten, die die Studienmedikation wegen uner-

Tab. 1. Unerwünschte Ereignisse in der GS-US-236-0102-Studie, die in mindestens einer Gruppe bei  $\geq 10\%$  der Probanden auftraten und deren Häufigkeit sich signifikant zwischen den Gruppen unterschied [2]

	EVG/COBI/FTC/TDF (n=348) [n (%)]	EFV/FTC/TDF (n=352) [n (%)]
Übelkeit	72 (21)	48 (14)
Schwindel	23 (7)	86 (24)
Abnorme Träume	53 (15)	95 (27)
Schlaflosigkeit	30 (9)	49 (14)
Hautausschläge	22 (6)	43 (12)

EVG: Elvitegravir; COBI: Cobicistat; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; EFV: Efavirenz

wünschter Ereignisse abbrachen, unterschied sich in beiden Gruppen nicht wesentlich (13 von 348 in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe; 18 von 352 in der EFV/FTC/TDF-Gruppe). Übelkeit wurde im Quad-Arm signifikant häufiger beobachtet als in der Vergleichsgruppe, während abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Schwindel und Hautausschläge unter der Vierfachkombination seltener vorkamen (Tab. 1). Wie es aufgrund vorangegangener Studien mit Cobicistat zu erwarten war, war die Serum-Creatinin-Konzentration in Woche 48 in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe stärker gegenüber dem Ausgangswert gestiegen als in der EFV/FTC/TDF-Gruppe (Median +13 vs. +1  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ); dementsprechend hatte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) in der Quad-Gruppe stärker abgenommen als unter der Dreifachtherapie (-14,3 vs. -3,0 ml/min;  $p < 0,001$ ).

### Studie GS-236-0103 [3]

Die zweite Phase-III-Studie mit einem vergleichbaren Studiendesign und -endpunkt wurde in 146 Zentren in Australien, Europa, Nordamerika und Thailand durchgeführt. Eingeschlossen wurden 715 Patienten mit einer HIV1-Infektion, ohne vorherige antiretrovirale Therapie und mit einer Viruslast von 5000 HIV-RNS-Kopien/ml oder mehr. Sie wurden randomisiert behandelt mit

- der Vierfachkombination EVG/COBI/FTC/TDF wie in Studie GS-US-236-0102 (n=353) oder
  - der Vergleichstherapie ATV/RTV+FTC/TDF (n=355):
    - Atazanavir 300 mg, geboostert mit Ritonavir 100 mg
    - Emtricitabin 200 mg
    - Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg
- Studienergebnis.** Nach 48 Behandlungswochen wiesen beide Therapien

eine ähnliche Wirksamkeit auf: Unter der Elvitegravir-Kombination erreichten 89,5% der Patienten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml, unter der Atazanavir-Kombination 86,6% der Patienten (adjustierter Behandlungsunterschied 3,0 Prozentpunkte; 95%-KI -1,9 bis 7,8%). Auch bei Patienten, die zu Studienbeginn eine HIV-RNS-Konzentration von mehr als 100000 Kopien/ml aufwiesen, waren die beiden Therapien ähnlich wirksam: In dieser Subgruppe erreichten 85% der Probanden aus dem Quad-Arm und 82% der Probanden mit der Atazanavir-Kombination eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml [4].

Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Therapien waren ebenfalls vergleichbar. 13 Patienten (3,7%) mit der Elvitegravir-Kombination versus 18 (5,1%) in der Atazanavir-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Leberwerte außerhalb des Normbereichs waren bei Patienten mit der Vierfachkombination seltener als bei denen mit der Vergleichstherapie. In der Quad-Gruppe war außerdem ein gegenüber dem Atazanavir-Arm signifikant geringerer Anstieg der Nüchtern-Triglyceridwerte zu verzeichnen (0,09 vs. 0,26 mg/dl;  $p=0,006$ ). In beiden Studiengruppen wurde in Woche 2 ein leichter Anstieg der mittleren Serum-Creatinin-Konzentration beobachtet, der von einer Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate begleitet war. Beide Werte stabilisierten sich in der Regel bis Woche 8 und veränderten sich bis Woche 48 nicht mehr wesentlich (mediane Veränderung der Serum-Creatinin-Konzentration bzw. der eGFR für EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/RTV+FTC/TDF: +11 vs. +7  $\mu\text{mol/l}$  bzw. -12,7 vs. -9,5 ml/min; jeweils  $p < 0,001$ ).

## Ausblick

Die Ergebnisse der beiden vorliegenden Phase-III-Studien waren Grundlage für die Ende August 2012 erfolgte Zulassung der Vierfachkombination EVG/COBI/FTC/TDF in den USA (Handelsname Stribild) für die Therapie von erwachsenen HIV1-Infizierten, die noch nie gegen HIV behandelt wurden.

Die Einführung des neuen Arzneimittels bereichert die Behandlungsoptionen bei der HIV-Infektion. Eine einzige Tablette, die einmal täglich eingenommen wird, vereinfacht die Therapie und verbessert die Compliance.

Die Sicherheit der Vierfachkombination sollte allerdings noch weiter un-

tersucht werden: im Hinblick auf eine Langzeiteinnahme, mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und darauf, dass in beiden Studien nur rund 10% der Teilnehmer Frauen waren [4, 5].

## Quellen

1. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur anti-retroviralen Therapie der HIV-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001), Version 04\_2012.2 vom 22.2.2012 unter <http://www.dignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (Zugriff am 5.10.2012).
2. Sax PE, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 in-

fection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439–48.

3. DeJesus E, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:2429–38.
4. Schrijvers R, Debyser Z. Quad's in it for anti-retroviral therapy? *Lancet* 2012;379:2403–5.
5. U.S. Food and Drug Administration. Pressemitteilung vom 27. August 2012.

Dr. Barbara Ecker-Schlupf,  
Holzgerlingen

## Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

### Indometacin-Zäpfchen schützen vor Pankreatitis

Die einmalige rektale Applikation von Indometacin beugt effektiv einer Pankreatitis als Folge einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) vor. Das ergab eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, die an vier US-amerikanischen Zentren durchgeführt wurde.

Eine akute Pankreatitis ist die häufigste schwerwiegende Komplikation einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). Morbidität und Folgekosten sind erheblich, immer wieder kommt es auch zu Todesfällen. Schätzungen zufolge verursacht die Post-ERCP-Pankreatitis in den USA jährlich etwa 300 000 Hospitalisierungen mit Kosten von etwa 150 Millionen US-Dollar.

Bisherige Studien einschließlich einer Metaanalyse lieferten Hinweise, dass durch die rektale Gabe des nichtsteroidalen Antiphlogistikums (NSAR) *Indometacin* einer Post-ERCP vorgebeugt werden kann. Nun liefert eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie einen weiteren Beleg.

## Methode

Unmittelbar nach dem endoskopischen Eingriff bekamen die Studienteilnehmer randomisiert entweder zwei Zäpfchen mit je 50 mg Indometacin oder ein Placebo. Die Patienten

hatten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Post-ERCP-Pankreatitis, beispielsweise hatten 82,3% eine Dysfunktion des Sphincter Oddi. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit einer Post-ERCP-Pankreatitis. Diese war definiert als neue Oberbauchschmerzen, ein Anstieg von Pankreasenzymen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts 24 Stunden nach der ERCP oder ein Krankenhausaufenthalt für mindestens zwei Nächte.

## Ergebnisse

Die Studie war mit über 900 Patienten geplant, doch bereits nach der Auswertung der ersten 602 Patienten zeigten sich signifikante Vorteile für die NSAR-Gabe, sodass die Studie daraufhin abgebrochen wurde. Während in der Indometacin-Gruppe nur 27 von 295 Patienten (9,2%) eine Pankreatitis entwickelten, waren es in der Placebo-Gruppe 52 von 307 Patienten (16,9%;  $p=0,005$ ). Das Risiko für mittlere bis

schwerwiegende Formen einer Pankreatitis wurde durch die Indometacin-Gabe annähernd halbiert. In der Placebo-Gruppe entwickelten 27 Patienten (8,8%) moderate bis schwerwiegende Pankreatitiden gegenüber nur 13 Patienten (4,4%) in der Indometacin-Gruppe ( $p=0,03$ ). Außerdem wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts im Falle einer Pankreatitis durch Indometacin signifikant verkürzt (3,5 versus 4,0 Tage;  $p<0,001$ ).

## Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt in einem Kollektiv mit insgesamt sehr hoher Pankreatitisrate signifikant den Nutzen einer einmaligen Gabe von Indometacin-Zäpfchen nach einer ERCP. Die Kosten für diese Maßnahme sind gering. Es sind auch keine hohen Risiken durch potenzielle unerwünschte Wirkungen bei der einmaligen rektalen Applikation von Indometacin zu befürchten. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen wurde durch die Gabe des NSAR im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

## Quelle

Elmunzer BJ, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414–22.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Dritte Internationale Schlaganfallstudie (IST-3)

# Intravenöse Thrombolysie beim ischämischen Insult

Für Patienten mit akutem ischämischen Insult, die innerhalb eines 6-Stunden-Zeitfensters mit systemischer Lyse behandelt werden, ergibt sich insgesamt ein klinischer Nutzen. Allerdings ist bei Therapie mit Alteplase das Risiko intrakranieller Blutungen und einer Sterblichkeit innerhalb der ersten sieben Tage erhöht.

Die einzig wirksame und zugelassene medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Insults ist die systemische Thrombolysie mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase [Actilyse®]) in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden (ursprünglich 3 Stunden) bei Patienten im Alter unter 80 Jahren. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2009 hatte gezeigt, dass die systemische Thrombolysie der Placebo-Behandlung überlegen ist und bei 3% der Patienten zu tödlichen intrakraniellen Blutungen führt. Bisher gibt es keine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, in die überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen entsprechend der Zulassung Kontraindikationen gegen die Gabe von Alteplase bestehen wie beispielsweise Alter über 80 Jahre, schwere Schlaganfälle, Diabetes mellitus oder hoher Blutdruck bei der Aufnahme auf der Stroke-Unit.

### Design

IST-3 war eine offene internationale multizentrische randomisierte Studie, bei der Patienten entweder mit 0,9 mg/kg Körpergewicht intravenöser Alteplase behandelt wurden oder als Kontrollen dienten. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten die überlebten und nach dem Oxford-Handicap-Score (Skala von 0 bis 5) nach sechs Monaten nicht behindert waren, definiert als Wert zwischen 0 und 2. Weitere Endpunkte waren die Letalität nach sieben Tagen und sechs Monaten sowie Blutungskomplikationen. Der Studieneinschluss folgte dem *Uncertainty-Prinzip*, das heißt, nur wenn der Untersucher nicht sicher war, ob der Patient von der Behandlung profitieren würde, konnte der Patient in die Studie aufgenommen werden. Zwischen dem Jahr 2000 und Juli 2011 wurden 3035 Patienten in 156 Zentren

in 12 Ländern in die Studie randomisiert. 53% der Patienten waren älter als 80 Jahre und 32% hatten einen schweren Schlaganfall erlitten, definiert als ein Wert auf der NIHSS (National Institute of Health stroke scale) von über 16. 33% der Patienten wurden im Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden behandelt. 35% der Patienten hatten einen systolischen Blutdruck von über 165 mmHg und 33% hatten einen Blutzucker-Wert von über 8 mmol/l. 52% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Thrombolysie mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Bei 41% der Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Behandlung bereits Zeichen einer Ischämie in der zerebralen Bildgebung.

### Ergebnisse

Nach sechs Monaten waren 554 Patienten (37%) in der Alteplase-Gruppe und 534 Patienten (35%) in der Kontrollgruppe am Leben und nicht auf fremde Hilfe angewiesen. Dies entspricht einem Odds-Ratio von 1,13, das statistisch nicht signifikant war. Wurde allerdings statistisch eine Shift-Analyse der Oxford-Handicap-Score-Werte vorgenommen, ergab sich ein Odds-Ratio von 1,27 zugunsten der Lyse, das statistisch signifikant war. In der Shift-Analyse wird der Prozentsatz der Patienten berechnet, die sich um eine oder mehrere Kategorien des Oxford-Outcome-Scores verbessern. 104 Patienten (7%) in der Alteplase-Gruppe vs. 16 (1%) in der Kontrollgruppe erlitten eine symptomatische intrakranielle Blutung. Dies entspricht einem signifikanten Odds-Ratio von 6,94. Auch die Sterblichkeit innerhalb von sieben Tagen war in der Alteplase-Gruppe mit 163 (11%) höher als in der Kontrollgruppe mit 107 (7%). Das Odds-Ratio betrug damit 1,60 und war sta-

tistisch signifikant. Im Zeitraum zwischen sieben Tagen und sechs Monaten traten allerdings weniger Todesfälle in der Alteplase-Gruppe auf, sodass nach sechs Monaten die Sterblichkeit identisch war.

In Untergruppen-Analysen profitierten Patienten im Alter über 80 Jahre, Patienten mit schweren Schlaganfällen, Patienten, die nach >4,5 Stunden eingeschlossen wurden, sowie Patienten mit hohen systolischen Blutdruckwerten und hohen Blutglucose-Werten von der systemischen Lyse. Es gab auch keinen Unterschied im Ergebnis, ob Zentren bereits mit der Lyse Erfahrung hatten oder nicht.

### Kommentar

Die Ergebnisse der IST-3-Studie waren positiv und zeigen, dass auch im Zeitfenster bis zu sechs Stunden und bei über 80-jährigen Patienten die systemische Thrombolysie mit Alteplase einer Kontrollbehandlung überlegen ist. Allerdings wird dies mit einer erhöhten Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen erkauft. Die Studie ändert nichts daran, dass die Wirksamkeit der systemischen Thrombolysie umso besser ist, je früher sie durchgeführt wird. Daher wird sich in Deutschland am Einschlussfenster von 4,5 Stunden nach Beginn der Symptome des Schlaganfalls in absehbarer Zeit nichts ändern. Die Studie erlaubt aber auch, viele Patienten, die bisher von der Lyse ausgeschlossen wurden, mit Alteplase zu behandeln. Dies sind vor allem Patienten im Alter > 80 Jahre. Die Patienten müssen aber darüber aufgeklärt werden, dass es sich um eine Off-Label-Therapie handelt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass nach der IST-3-Studie die europäischen Zulassungskriterien von Alteplase beim ischämischen Insult kurzfristig geändert werden.

### Quelle

The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2352–63.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Warfarin-assoziierte zerebrale Blutungen

# Schlechte Prognose trotz Einsatz von Prothrombinkomplexkonzentrat

Die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat bei Warfarin-induzierten intrakraniellen Blutungen normalisiert innerhalb kurzer Zeit den INR (International normalized ratio), hat aber wahrscheinlich keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Antikoagulanzen-induzierte intrakranielle Blutungen sind größer als spontane Blutungen, haben ein höheres Risiko einer Zunahme des Blutungsvolumens und eine schlechtere Prognose als spontane intrakranielle Blutungen. Die meisten Leitlinien empfehlen den Einsatz von entweder *Fresh-frozen-Plasma* oder *Prothrombinkomplexkonzentraten* (PCC, auch: PPSB). Allerdings gibt es nur sehr wenig prospektiv gesammelte Daten zum Einsatz der beiden Therapiemethoden.

In einem prospektiven multizentrischen Register in Kanada wurden 141 Patienten eingeschlossen, bei denen eine intrakranielle Blutung mit PCC behandelt wurde. Sie wurden über die Blutbanken der entsprechenden teilnehmenden Krankenhäuser identifiziert. Erhoben wurden die klinischen Parameter, Ergebnisse der zerebralen Bildgebung, Laborwerte sowie thrombotische Ereignisse unter und nach Therapie. Das Volumen der intrakraniellen Blutungen wurde in CT-Aufnahmen gemessen. Das klinische

Ergebnis wurde mit der modifizierten Rankin-Skala bei Entlassung beurteilt, außerdem wurde die Sterblichkeit im Krankenhaus erfasst.

Die Patienten waren im Mittel 78 Jahre alt. 60% waren Männer. 20% nahmen zum Zeitpunkt der Blutung zusätzlich zu Warfarin Thrombozytenfunktionshemmer ein. Bei drei Viertel der Patienten war die Indikation für die Einnahme von Warfarin *Vorhofflimmern*, die zweithäufigste Indikation waren *tiefe Beinvenenthrombosen*. 50% der Blutungen waren intraparenchymatöse Hirnblutungen, 43% Subduralhämatome und 6% Subarachnoidalblutungen. Bei 20% der Patienten lag eine intraventrikuläre Blutung vor.

Nach der Therapie mit PCC fiel der INR im Median von 2,6 auf 1,4, bei 80% der Patienten hatte sich der INR innerhalb einer Stunde nach Gabe von PCC normalisiert. Patienten mit intraparenchymatösen Hirnblutungen hatten eine Sterblichkeit von 42,3%. Bei 50% kam es zu einer Ausdehnung des initialen Hämatoms. Innerhalb der ersten sie-

ben Tage nach PCC-Therapie kam es zu drei thrombotischen Komplikationen.

### Kommentar

Diese Beobachtungsstudie aus Kanada legt nahe, dass Prothrombinkomplexkonzentrate sehr wirksam sind, um innerhalb kurzer Zeit einen erhöhten INR zu normalisieren. Unabhängig davon zeigt die hier vorgelegte Studie aber eine Letalität von 42%. Dies entspricht der Sterblichkeit, die bei intrakraniellen Blutungen in der RELY-Studie beobachtet wurde [2]. In dieser Studie wurden PCC sehr selten eingesetzt, sodass zu vermuten ist, dass PCC die Prognose intrakranieller Blutungen unter Gabe von Antikoagulanzen nicht beeinflusst. Um diese Frage aber endgültig entscheiden zu können, wäre eine *Plazebo-kontrollierte Studie* notwendig, die idealerweise Plazebo mit Fresh frozen Plasma und Prothrombinkomplexkonzentrat vergleichen würde.

### Quellen

1. Dowlatsahi D, et al.; on behalf of the Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012;43:1812-7.
2. Hart RG, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Status epilepticus

# Intramuskuläre versus intravenöse Gabe von Benzodiazepinen vor Eintreffen in der Klinik

Wenn Patienten mit einem Status epilepticus außerhalb des Krankenhauses behandelt werden, ist eine intramuskuläre Therapie mit Midazolam mindestens genauso wirksam und sicher wie die intravenöse Gabe von Lorazepam, Erstere ist aber einfacher in der Anwendung.

Der Status epilepticus ist eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung, die unbehandelt immer noch mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität einhergeht. Die wirksamste und etablierte Therapie ist eine intravenöse Gabe von Benzodiazepinen wie Lor-

azepam (z.B. Tavor®). Leitlinien zur Therapie des Status epilepticus ist zu entnehmen, dass eine intramuskuläre Gabe von Benzodiazepinen nicht ausreichend wirksam sei und deshalb unterbleiben sollte. In den Vereinigten Staaten hat es sich allerdings seit eini-

ger Zeit durchgesetzt, dass Rettungssanitäter („Paramedics“) Patienten mit Status epilepticus off Label Midazolam (z.B. Dormicum®) intramuskulär applizieren – vor allem dann, wenn es schwierig ist, bei den krampfenden Patienten eine Vene zur intravenösen Gabe eines Benzodiazepins zu finden.

### Patienten und Methodik

Die RAMPART-Studie (Rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial) war eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die vom Neurological Emergencies Treatment Trials Network (NETT) durchgeführt wurde. Eingeschlossen waren Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq 13$  kg, die außerhalb eines

Krankenhauses einen Status epilepticus erlitten. Dieser war definiert als eine Anfallsaktivität, die länger als fünf Minuten anhielt, oder als intermittierende Anfallsaktivität, bei der die Patienten nicht für mehr als fünf Minuten zu Bewusstsein kamen. Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen, Hypoglykämien und Bradykardien wurden ausgeschlossen.

Den Patienten wurde randomisiert und doppelblind entweder mit einem Autoinjektor intramuskulär Midazolam (IM-Gruppe) oder mit Fertigspritzen intravenös Lorazepam (IV-Gruppe) appliziert. Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht > 40 kg erhielten 10 mg Midazolam oder 4 mg Lorazepam, Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 13 und 40 kg die halbe Dosis. Zusätzlich wurde allen Probanden ein Placebo der jeweils anderen Behandlungsform gegeben. Die intramuskuläre Injektion erfolgte in beiden Gruppen vor der intravenösen Applikation. Wenn die Anfallsaktivität zehn Minuten nach Gabe der letzten Studienmedikation noch immer bestand, konnte eine Rescue-Therapie nach lokalen Vorgaben des jeweiligen Rettungsdiensts gegeben werden. Was wann geschah, wurde mithilfe eines Sprachaufzeichnungsgeräts mit Zeiterfassung dokumentiert.

Primärer Studienendpunkt war ein Sistieren der Anfallsaktivität vor Erreichen der Notaufnahme ohne zusätzliche Rescue-Medikation. Als sekundäre Studienendpunkte wurde bei Patienten, bei denen die Anfallsaktivität vor Erreichen der Notaufnahme sistierte, die Zeit vom Öffnen der Verpackung der Studienmedikation bis zum Ende der Anfallsaktivität sowie die Zeit vom Beginn der Applikation des Verums bis zum Ende der Anfallsaktivität erfasst. Als sekundärer Endpunkt wurde ferner ausgewertet, wie häufig Patienten auf die Intensivstation gebracht werden mussten und wie häufig eine Intubation notwendig war.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 893 Patienten eingeschlossen, davon wurden 448 Patienten der IM-Gruppe zugeteilt und 445 Patienten der IV-Gruppe. Tatsächlich erhielten 443 Patienten Midazolam i.m. und nur 297 Patienten Lorazepam i.v.; 95 Patienten der Lora-

zepam-Gruppe wurden nicht mit dem Verum behandelt, weil die Anfallsaktivität sistierte, bevor die Studienmedikation appliziert werden konnte, und in 42 Fällen gelang es den Sanitätern nicht, eine intravenöse Applikation einzuleiten (andere Gründe: n=11). Dagegen wurde Midazolam nur bei 5 Patienten aufgrund einer Funktionsstörung des Autoinjektors nicht appliziert.

In der Intention-to-treat-Population hatte die Anfallsaktivität bei 73,4% der Patienten der IM-Gruppe und bei 63,4% der Patienten IV-Gruppe ohne Rescue-Medikation sistiert, bevor die Patienten in der Notaufnahme ankamen. Die Risikoreduktion um 10 Prozentpunkte (95%-Konfidenzintervall 4,0–16,1) zugunsten der intramuskulären Gabe von Midazolam war statistisch signifikant ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit und für Überlegenheit).

Bei Patienten, die erfolgreich behandelt wurden, war die mediane Zeit vom Öffnen der Medikamenten-Verpackung bis zur Applikation zwar mit 1,2 Minuten in der IM-Gruppe kürzer als in der IV-Gruppe mit 4,8 Minuten. Wenn Midazolam intramuskulär appliziert wurde, dauerte es aber durchschnittlich 3,3 Minuten, bis die Anfälle sistierten, während die Wirkung von Lorazepam nach intravenöser Gabe bereits nach 1,6 Minuten eintrat. Die Zeitspanne zwischen dem Öffnen der Medikamenten-Verpackung und dem Sistieren der Anfälle war damit in beiden Gruppen ähnlich.

Patienten der IM-Gruppe wurden etwas seltener hospitalisiert als die der IV-Gruppe (57,6 vs. 65,6%) und sie benötigten seltener eine Behandlung auf der Intensivstation (28,6 vs. 36,2%). Bezüglich der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation innerhalb von 30 Minuten nach Eintreffen in der Notaufnahme ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (jeweils 14%), ebenso wenig beim erneuten Auftreten von Anfällen innerhalb von 12 Stunden nach Erreichen der Notaufnahme (11,4 vs. 10,6%). Auch Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

### Kommentar

Diese vom U.S.-amerikanischen National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) fi-

nanzierte, extrem wichtige Studie beendet das Vorurteil in der Notfallmedizin, dass intramuskulär gegebene Benzodiazepine zur Behandlung des Status epilepticus nicht geeignet seien. Die Studie zeigt, dass diese Therapie durchführbar ist und sogar statistisch signifikant wirksamer ist als die Gabe von intravenösem Lorazepam. Bezüglich aller anderen Endpunkte ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.

Somit steht eine weitere wichtige Behandlungsoption zur Behandlung des Status epilepticus zur Verfügung, insbesondere für Patienten, bei denen die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen erschwert ist, sei es durch die Anfallsaktivität selbst oder durch andere vorbestehende Krankheiten.

### Quelle

Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591–600.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

### Midazolam bei Status epilepticus

Die prästationäre Anwendung von Midazolam i.m. bei Status epilepticus erfolgt bislang off label – eine Situation, die bei dieser Indikation allerdings nicht ungewöhnlich ist.

Für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie steht als zugelassene Alternative ein Midazolam-Präparat zur Anwendung in der Mundhöhle (Buccolam®) zur Verfügung, das bei anhaltenden Krämpfen einmalig von einer Betreuungsperson (z. B. den Eltern) verabreicht werden darf. *Red.*

Die AMT immer auf dem  
aktuellen Stand:

WWW.

arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der  
„Arzneimitteltherapie“ mit  
Volltextzugriff



# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis

### Januskinase-Hemmer als neues Therapieprinzip

Der intrazelluläre Signalweg der Januskinasen ist ein neues therapeutisches Target bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Tofacitinib ist der derzeit am weitesten klinisch entwickelte Januskinase-Hemmer. Weltweit wurden bislang etwa 4000 Patienten mit dieser Substanz behandelt, die derzeit in einem großen Phase-III-Programm (ORAL – Oral rheumatoid arthritis phase 3 trials) untersucht wird. Aktuelle Ergebnisse aus dem Studienprogramm wurden bei einer Pressekonferenz der Firma Pfizer anlässlich des EULAR-Kongresses im Juni 2012 in Berlin vorgestellt.

An der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis ist ein breites Spektrum von Zytokinen und verschiedenen Immunzellen beteiligt. Zytokine aktivieren durch Bindung an einen Rezeptor verschiedene intrazelluläre Signalwege, die zur Veränderung der Genexpression führen und hierdurch verschiedene (physiologische und pathologische) Reaktionen auslösen können.

Mehrere Signaltransduktionskaskaden sind bedeutsam in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis, und zwar

- MAP-Kinasen (Mitogen-aktivierte Proteinkinasen),
- SYK (Spleen Tyrosinkinase),
- PI3-Kinasen (Phosphoinositid-3-Kinasen),
- NFκB-Kinasen (nuclear factor ,kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) und die
- JAK (Januskinasen).

Zur Familie der JAK gehören JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Jeweils zwei JAKs arbeiten zusammen. Bindet ein Zytokin an seinen Zelloberflächenrezeptor, kommt es zur Rezeptorpolymerisation und zur Autophosphorylierung der mit dem Rezeptor assoziierten JAKs. Die aktivierten JAKs phosphorylieren ein weiteres Protein, den Signaltransduktor und Aktivator der Transkription (STAT). Durch Aktivierung dimerisieren STATs und fördern im Zellkern die Gentranskription, beispielsweise auch von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die wiederum die Produktion, Differenzierung, Aktivität und Rekrutierung von Immunzellen in der Synovia fördern (Abb. 1).

Im Unterschied zur extrazellulären Hemmung eines einzelnen Zytokins können durch eine Hemmung der JAKs die Signale verschiedener Zytokine moduliert werden. Derzeit befinden sich verschiedene JAK-Hemmer in der klinischen Entwicklung.

Mit *Ruxolitinib* ist vor kurzem der erste JAK-Hemmer für die Behandlung der Myelofibrose zugelassen worden. Im Bereich der rheumatoiden Arthritis ist *Tofacitinib* (früher *Tasocitinib*) am weitesten in der klinischen Entwicklung fortgeschritten. *Tofacitinib* (Abb. 2) hemmt *in vitro* JAK1, JAK2, JAK3 und weniger TYK2. Es weist eine funktionelle Spezifität für JAK1 und JAK3 gegenüber JAK2 auf. Zum Wir-

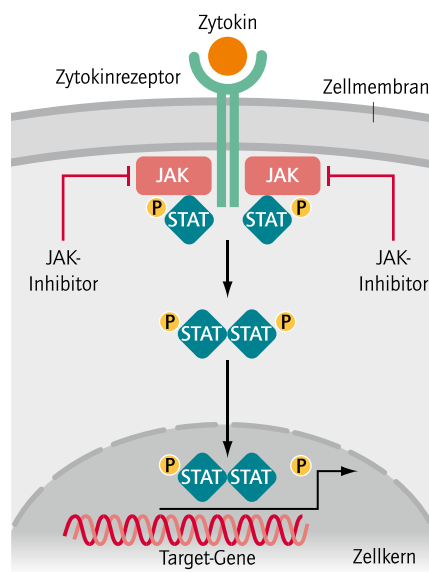


Abb. 1. Hemmung des JAK-STAT-Signalwegs durch JAK-Inhibitoren JAK: Januskinasen; STAT: Signal transducer and activator of transcription

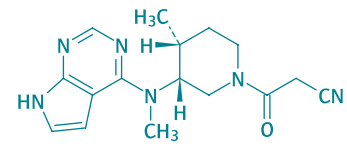


Abb. 2. JAK-Hemmer Tofacitinib (Pfizer)

kungsmechanismus ist bekannt, dass Tofacitinib die ATP-Bindungsstelle der JAKs reversibel und kompetitiv hemmt. Ohne ATP können die JAKs andere Proteine nicht phosphorylieren.

### ORAL-Studienprogramm

Der oral applizierbare JAK-Hemmer Tofacitinib wird derzeit im Phase-III-Programm ORAL klinisch geprüft. Es umfasst fünf abgeschlossene und eine derzeit noch laufende Studie. Außerdem werden Wirksamkeit und Sicherheit in zwei offenen Langzeitextensionsstudien überprüft. Alle sechs Studien des Programms haben ein ähnliches Design: In den randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien erhalten die Patienten Tofacitinib in einer Dosierung von zweimal täglich 5 oder 10 mg entweder in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antirheumatika, zum Beispiel Methotrexat. Die Patienten der Plazebo-Gruppen konnten je nach Laufzeit der Studien nach drei oder sechs Monaten randomisiert und weiter verblindet auf Tofacitinib umgestellt werden. Die Studien dauerten sechs, zwölf oder 24 Monate. Primäre Endpunkte waren in allen Studien das ACR20-Ansprechen, die mittlere Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemessen mit dem HAQ-DI und das Erreichen eines DAS28-4 von <2,6. In zwei Studien kam ein radiologischer primärer Endpunkt hinzu. Die bislang vorliegenden Studienergebnisse wurden auf verschiedenen internationalen Kongressen in den letzten beiden Jahren präsentiert (siehe z. B. *Arzneimitteltherapie* 2011;29:54) und im *New England Journal of Medicine* publiziert. Auf dem Anfang Juni 2012 in Berlin veranstalteten Kongress der European League against Rheumatism (EULAR) wurden weitere Daten aus dem Phase-III-Programm vorgestellt.

Eine Subgruppenanalyse der gepoolten Daten von 3442 Patienten aus Phase-II- und -III-Studien zu verschiedenen Wirksamkeitsendpunkten ergab, dass Tofacitinib unabhängig von demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten wirkte. So hatten Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Abstammung, geographische Region, Dauer der Erkrankung, Serologie, Krankheitsaktivität und vorangehende Therapieregime keinen Einfluss auf das ACR20-Ansprechen und die Verbesserung der körperlichen Funktion.

Die Auswertung der Patient Reported Outcomes (PROs) der ORAL-Standardstudie, in der die Wirksamkeit von Tofacitinib ( $2 \times 5$  bzw.  $2 \times 10$  mg/Tag) mit Placebo und mit Adalimumab verglichen wurde, zeigte nach sechs Monaten eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserung aller PROs unter Tofacitinib und Adalimumab. Untersucht wurden PROs zu den Domänen Fatigue (FACIT-F) und Schlaf (MOS Sleep Scale), Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Schmerz, körperliche Funktion (HAQ-DI) und Lebensquali-

tät (HR-QoL). In dieser randomisierten Phase-III-Studie waren RA-Patienten eingeschlossen, die nicht auf Methotrexat ansprachen. Die PROs wurden im Rahmen der ORAL-Standardstudie als sekundäre Endpunkte gemessen.

### Fazit

**Mit dem Januskinase-Hemmer Tofacitinib befindet sich ein neues Therapieprinzip für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Prüfung. Die bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die oral applizierbare Substanz eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit aufweist und von den Patienten gut akzeptiert wird.**

### Quellen

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München, Prof. Dr. Rieke Alten, Berlin, Pressegespräch „Intrazelluläre Targets in der rheumatoiden Arthritis: Die intrazellulären Signalwege der Janus-Kinasen“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH anlässlich des EULAR-Kongresses 2012, Berlin 7. Juni 2012.

Kremer J et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis of efficacy endpoints by subgroups in a pooled phase 2

### FDA-Zulassung

Anfang November 2012 erhielt Tofacitinib (Xeljanz) von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit mäßig bis stark aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf Methotrexat angesprochen haben oder dies nicht vertragen. Die Zulassung erfolgte unter der Auflage, die Packungsbeilage mit einem Warnhinweis auf ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen inkl. opportunistischer Infektionen zu versehen.

[Pressemitteilung der FDA, 06.11.2012]

Red.

and 3 rheumatoid arthritis study population. EULAR 2012: Poster THU0143  
van Vollenhoven RF et al. Effects of tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab on patient reported outcomes in a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. EULAR 2012:THU0151  
Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367:495–507.  
van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367:508–19.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Juvenile idiopathische Arthritis

### Etanercept bei drei weiteren Subtypen zugelassen

Auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen spielen Biologika wie Etanercept (Enbrel®) eine zunehmend wichtige Rolle. Der schon seit zwölf Jahren bei über vierjährigen Kindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) zugelassene TNF-alpha-Blocker kann seit letztem Jahr auch bei Kindern über zwei Jahren eingesetzt werden. Mit der im August 2012 erfolgten Zulassung von Etanercept bei Kindern über zwei Jahren mit erweiterter (extended) Oligoarthritis und bei Kindern über zwölf Jahren mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis wurden weitere Lücken in der Behandlung der juvenilen Arthritiden geschlossen.

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine Erkrankung mit vielen Gesichtern. Die Klassifikation der International League of Associations for Rheumatology (ILAR) umfasst insgesamt sieben JIA-Subtypen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen. Die Oligoarthritis mit Befall von höchstens vier großen Gelenken ist mit

einem Anteil von 55% die häufigste Form. Sie ist durch einen frühen Krankheitsbeginn (meist im Alter zwischen 2 und 6 Jahren) gekennzeichnet und betrifft vorwiegend Mädchen. Kommen im Verlauf weitere Gelenke hinzu, spricht man von einer erweiterter oder „extended“ Oligoarthritis. Anders als die Kinder, die von vornherein eine

Polyarthritis aufwiesen, waren diese Kinder bisher von der Therapie mit Etanercept ausgenommen.

Dies galt auch für die Enthesitis-assoziierte Arthritis, die etwa 15% der JIA-Fälle ausmacht. Neben der Gelenkentzündung findet man hier eine Enthesitis, die meist im Bereich von Achillessehnenansatz, Plantaraponeurose oder Beckenkamm lokalisiert ist.

Auch für die juvenile Psoriasis-Arthritis, die etwa 8% aller JIA-Fälle ausmacht, war Etanercept bisher nicht zugelassen. Hier wird die Diagnose oft dadurch erschwert, dass nur in 10% der Fälle die Arthritis zeitgleich mit den typischen Hauterscheinungen auftritt.

### Frühe Diagnose entscheidend

Bei allen Formen der JIA ist eine möglichst frühzeitige Diagnose und effektive Therapie entscheidend. Nur so lassen sich irreversible Knorpel- und Knochenschäden und damit verbundene Kontraktionen und Wachstumseinschränkungen verhindern. Oberstes Therapieziel ist eine altersgerechte körperliche und psychosoziale Entwicklung.

Wie in der Erwachsenen-Rheumatologie kommen Biologika dann zum Einsatz, wenn die Standardtherapie mit Krankheits-modifizierenden Substanzen (DMARDs) – vor allem Methotrexat – nicht greift.

### Wirksamkeit von Etanercept gut belegt

Die Zulassungserweiterung von Etanercept beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen CLIPPER-Studie (Clinical study in pediatric patients of etanercept for treatment of ERA, psA, and extended oligoarthritis) [1], an der 60 über zweijährige Kinder mit erweiterter Oligoarthritis, 38 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Enthesitis-assoziiertes Arthritis und 29 mit Psoriasis-Arthritis teilnahmen, die vorher nur unzureichend auf die Standardtherapie angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Alle Patienten erhielten über mindestens 12 Wochen Etaner-

cept (0,8 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich – maximal 50 mg). Zum Vergleich wurden aus ethischen Gründen zwei historische Placebo-Kontrollgruppen [2, 3] und eine Verum-Gruppe mit Etanercept [4] herangezogen. Primärer Endpunkt war der PedACR (Besserung um mindestens 30% in drei der sechs Kriterien Anzahl eingeschränkter Gelenke, Anzahl aktiver Gelenke, visuelle Analogskala Arzt und Patient, Childhood Assessment Questionnaire). Dies konnte in der zwölften Woche bei 88,6% (95%-Konfidenzintervall 81,6–93,6) aller Patienten unabhängig vom Subtyp erreicht werden – in der historischen Placebo-Kontrolle waren es nur 42,8 bzw. 28,9%. Auch die sekundären Endpunkte PedACR50, PedACR70, PedACR90 und PedACR100 wurden deutlich häufiger erreicht. Bei vielen Kindern konnte bereits innerhalb der drei Monate eine vollständige Remission beobachtet werden.

Die kinderfreundliche einmal wöchentliche Etanercept-Dosierung wurde gut vertragen. Es kam zu keinen unerwarteten Sicherheitsproblemen. Insbesondere schwere Infektionen traten sehr selten auf und führten nur in zwei Fällen zum Therapieabbruch. Malignome, Autoimmunerkrankungen oder demyelinisierende Erkrankungen wurden nicht beobachtet.

### Quellen

Dr. Betina Rogalski, Bensheim; Prof. Dr. Gerd Horneff, St. Augustin; Dr. Ivan Foeldvari, Hamburg; Pressegespräch „Etanercept – Zulassungserweiterungen für Subtypen der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA)“, Berlin, 5. September 2012, veranstaltet von Pfizer Inflammation Care.

1. Horneff G, et al. Ann Rheum Dis 2012;71 (Suppl 3):705.
2. Ruperto N, et al. Arthritis Rheum 2003;48 (Suppl 9):S90.
3. Burgos-Vargas R, et al. Ann Rheum Dis 2008; 67(Suppl 2):69.
4. Lovell DJ, et al. N Engl J Med 2000;342:763–9.

Maria Weiß, Berlin

## Metastasiertes Kolorektalkarzinom

### Längeres Gesamtüberleben mit Cetuximab plus FOLFIRI

Die Kombination des EGFR-Antikörpers Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) mit FOLFIRI (Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan) verlängert bei K-ras-Wildtyp-Patienten mit leberüberschreitendem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) das mediane Gesamtüberleben um 5,1 Monate. Dies zeigt eine retrospektive Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie CRYSTAL, die auf einem Satellitensymposium von Merck Serono beim Deutschen Krebskongress 2012 in Berlin vorgestellt wurde.

Das mediane Überleben beim mCRC konnte in den letzten 20 Jahren von gut einem Jahr auf nun über zwei Jahre verlängert werden. Verbesserte Chemotherapie-Protokolle, Kombinationen mit Antikörpern und die Resektion von Lebermetastasen haben hierzu beigetragen.

Patienten mit nichtresektablen mCRC können in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Gruppe 1: Patienten mit initial nichtresektablen Lebermetastasen
- Gruppe 2: Patienten mit nichtresektablen Metastasen, hoher Tumorlast oder tumorbedingten Symptomen
- Gruppe 3: Patienten mit definitiv nichtresektablen Metastasen, asym-

ptomatischem und weniger aggressivem Verlauf der Erkrankung.

Nur Patienten der Gruppe 1 können potenziell kurativ behandelt werden, aber nur dann, wenn ihre Lebermetastasen durch eine präoperative Therapie resektabel werden und eine R0-Resektion möglich ist. Für Patienten der beiden anderen Gruppen verbleiben palliative Therapieansätze. In der CRYSTAL- und der OPUS-Studie wurden Patienten mit mCRC mit Kombinationen aus FOLFIRI + Cetuximab bzw. FOLFOX4 (Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin) + Cetuximab jeweils im Vergleich zur jeweiligen Chemotherapie allein behandelt. Zielkriterien waren Ansprechraten des CRC und R0-Resek-

tionsraten. Neben einem verbesserten Ansprechen konnten durch Zugabe von Cetuximab zur jeweiligen Chemotherapie die R0-Resektionsraten im FOLFOX-Regime von 4,3% auf 16% und im FOLFIRI-Regime von 5,6% auf 13,2% gesteigert werden [1].

In der CRYSTAL-Studie waren 1198 therapienaive mCRC-Patienten entweder mit FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab oder FOLFIRI allein behandelt worden. Bei den Patienten mit K-ras-Wildtyp (n=666) ergaben sich dabei im Versuchsarm insgesamt signifikante Verbesserungen im medianen Gesamtüberleben (23,5 vs. 20,0 Monate; p=0,0093), im medianen progressionsfreien Überleben (9,9 vs. 8,4 Monate; p=0,0012) und im Gesamtansprechen (57,3 vs. 39,7%; p<0,001).

### Patienten mit leberüberschreitender Metastasierung

Bei 70 bis 80% der Patienten mit einem mCRC ist die Metastasierung über die Leber hinaus bereits fortgeschritten (non liver-limited disease, non-LLD). Da eine kurativ intendierte Therapie dann nicht mehr möglich ist, steht bei dieser Patientengruppe neben der Symptomlinderung die Verlängerung des Überlebens im Vordergrund. So zeigte eine retrospektive Subgruppenanaly-

se der CRYSTAL-Studie [2], dass K-ras-Wildtyp-Patienten mit non-LLD unter der Cetuximab-Kombination (n=248) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (n=278) einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 5,1 Monaten erzielten (22,5 vs. 17,4 Monate, HR: 0,79; p=0,013). Mit einer Ansprechrate von 71 vs. 44% (p<0,001) und einem progressionsfreien Überleben von 11,8 vs. 9,2 Monaten (p=0,035) ergaben sich auch bei K-ras-Wildtyp-Patienten mit auf die Leber beschränkter Metastasierung (Liver-limited disease, LLD) signifikante Vorteile für die Cetuximab-Kombination.

### Cetuximab in Kombination mit FOLFOX bei K-ras-Wildtyp-Patienten etabliert

Die Kombination von Cetuximab mit FOLFOX ist mittlerweile in der Erstlinientherapie bei K-ras-Wildtyp(WT)-Patienten mit mCRC etabliert. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse der OPUS-Studie (n=337), in der mit dieser Kombination bei den 179 K-ras-WT-Patienten gegenüber der alleinigen

Chemotherapie signifikante Vorteile im medianen Gesamtüberleben (22,8 vs. 18,5 Monate; p=0,39), im medianen progressionsfreien Überleben (8,3 vs. 7,2 Monate; p=0,0064) und in der Gesamtansprechrate (57,3 vs. 34%, p=0,0027) erzielt wurden [3]. Diese Ergebnisse zeigten sich auch dann, wenn man die Daten der 845 K-ras-WT-Patienten aus CRYSTAL und OPUS zusammen analysierte. So betrug das mediane Gesamtüberleben bei den 398 mit den Cetuximab-Kombinationen behandelten Patienten 23,5 Monate im Vergleich zu 19,5 Monaten bei den 447 Patienten der Vergleichsarme (p=0,006). Auch das mediane progressionsfreie Überleben (9,6 vs. 7,6 Monate) und die Gesamtansprechrate (57,3 vs. 38,5%) waren mit Cetuximab signifikant besser (beide p<0,001) [4]. Betrachtete man in der gepoolten Analyse ausschließlich die Subgruppe der Patienten mit non-LLD, betrug das mediane Gesamtüberleben 22,0 Monate im Versuchsarm versus 17,3 Monate im Chemotherapiearm. Im medianen progressionsfreien Überleben (9,4

vs. 7,4 Monate; p<0,001) und in der Gesamtansprechrate (52,8 vs. 37,2%; p<0,001) ergaben sich ebenfalls signifikante Vorteile für die Cetuximab-Therapie [5].

Die Kombination von Cetuximab mit FOLFIRI oder FOLFOX ist heute ein Standard in der Erstlinienbehandlung von mCRC-Patienten mit K-ras-Wildtyp. Offensichtlich profitieren insbesondere Patienten mit leberüberschreitender Metastasierung.

### Quellen

- T. Seufferlein, W. Bechstein, H. Lenz, V. Heinemann, C. Bokemeyer, Assoziiertes Symposium Personalisierte Erstlinientherapie des mCRC mit Erbitux®, veranstaltet von Merck Serono GmbH, beim 30. Deutschen Krebskongress, Berlin, 23. Februar 2012.
1. Van Cutsem E, et al. ASCO-GI 2011: Abstract 472.
  2. Köhne C, et al. J Clin Oncol 2011;29(Suppl): Abstract 3576.
  3. Bokemeyer C, et al. Ann Oncol 2011;22:1535-46.
  4. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 7): Abstract 3506.
  5. Köhne C, et al. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 4): Abstract 96.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

## Ruxolitinib

### Erstes Medikament für Patienten mit Myelofibrose

Am 13. September 2012 hat die europäische Kommission den JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) als erste medikamentöse Myelofibrose-Therapie zugelassen. Basis dafür waren die positiven Ergebnisse zweier Phase-III-Studien, die auf einer von Novartis Oncology veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt wurden.

Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, potenziell tödliche Knochenmarkserkrankung, bei der hämatopoetische Knochenmark-Stammzellen durch Bindegewebe ersetzt werden (Fibrosierung). In Deutschland treten jährlich etwa 600 Neuerkrankungen auf, hauptsächlich bei Erwachsenen zwischen 50 und 80 Jahren. Risikofaktoren sind bislang nicht bekannt. Charakteristische Anzeichen der Erkrankung sind Anämie, Thrombo- und Leukozytopenie sowie eine charakteristische Vergrößerung von Leber und/oder Milz, die in den meisten Fällen zur Diagnose führt. Die Organvergrößerungen sind

dadurch bedingt, dass Leber und Milz die blutbildende Funktion des Knochenmarks teilweise übernehmen. MF-Patienten leiden unter Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust und sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung liegt zwischen zwei und elf Jahren. Zu den häufigsten Todesursachen zählen Infektionen, Transformation in eine akute myeloische Leukämie sowie Kachexie. Eine Myelofibrose kann entweder als eigenständige Erkrankung auftreten (primäre bzw. chronische idiopathische MF), oder sich als sekundäre Myelofib-

rose beispielsweise aus einer Polycythaemia vera (Post-Polycythaemia-vera-MF, PPV-MF) oder einer essenziellen Thrombozythämie (post-essenzielle Thrombozythämie-MF, PET-MF) entwickeln.

### Kaum Behandlungsmöglichkeiten

Bislang stand für MF-Patienten keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Einziger kurativer Behandlungsansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die jedoch mit einer Letalitätsrate von bis zu 20% und einem Fünf-Jahres-Überleben von nur etwa 67% assoziiert ist.

### Januskinasen als neues Target

Ein potenzielles Target für eine zielgerichtete medikamentöse Therapie sind die *Januskinasen* (JAK), da bei MF-Patienten der JAK-STAT-Signalweg (STAT = Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) dysreguliert ist. Dies führt zu einer vermehrten Zellproliferation und -differenzierung sowie zu einer erhöhten Zytokinproduktion (Abb. 1).

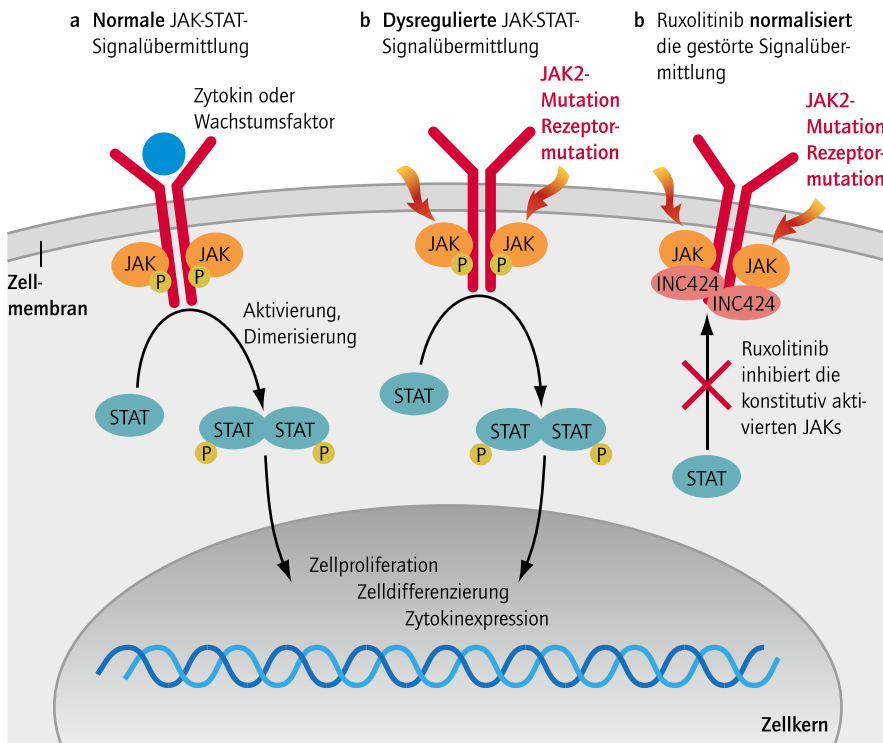


Abb. 1. Wirkung von Ruxolitinib (INC424) im JAK-STAT-Signalweg. Der JAK-STAT-Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Hämatopoese und unterstützt durch die Bildung von Zytokinen die Immunfunktionen. Ausgelöst wird dieser Signalweg durch Bindung von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren an der Oberfläche von Knochenmark-Stammzellen. Daraufhin werden intrazellulär Januskinasen und als Folge davon Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) aktiviert. Im Zellkern erfolgt schließlich die Aktivierung verschiedener Zielgene.

Ein dysregulierter Signalweg führt zu einer vermehrten Zellproliferation und -differenzierung sowie zu einer erhöhten Zytokinproduktion. Bei etwa 50% der Myelofibrose-Patienten ist diese Dysregulation durch eine V617F-Mutation im Exon 14 des JAK2-Gens bedingt, die zu einer erhöhten Aktivität des Enzyms führt. Möglicherweise führen außer den Mutationen noch weitere, bisher unbekannte Mechanismen zur Dysregulation des JAK-STAT-Signalwegs [mod. nach Levine RL et al. Nat Rev Cancer 2007;7:673-83].

Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK2. Die Hemmung kommt durch eine Bindung an die katalytische Tyrosinkinase-Domäne der Enzyme zustande.

### COMFORT-I und COMFORT-II

Die Wirksamkeit von Ruxolitinib wurde in den beiden Studien COMFORT-I und COMFORT-II bei Patienten mit primärer sowie sekundärer Myelofibrose untersucht.

In der internationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie COMFORT-I wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich mit Placebo bei 309 Patienten mit primärer und sekundärer MF untersucht. Die Patienten erhielten 1:1 randomisiert über 24 Wochen zweimal täglich oral Ruxolitinib (15 mg oder 20 mg) oder Placebo. In COMFORT-II wurde bei 219 Patienten mit primärer und sekundärer MF über 48 Wo-

chen Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (best available therapy, BAT: antineoplastische Mittel, Hydroxyharnstoff, Glucocorticoide) überprüft. 146 Patienten erhielten zweimal täglich oral Ruxolitinib 15 mg oder 20 mg. 73 Patienten bekamen BAT nach Einschätzung des Prüfarztes. In beiden Studien bestand die Möglichkeit, bei Krankheitsprogression aus dem Kontroll- in den Verum-

Arm zu wechseln. Primärer Endpunkt war jeweils das Ansprechen, definiert als Anteil der Patienten, die zwischen Studienbeginn und Woche 24 (COMFORT-I) bzw. Woche 48 (COMFORT-II) eine Reduktion des Milzvolumens – gemessen durch Magnetresonanztomographie oder Computertomographie – um mindestens 35% erreicht hatten. Dieser Wert entspricht einer Reduktion der tastbaren Milzlänge um 50%. Unter Ruxolitinib wurde ein solches Ansprechen signifikant häufiger als mit Placebo ( $p < 0,0001$ ) oder BAT ( $p < 0,0001$ ) beobachtet. In der COMFORT-I-Studie sprachen in der 24. Woche 41,9% der Patienten unter dem JAK1/2-Inhibitor versus 0,7% unter Placebo an ( $p < 0,0001$ ). In COMFORT-II erreichten 28,5% der Patienten unter Ruxolitinib und kein Patient unter BAT ( $p < 0,0001$ ) den primären Endpunkt. In beiden Studien reduzierte Ruxolitinib die Splenomegalie unabhängig vom JAK2-V617F-Mutationsstatus. Der Rückgang der MF-Symptome führte bei den Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

### Gute Verträglichkeit

Die Therapie mit dem JAK1/2-Inhibitor war gut verträglich. Die aufgrund des Wirkungsmechanismus von Ruxolitinib zu erwartenden hämatologischen Nebenwirkungen wie Anämie und Thrombozytopenie waren durch Dosisanpassungen gut handhabbar und führten in beiden Studien selten zu Therapieabbrüchen. Die Mehrzahl der nichthämatologischen Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 und 2. Dabei traten in der COMFORT-II-Studie unter Ruxolitinib Diarrhö, periphere Ödeme und Schwäche (Grad 1–4) am häufigsten auf.

Ruxolitinib wird zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. In Abhängigkeit von der

#### Zur Kostenfrage

Die Tagestherapiekosten einer Behandlung mit 15 oder 20 mg/Tag Ruxolitinib liegen bei knapp 170 Euro (Apothekenverkaufspreis Stand 11/2012). Das entspricht jährlichen Arzneimittelkosten von gut 60 000 Euro. Angesichts des Verlaufs der Erkrankung kann eine mehrjährige Behandlung durchaus vorkommen. Dem sind die Kosten einer Stammzelltransplantation und erforderlicher Folgetherapien gegenüberzustellen.

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Jakavi® fortgeführt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt, und beendet werden, falls es nach sechs Monaten nicht zu einer Reduktion der Milzgröße oder Besserung der Symptome gekommen ist.

Red.

Thrombozytenzahl und vom Grad der Anämie werden optimale Wirkungen bei Dosierungen von 15 bis 20 mg zweimal täglich erreicht. Das Präparat ist in den Stärken 5, 15 und 20 mg verfügbar.

### Fazit

Ruxolitinib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofib-

rose oder post-essenzieller Thrombozythämie-Myelofibrose.

Der JAK1/2-Inhibitor reduziert die Splenomegalie signifikant und wirkt dabei unabhängig vom JAK2-V617F-Mutationsstatus. Er reduziert Myelofibrose-bedingte Symptome und führt zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität.

### Quellen

Prof. Dr. Martin Griesshammer, Minden; Prof. Dr. Steffen Koschmieder, Aachen; Prof. Dr. Kons-

tanze Döhner, Ulm; Pressekonferenz „EU-Zulassung von Jakavi® (Ruxolitinib) – Ein Lichtblick in der Myelofibrose-Therapie“, Berlin, 13. September 2012, veranstaltet von Novartis Oncology.

Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.

Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787–98.

Jakavi® (Ruxolitinib) Fachinformation, Stand: August 2012.

Dr. Claudia Bruhn,  
Randowtal/OT Schmölln

## Hepatitis B

### Antivirale Behandlung kann Zirrhose zurückbilden

Die Hepatitis-B-Virus-Infektion ist eine weltweit sehr häufige Erkrankung. Bei Chronifizierung begünstigt die Virämie eine Fibrosierung bis hin zur Zirrhose und letztlich auch die Entstehung einer hepatozellulären Karzinoms (HCC). Mit den neuen Nukleos(t)id-Analoga kann die Virusmenge jedoch wirksam gesenkt werden. Aktuelle Ergebnisse, die bei einem Pressegespräch von Gilead Sciences im September 2012 in Hamburg vorgestellt wurden, zeigten sogar eine Umkehr zirrhotischer Prozesse unter Tenofovir.

Etwa 350 Mio. Menschen weltweit sind chronisch mit Hepatitis B infiziert, in Deutschland sind etwa 400 000 Menschen (0,5% der Bevölkerung) betroffen. Bis zu 40% der chronisch infizierten Patienten entwickeln unbehandelt eine Leberzirrhose, eine Dekompensation der Leberfunktion oder ein HCC. Hepatitis-B-Viren lassen sich nicht komplett eradizieren, daher müssen die meisten Patienten mit einer Dauertherapie behandelt werden.

Für Entecavir (Baraclude®) und Tenofovir (Viread®) liegen mittlerweile Daten über eine fünf Jahre anhaltende virale Suppression vor. Bei Entecavir wurde bislang nur eine minimale Rate an Resistenzen – bei Vorbehandlung mit Lamivudin – beobachtet, mit Tenofovir traten noch keine Resistenzen auf. Virale Durchbrüche gab es nur bei nachgewiesener unregelmäßiger Tabletteneinnahme.

Die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen eine frühzeitige Therapie der Hepatitis B schon bei Vorliegen von wiederholt erhöhten Entzündungsparametern, Hinweisen

für Fibrosierung und bei direktem Virusnachweis. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist schon bei der geringsten Virämie eine Behandlung angezeigt. Behandlungsbedürftig ist immer eine Infektion mit chronischem Verlauf, wenn also die durch HBV verursachte Leberentzündung sowie die entsprechenden viralen Marker länger als sechs Monate persistieren. Die Toleranzgrenze der Viruslast liegt hier bei 2000 I.E./ml. Unterhalb von 2000 I.E./ml sollten die HBV-DNS sowie die Transaminasen alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden.

### Beobachtungsstudie bestätigt Effektivität

Zur Therapie werden die Nukleos(t)id-Analoga (NUCs) vorwiegend als Monotherapie eingesetzt. Pegyliertes Interferon alfa ist Patienten mit deutlich erhöhten Transaminase-Werten und geringer Virusmenge vorbehalten. Tenofovir stellte nun unter Praxisbedingungen in einer nichtinterventiellen Studie seine antivirale Potenz unter Beweis. In 35 Spezialpraxen und

-kliniken wurden Wirkung und Sicherheit an 400 HBV-Patienten beobachtet, die erstmalig mit Tenofovir behandelt wurden. In der ersten Auswertung nach einem Jahr konnte die HBV-Replikation je nach HBe-Status und Vorbehandlung bei 75 bis 96% der Patienten auf unter 169 I.E./ml gesenkt werden, was einer viralen Response entspricht. Eine HBeAg-Serokonversion wurde bei 17% erreicht. Die Verträglichkeit war besser als in den zulassungsrelevanten Studien.

Weil das Hepatitis-B-Virus nicht endgültig eradiziert werden kann, müssen Patienten mit einer bekannten HBV-Infektion bei Immunsuppression, wie nach Organtransplantationen oder bei Therapie mit TNF-alpha-Blockern oder CD20-Antikörpern, besonders sorgfältig beobachtet werden. In jedem Fall ist eine Impfung sinnvoll, weil dies eine einfache und sichere Methode ist, einer Infektion vorzubeugen (vgl. Arzneimitteltherapie 2012;30:254–64).

### Regression einer Zirrhose möglich

Die effektive Suppression des Virus steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung eines HCC. Nach den Daten der REVEAL-Studie korreliert die Viruslast mit der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms. So liegt die kumulative HCC-Inzidenz nach 13 Jahren im Falle von mehr als 10<sup>6</sup> HBV-DNS-Kopien/ml bei fast 15%, gegenüber 1,3% bei einer erfolgreichen Suppression des Virus [2].

In einer Fünf-Jahres-Analyse histologischer Befunde konnte das Dogma korrigiert werden, dass eine Zirrhose ein unumkehrbares Ereignis darstellt [3]. Von 96 Patienten waren im Rahmen

der zulassungsrelevanten Studien für Tenofovir Leberbiopsien genommen worden, die eine Analyse des Langzeitverlaufs der Fibrosierung des Gewebes ermöglichten. Von den 96 Patienten, die zu Studienbeginn eine Zirrhose hatten, erreichten 71 unter der Tenofovir-Therapie eine Verbesserung des Ishak-Scores. Bei 24 Patienten fand sich keine Veränderung, lediglich einer hatte sich verschlechtert. Damit war bei 99% der Patienten unter Teno-

fovir-Therapie eine Rückbildung oder ein Stopp der Progression der Zirrhose möglich. Ferner zeigte die Fünf-Jahres-Auswertung, dass sich unter der Tenofovir-Therapie zuletzt bei 96 bis 100% aller behandelten Patienten keine HBV-DNS mehr nachweisen ließ.

#### Quellen

Prof. Dr. med. Jörg Petersen, Hamburg; Prof. Dr. med. Elke Roeb, Gießen; Pressegespräch „Facetten einer erfolgreichen Hepatitis B Thera-

pie – ein Kongressupdate“, veranstaltet von Gilead Sciences im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Hamburg, 20. September 2012.

1. Han G, et al. *Hepatology* 2010;52:427A–8A.
2. Chen CJ, et al. *JAMA* 2006;295:65–73.
3. Marcellin P, et al. *AASLD* 2011; Poster #1375.

Reimund Freye,  
Baden-Baden

## Lungenembolie

### Rivaroxaban vergleichbar wirksam wie Warfarin

Der Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto®) senkt das Risiko erneuter venöser Thromboembolien nach Lungenembolie vergleichbar gut wie die Standardtherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Aktuelle Studiendaten hierzu wurden bei einem Pressegespräch von Bayer Healthcare beim ESC-Kongress in München Ende August 2012 vorgestellt [1].

Die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) – also tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) – beläuft sich in Deutschland auf jährlich 80 000. Etwa 30% der Patienten mit Lungenembolie haben ein intermediäres Risiko mit einer Kurzzeitletalität von 1 bis 15%. Sie werden in der Regel in der Klinik mit oralen Antikoagulantien behandelt. In der Vergangenheit standen dafür ausschließlich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin (Coumadin®) oder Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) zur Verfügung. Seit kurzem sind neue orale Substanzen verfügbar, die ein einfacheres Therapiemanagement ermöglichen. Dazu gehört auch der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®), bei Erwachsenen in Europa bislang zugelassen zur

- Behandlung von TVT und zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE nach akuten TVT
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren
- Prophylaxe von VTE nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban in der Behandlung

von Lungenembolien und Prophylaxe von VTE wurde in der Einstein-PE-Studie untersucht [2]. In diese randomisierte, offene, ereignisgesteuerte Nichtunterlegenheitsstudie waren 4833 Patienten mit bestätigter symptomatischer Lungenembolie – mit oder ohne zusätzliche TVT – eingeschlossen. Sie erhielten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert Rivaroxaban (zweimal täglich 15 mg in den ersten drei Wochen, danach einmal täglich 20 mg) oder eine Standardtherapie mit einem VKA (Ziel-INR 2,0–3,0) und anfänglich mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (Clexane®). Die Behandlungsdauer war abhängig vom konkreten Fall und auf drei, sechs oder zwölf Monate vordefiniert. Die Patienten waren im Durchschnitt 58 Jahre alt; jeder fünfte hatte vor der LE bereits eine venöse Thromboembolie erlitten.

**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** war die Rate symptomatischer rezidivierender VTE. Rivaroxaban erfüllte die präspezifizierten Kriterien für die Nichtunterlegenheit: Im Beobachtungszeitraum traten unter Rivaroxaban 50 Ereignisse auf, es waren also 2,1% der Patienten betroffen. In der Kontrollgruppe waren es 44 Ereignisse (1,8%;  $p=0,0026$  für Nichtunterlegenheit).

**Primärer Sicherheitsendpunkt** war die kumulative Ereignisrate schwerer und nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen. Hier waren unter Rivaroxaban 249 Ereignisse zu verzeichnen (10,3%), unter VKA/Enoxaparin dagegen 274 Ereignisse (11,4%). Dieser Unterschied zugunsten von Rivaroxaban war nicht signifikant ( $p=0,23$ ). Schwere Blutungen waren allerdings mit 26 vs. 52 Ereignissen bzw. 1,1 vs. 2,2% unter Rivaroxaban nur halb so häufig auf wie unter VKA ( $p=0,003$ ).

#### Fazit

**Nach einer Lungenembolie können erneute Thromboembolien durch eine Behandlung mit Rivaroxaban ebenso wirksam und mindestens ebenso sicher verhindert werden wie mit der Standardtherapie aus niedermolekularem Heparin und nachfolgendem oralem Vitamin-K-Antagonisten. Aufgrund dieser Ergebnisse erhielt Rivaroxaban im Oktober 2012 die europäische Zulassungsempfehlung auch zur Behandlung von Lungenembolien und Prophylaxe einer erneuten Lungenembolie oder tiefen Venenthrombose.**

#### Quellen

1. Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann, München; Prof. Dr. med. Christoph Bode, Freiburg; Meet-the-Expert „Ein Update zur venösen und arteriellen Antikoagulation“, veranstaltet von Bayer HealthCare im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC), München, 24. August 2012.
2. The Einstein-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.

Simone Reisdorf,  
Erfurt

**Schmerzmedizin**

**1000 Fragen**

Von Michael Bernatek, Matthias Karst, Rainer Sabatowski und Dieter Siebrecht (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012. 250 Seiten, 30 Abbildungen. Kartoniert. 49,99 Euro.

Die Schmerztherapie hat sich insbesondere im letzten Jahrzehnt als ein eigenständiges Fach etabliert. Als Folge dieser Entwicklung wird Schmerzmedizin künftig nun als weiteres Querschnittsfach neben der Palliativmedizin Einzug ins Medizinstudium nehmen. Zahlreiche Standardlehrbücher zum gesamten Gebiet der „Speziellen Schmerztherapie“ oder einzelnen Teilaspekten (z. B. Tumorschmerz, neuropathischer Schmerz) sind seit Jahren im Markt etabliert. Vorliegendes Werk vermittelt erstmals das Thema „Schmerzmedizin“ in seiner ganzen Komplexität in dem

im Thieme Verlag bereits für andere Fachgebiete gut angenommenen Format „1000 Fragen“. Ein ehrgeiziges Unterfangen, dessen Resultat aber als rundherum gelungen bezeichnet werden kann. Ein renommiertes Autorenteam aus der Schmerzszene beleuchtet vordergründig „einfache“ Aspekte wie beispielsweise die perioperative Schmerztherapie gleichermaßen kompetent wie „kompliziertere“, zum Beispiel den Weg zu einer somatoformen Schmerzstörung und die diesbezüglich einzig Erfolg versprechenden multimodalen und interdisziplinären Therapieansätze. Kein für die praktisch-klinische Tätigkeit wesentlicher Aspekt bleibt unberührt, Beispiele: „Macht es Sinn, Paracetamol mit anderen Nichtopioidanalgetika zu kombinieren?“, „Wann und wenn ja wie lange ist die Gabe von Opioiden indiziert, wann sollte man über invasive Therapieverfahren nachdenken? Welche potenziellen

Medikamenteninteraktionen müssen bedacht werden?“, „Woran erkenne ich durch Borreliose bedingte Schmerzen?“ und vieles mehr. Wichtig, und in dieser klinischen Prägnanz noch nicht zu lesen, ist auch das eigenständige Kapitel „Schmerzmedizinische Notfälle“.

Da das Buch alle Inhalte des Kerncurriculums Schmerztherapie für die Lehre eines Querschnittsfachs nach der neuen Approbationsordnung abdeckt, kann es sowohl Studierenden als auch in ihrer Weiterbildung fortgeschrittenen Kollegen, die sich für die Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ vorbereiten, nachdrücklich empfohlen werden. Die Gliederung in Fragen simuliert sowohl eine potenzielle Prüfungssituation als auch den klinischen Alltag, macht Lust zu lesen und zu lernen und erleichtert den Einstieg.

Dr. med. Uwe Junker,  
Remscheid

**Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

**Herausgeber**

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

**Redaktion**

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Tanja Liebing,  
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 Erftstadt  
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

**Abonnenten-Service**

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

**Bezugsbedingungen**

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

**Urheber- und Verlagsrecht**

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

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

**Gebrauchsnamen**

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

**Hinweis**

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



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Crizotinib** (Xalkori, Pfizer) bedingt zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC; siehe Notizen Heft Nr. 9/2012).

■ **Dacitabin** (Dacogen, Janssen) für die Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter De-novo- oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die keine Kandidaten für eine Standardinduktions-Chemotherapie sind. Als Teil der Zulassung muss ein Pharmakovigilanz-Programm implementiert werden (siehe Notizen Heft Nr. 9/2012).

■ **Glycopyrroniumbromid** (Enurev Breezhaler, Seebri Breezhaler, Tovonor Breezhaler, Novartis) in einer Formulierung als Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD; siehe Notizen Heft Nr. 9/2012).

Zulassungsempfehlung für **Florbetapir <sup>18</sup>F** (Amyvid, Eli Lilly): Radiopharmakon für die Positronenemissionstomographie (PET) des Gehirns bei Erwachsenen mit kognitiven Einschränkungen. Das Diagnostikum ermöglicht die Darstellung von Beta-Amyloid-Ablagerungen und erleichtert damit die Abgrenzung zwischen einer Alzheimer-Krankheit und anderen Erkrankungen als Ursache der kognitiven Defizite.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Zulassungsempfehlung für **Insulin Degludec** (Tresiba, Novo Nordisk): Basal-Insulinanalogon, das erstmals in einer höheren Konzentration als der EU-weite Standard (100 I.E./ml) zur Verfügung stehen soll, nämlich in zwei verschiedenen Pen-Formulierungen mit 100 I.E./ml und 200 I.E./ml. Die Zulassung der 200 I.E./ml-Zubereitung erlaubt Dosierungen bis zu 160 I.E. in

einer Injektion, was dem steigenden Bedarf an höheren Insulindosen gerecht werden soll.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Zulassungsempfehlung für **Mirabegron** (Betmiga, Astellas): Der selektive Beta-3-Rezeptoragonist soll als langsam freisetzungsfähige Tablette zugelassen werden für die symptomatische Behandlung von Miktionsbeschwerden, wie sie bei älteren Patienten mit überaktiver Blase auftreten.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Zulassungsempfehlung für **Pegloticase** (Krystexxa, Savient): Pegylierte Uricase, die schwer lösliche Harnsäure zu leicht löslichem Allantoin metabolisiert. Das Arzneimittel soll zur Behandlung von Patienten mit schwerer chronischer Gicht zugelassen werden, die auf bisher verfügbare Therapien zur Senkung der Harnsäurespiegel wie Xanthinoxidasehemmer nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen. Die Anwendung sollte unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung erfolgen. Mit der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden. Wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen muss die Substanz unter Aufsicht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen infundiert werden.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, Abbott): Der TNF-alpha-Hemmer soll nun auch zur Behandlung von Kindern (6 bis 17 Jahre) mit schwerem Morbus Crohn eingesetzt werden können, wenn die Kinder auf andere Therapien nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Raltegravir** (Isentress, MSD): Der Integrasehemmer soll nun auch bei Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung mit neuen Kontraindikationen für **Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer): Der direkte Faktor-Xa-Hemmer soll nun bei Erwachsenen auch zur Therapie von tiefen Venen-

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](http://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](http://www.fda.gov)

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

### BfArM [www.bfarm.de](http://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](http://www.akdae.de)

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

thrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie für die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE eingesetzt werden können. Für die Darreichungsformen mit 15 mg und 20 mg wurden neue Kontraindikationen formuliert: Diese Dosierungen sollen bei Erkrankungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko sowie bei gleichzeitiger Gabe von anderen Antikoagulanzen kontraindiziert sein.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Thyrotropin alfa** (Thyrogen, Genzyme): Die Dosis des Radioiods zur postoperativen Radioiodablation kann nach Stimulation mit Thyrotropin alfa zukünftig in einem Bereich zwischen 30 mCi und 100 mCi liegen.

Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

Keine Zulassungsempfehlung für **Memantin/Donepezil** (Acrescent, Lundbeck; Balaxur, Merz) für die Behandlung von Patienten mit Morbus Alzheimer

wegen nicht überzeugender Daten zur Wirksamkeit.  
Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

*Keine Zulassungsempfehlung für **Phentermin/Topiramate** (Qsiva, Vivus) für die Behandlung von Patienten mit starkem Übergewicht, weil eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels nicht garantiert werden kann.*  
Mitteilung der EMA vom 19. Oktober 2012

## Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **Perampanel** (Fycompa, Eisai) als Zusatztherapie für Epilepsie-Patienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.*  
Pressemitteilung der FDA vom 22. Oktober 2012

*Zulassung für **Omacetaxin-Mepesuccinat** (Synribo, Teva) für die Behandlung von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML), deren Erkrankung nach Behandlung mit mindestens zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren progredient ist.*  
Pressemitteilung der FDA vom 26. Oktober 2012

*Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, Abbott): Der TNF-alpha-Blocker kann nun auch für die Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Colitis ulcerosa eingesetzt werden, wenn Immunsuppressiva nicht ausreichend wirksam waren.*  
Pressemitteilung der FDA vom 28. September 2012

*Zulassungserweiterung für **albumingebundenes Paclitaxel** (Abraxane, Celgene) in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), wenn eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist.*  
Mitteilung der FDA vom 11. Oktober 2012

*Zulassungserweiterung für **Pemetrexed** (Alimta, Lilly) für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtepitheliales nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die bereits erfolgreich mit Platin/Pemetrexed als Erstlinienchemotherapie behandelt wurden.*  
Mitteilung der FDA vom 17. Oktober 2012

*Zulassungserweiterung für **Rituximab** (Rituxan, Genentech [in Deutschland Mabthera, Roche]): Die FDA hat eine Infusion über einen Zeitraum von nur 90 Minuten zur Behandlung von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom ab Zyklus 2 zugelassen, wenn der erste Zyklus gut vertragen wurde und keine anderen Gründe gegen die schnellere Infusion sprechen.*  
Mitteilung der FDA vom 25. Oktober 2012

*Sicherheitshinweis zu **abschwellenden Augen- und Nasentropfen**: Die FDA warnt vor der versehentlichen Einnahme von abschwellend wirkenden Augen- und Nasentropfen mit Tetrahydrozolin, Oxymetazolin oder Naphazolin durch Kinder. Schon die Einnahme von 1 bis 2 ml kann bei Kindern zu schweren Nebenwirkungen führen, die eine Krankenhausaufnahme erforderlich machen können. Als Symptome können Koma, verminderte Herzfrequenz, verminderte Atmung und Schläfrigkeit auftreten. Alle der FDA bekannten Fälle betrafen Kinder im Alter unter fünf Jahren. Todesfälle wurden nicht berichtet.*  
Mitteilung der FDA vom 25. Oktober 2012

## Wichtige Mitteilungen des BfArM

*Informationsbrief zu **Pegaptanib-Natrium** (Macugen, Pfizer): Der Hersteller weist auf das Risiko einer starken Erhöhung des intraokularen Drucks (IOP) durch die Injektion überschüssigen Volumens bei intravitrealer Anwendung des Arzneimittels hin, wenn der in den*

Fertigspritzen enthaltene Volumenüberschuss bei der Injektionsvorbereitung nicht entfernt wird.  
Mitteilung des BfArM vom 1. Oktober 2012

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

*Informationsbrief zu **Agomelatin** (Valdoxan/Thymanax, Servier): Der Hersteller informiert über das Risiko einer Hepatotoxizität von Agomelatin.*  
AkdÄ Drug Safety Mail vom 15. Oktober 2012

*Rote-Hand-Briefe zu **Kombinationsimpfstoffen**: Der Parallelimporteureur ACA Müller ADAG Pharma AG initiierte vorsorglich einen Rückruf bestimmter Chargen seines Fünffach-Kombinationsimpfstoffs **Infanrix IPV+ Hib**; Grund ist ein Rückruf bestimmter Chargen des Sechsfach-Kombinationsimpfstoffs **Infanrix hexa** des Originalherstellers GSK wegen der Möglichkeit einer mikrobiologischen Kontamination.*  
AkdÄ Drug Safety Mail vom 16. Oktober 2012

*Rote-Hand-Brief zu **Grippe-Impfstoffen** (Begrival, Fluad, Novartis): Das Paul Ehrlich-Institut hat die Freigabe von vier Chargen des Impfstoffs Begrival mit den Chargennummern 126201, 126102A, 126101, 126202A und einer Charge des Impfstoffs Fluad mit der Chargennummer 128902 zurückgenommen. Die betroffenen Chargen wurden vom Hersteller zurückgerufen und sollen nicht mehr verimpft werden.*  
AkdÄ Drug Safety Mail vom 25. Oktober 2012.  
Mitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 25. Oktober 2012

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

### Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Wir wünschen Ihnen, liebe Leser, ein glückliches und erfolgreiches neues Jahr.

Die nächste Ausgabe der *Arzneimitteltherapie* erscheint als Nummer 1/2 am 1. Februar 2013.