

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
K. Kochsiek
E. Mutschler
J. Schölmerich
C. Unger

Degarelix in der Therapie des Prostatakarzinoms

Moderne Therapie der Refluxerkrankung



Glucocorticoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis

Antidepressiva in der Schwangerschaft

Vorhofflimmern: Embolieprophylaxe mit Dabigatran

Biologicals bei rheumatoider Arthritis
- Rituximab in frühen Krankheitsstadien
- Neuer TNF- α -Inhibitor Golimumab

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
27. Jahrgang · Heft 11
November 2009

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
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 (verantwortlich)
Dr. Tanja Liebing
Dr. Tanja Saußele
Dr. med. Mirjam Tessmer
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Neue Hoffnung für COPD-Patienten 339

Übersichten

David Pfister, David Thüer und Axel Heidenreich, Aachen
Degarelix in der Therapie des Prostatakarzinoms 341

Elisabeth Lippert und Esther Endlicher, Regensburg
Moderne Therapie der Refluxerkrankung 348

Zertifizierte Fortbildung 353

Sylvia Meske und Hans-Jürgen Hesselschwerdt, Bad Krozingen
Stellenwert der Glucocorticoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis 355



Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 361

Antidepressiva in der Schwangerschaft: Wie hoch ist das teratogene Risiko? – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell – Interaktion auf dem Prüfstand: Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer vertragen sich doch

Kongresse, Symposien, Konferenzen 364

Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern: Dabigatran ist effektiver und sicherer als Warfarin – IMAGE-Studie: Rituximab verlangsamt Progression bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis – Rheumatologie: Zulassung des neuen TNF- α -Inhibitors Golimumab – Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Eculizumab reduziert Hämolyse und Thromboembolien – Lysosomale Speicherkrankheiten: Morbus Niemann-Pick Typ C: selten, aber behandelbar – Durchbruchschmerz bei Krebspatienten: Zulassung von Fentanyl-Nasenspray – Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL): CD20-Antikörper verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben

Impressum 374

Neue Hoffnung für COPD-Patienten

Nach aktuellen Schätzungen leiden derzeit 210 Millionen Menschen an einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) und pro Stunde versterben weltweit 250 Menschen an dieser Erkrankung. In fortgeschrittenen Stadien sterben bis zu 70 % der betroffenen Patienten innerhalb von fünf Jahren. Bei der Diagnostik und Therapie der COPD gibt es einen großen Verbesserungsbedarf, so das Fazit der 18. Jahrestagung der European Respiratory Society, die vom 12. bis 16. September 2009 in Wien stattfand.

Multifaktorielle Erkrankung

Die COPD zeigt immer einen chronisch progredienten, irreversiblen Verlauf. Zu Beginn sind die Symptome oft wenig ausgeprägt und der schleichende Verlust der Lungenfunktion wird deshalb von vielen Patienten erst sehr spät wahrgenommen. Pathogenetisch handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, die von einem Entzündungsprozess geprägt ist. Bei über 90 % der Betroffenen ist die Hauptursache der Erkrankung das Rauchen. Exogene Faktoren wie arbeits- oder umweltbedingte Schadstoffe und bakterielle oder virale Infektionen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Aber auch endogene Faktoren, insbesondere die genetische Veranlagung zu Enzymdefekten, eine gestörte mukoziliäre Clearance oder ein defizientes Immunsystem können eine Rolle spielen.

Defizite bei der Diagnostik und Therapie

Die COPD ist unterdiagnostiziert und untertherapiert. Mit anderen Worten, viele COPD-Patienten sind nicht optimal behandelt, zumal Betroffene häufig ihre Symptome unterschätzen. Eine Verbesserung des therapeutischen Managements setzt jedoch voraus, dass die behandelnden Ärzte ein umfassendes Verständnis über die Auswirkungen der Krankheit auf das Leben des Patienten entwickeln. Doch die Kommunikation zwischen Arzt und Patienten ist oft schwierig. Mit dem COPD Assessment Test™ (CAT) steht jetzt ein kurzer Fragebogen zur Verfügung, der eine wiederholbare validierte Beurteilung des Krankheitsverlaufs von COPD-Patienten in der täglichen Praxis erlaubt. Dabei werden nur acht Fragen gestellt (Husten, Auswurf, thorakale Enge, Atemnot unter Belastung, Aktivitäten zu Hause, Verlassen der Wohnung, Schlafqualität und Energie), die auch eine zuverlässige Beurteilung des Therapieerfolgs ermöglichen.

Bronchodilatoren sind vorrangig

Nach den offiziellen Leitlinien empfiehlt sich im GOLD-Stadium I eine bedarfsadaptierte Therapie mit einem kurz wirksamen Beta-2-Agonisten (GOLD = Global initiative for chronic obstructive lung disease). Ab GOLD-Stadium II ist eine Dauertherapie mit lang wirksamen Bronchodilatoren indiziert, wobei lang wirksame Beta-2-Agonisten mit lang wirksamen Anticholinergika wie Tiotropium konkurrieren. Mit welcher dieser Substanzgruppen die Therapie begonnen werden sollte, ist strittig. Doch bei kardialen Problemen, insbesondere Arrhythmien, empfiehlt sich die primäre Gabe eines Anticholinergikums. Obwohl die Datenlage zu einer Kombinationstherapie mager ist, spricht doch zumindest die klinische Erfahrung dafür, beide Therapieprinzipien miteinander zu kombinieren.

Eine zusätzliche antiinflammatorische Therapie mit Glucocorticoiden wird gemäß den offiziellen Leitlinien für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD und wiederholten Exazerbationen dann empfohlen, wenn trotz bronchodilatatorischer Therapie weiterhin Symptome bestehen. Bei akuten Exazerba-

tionen besteht auch eine Indikation für systemische Glucocorticoide. Für eine Dreifach-Therapie (inhalative Glucocorticoide + lang wirksamer Beta-2-Agonist + lang wirksames Anticholinergikum) gibt es bisher kaum Daten. In diesem Zusammenhang dürfte ein ultralang, das heißt über 24 Stunden wirksamer Beta-2-Agonist wie Indacaterol im Hinblick auf den Einnahmekomfort einen Fortschritt darstellen.

Zurückhaltung bei Antibiotika

Ob infektbedingte Exazerbationen immer antibiotisch behandelt werden sollen, wird kontrovers beurteilt. Nach neueren Untersuchungen muss man davon ausgehen, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine virale Infektion der Auslöser ist. Im Hinblick auf die Resistenzentwicklung scheint es deshalb sinnvoll, nur dann ein Antibiotikum einzusetzen, wenn eine bakterielle Infektion angenommen werden muss. Doch eine solche Differenzialtherapie dürfte im klinischen Alltag sehr schwierig sein, da eine umfassende virologische Diagnostik kaum möglich ist und die klinischen (purulentes Sputum) und laborchemischen (CRP, Procalcitonin) Parameter keine sichere Unterscheidung erlauben. Somit ist und bleibt die richtige Indikationsstellung für ein Antibiotikum bei einer Exazerbation ein schwieriges Unterfangen. Nach Meinung der Experten empfiehlt sich ein Antibiotikum nur dann, wenn sich die Farbe des Auswurfs eindeutig verändert und die Sputummenge zugenommen hat. Dabei sollten auch nicht immer die modernsten, hoch potenten Antibiotika zum Einsatz kommen, um der drohenden Resistenzentwicklung keinen Vorschub zu leisten.

Berücksichtigt werden sollte auch, dass eine Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden bei COPD-Patienten das Pneumonie-Risiko erhöht, allerdings ohne dass das Mortalitätsrisiko steigt.

Eine neue Therapieoption

Ein neues antiinflammatorisches Therapiekonzept bei COPD sind die Phosphodiesterase-4-Hemmer. Der erste Vertreter dieser neuen Substanzgruppe ist Roflumilast, welches in absehbarer Zeit auch in Deutschland zur Verfügung stehen dürfte. In vier Phase-III-Studien konnte Roflumilast, das einmal täglich oral eingenommen wird, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD sowohl die Lungenfunktion als auch die Exazerbationsrate signifikant reduzieren. Diese Wirkung war unabhängig davon, ob Patienten eine bronchodilatatorische Therapie mit Beta-2-Agonisten oder Tiotropium erhielten. Zukünftige Studien werden zeigen, ob mit diesem Therapieprinzip auch die Prognose quoad vitam verbessert werden kann.

Bei aller Hoffnung auf neue wirksamere Medikamente sollte man nicht vergessen: Die effektivste Strategie gegen die COPD ist und bleibt der Nicotinverzicht. Glaubt man Oscar Wilde, so dürfte dies auch leicht umzusetzen sein: „Nichts ist einfacher als mit dem Rauchen aufzuhören, ich habe es schon hundertmal gemacht.“

*Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg*

Literatur

- Calverley P, et al. Towards a revolution in COPD health. *NEJM* 2007;356:775–89.
- Fogarty C, Hebert J, Iqbal A, et al. QAB149 once-daily provides effective 24-h bronchodilatation in COPD patients: a 26-week evaluation vs. placebo and tiotropium [Poster]. European Respiratory Society (ERS) 2009 Annual Congress, Wien, 12. bis 16. September 2009.
- Calverley PMA, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685–94.
- Fabbri LM, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695–703.

Degarelix in der Therapie des Prostatakarzinoms

David Pfister, David Thüer und Axel Heidenreich, Aachen

Die medikamentöse oder chirurgische Androgendeprivation stellt die Standardtherapie des systemischen Prostatakarzinomrezidivs nach lokaler Primärtherapie oder des metastasierten Prostatakarzinoms dar. Die therapeutischen Ansprechraten liegen bei >90 %, das mittlere Überleben bei 3 bis 4 Jahren, in Abhängigkeit vom Abfall des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapie kann das mittlere Überleben bei 8 bis 10 Jahren liegen. Gonadoliberin-(GnRH)-Analoga in Form der intermittierenden Androgendeprivation haben sich als Therapie der Wahl durchgesetzt. Die Erstgabe der GnRH-Analoga ist mit einem Testosteron-Flare-up-Phänomen vergesellschaftet, so dass in aller Regel eine vorübergehende Testosteron-Rezeptorblockade durch Antiandrogene notwendig ist, um Komplikationen zu vermeiden. Jede 3- bis 6-monatige Neuapplikation eines GnRH-Analogons ist mit einem Testosteron-Minisurge vergesellschaftet, dessen onkologische Bedeutung derzeit noch unklar ist. Die vermeintlichen Nachteile der GnRH-Analoga (langsamer Testosteronabfall, Testosteron-Flare-up, Minisurges) haben zur Entwicklung von GnRH-Antagonisten (Abarelix, Degarelix) geführt, die eine der Orchiektomie ähnliche Testosteronkinetik induzieren. Degarelix weist anders als Abarelix keine anaphylaktoiden Reaktionen auf und ist deshalb zu bevorzugen. Die Ergebnisse aktueller klinischer Phase-II- und Phase-III-Studien zeigen eine gegenüber der Orchiektomie identische onkologische Effektivität. Erste Daten vergleichender klinischer Studien weisen darauf hin, dass das progressionsfreie Überleben unter den GnRH-Antagonisten verbessert ist. Langzeitstudien müssen zeigen, ob dies einen Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt. Die systemischen Nebenwirkungen unterscheiden sich weder in Bezug auf Häufigkeit noch Art von den GnRH-Analoga; es werden jedoch signifikant häufiger lokale Beschwerden an der Einstichstelle unter den GnRH-Antagonisten beschrieben.

Arzneimitteltherapie 2009;27:341–7.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste diagnostizierte Tumor des Mannes, gefolgt von Bronchial- und kolorektalem Karzinom [1]. Infolge der Einführung der PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-Bestimmung und vermehrter Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen werden Prostatakarzinome immer häufiger in frühen Tumorstadien diagnostiziert, so dass verschiedene kurative lokale Therapien wie die radikale Prostatektomie, die interstitielle Brachytherapie oder die intensitätsmodulierte perkutane Radiotherapie möglich sind. Allerdings werden auch immer jüngere Patienten mit entsprechend längerer Lebenserwartung nach kurativer Therapie mit der Diagnose Prostatakarzinom konfrontiert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei 30% der Patienten nach lokaler Therapie innerhalb von fünf Jahren ein PSA-Rezidiv entwickelt [2–4]. Ein PSA-Rezidiv liegt nach radikaler Prostatektomie definitionsgemäß dann vor, wenn ein einmaliger auf PSA-Anstieg >0,2 ng/ml in zwei konsekutiven Messungen im Abstand von etwa vier Wochen bestätigt wird. Nach lokaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms unabhängig von der Art des Verfahrens besteht ein Rezidiv, wenn der PSA-Wert mindestens 2 ng/ml über dem nach Strahlentherapie erreichten Nadir (Tiefstwert) gelegen ist [5]. Nach möglicher kurativer Salvage-Therapie in Form einer perkutanen Ra-

diatio oder radikalen Salvage-Prostatektomie [5] muss bei weiterem PSA-Progress ein systemischer Therapieansatz verfolgt werden.

Anfang der 1940er Jahre wurde bei metastasiertem Prostatakarzinom die Hormontherapie etabliert, nachdem John Huggins zeigen konnte, dass Wachstum und Replikation eines großen Teils der Prostatakarzinomzellen durch Testosteron stimuliert wird [6, 7]. Durch einen Androgenentzug konnte bei den damals üblicherweise im metastasierten Zustand diagnostizierten Prostatakarzinomen ein palliativer Effekt erzielt werden. Für diese Erkenntnis erhielt Huggins 1964 den Nobelpreis.

Unabhängig von der Art der Androgendeprivation sind ein mittleres progressionsfreies Überleben von 12 bis 33 Monaten und ein mittleres Gesamtüberleben von 23 bis 37 Monaten bei Vorhandensein von Knochenmetastasen zu erzielen. In Abhängigkeit vom PSA-Abfall während der ersten 6 Monate unter Androgendeprivation können Überlebenszeiten von 8 bis 10 Jahren erreicht werden.

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, Dr. med. David Pfister, Dr. med. David Thüer, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, E-Mail: aheidenreich@ukaachen.de

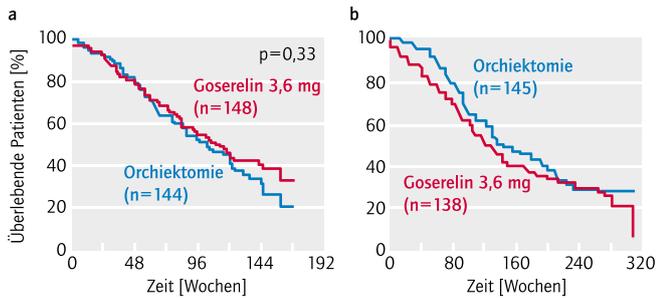


Abb. 1. In den Studien von a) Kaisary et al. [30] und b) Vogelzang et al. [31] konnte bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nach subkapsulärer Orchiektomie oder unter Gabe von GnRH-Agonisten festgestellt werden.

Methoden der Androgendeprivation

Die systemische Androgendeprivation hat sich mittlerweile zu einer Standardtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms entwickelt. Für die Hormonenzugstherapie stehen die operative und die medikamentöse Kastration sowie die antiandrogene Therapie auf Zellrezeptorebene zur Verfügung. Der Goldstandard, gegen den sich alle Formen der Androgendeprivation bezüglich ihrer onkologischen Wirksamkeit messen lassen müssen, ist die subkapsuläre Orchiektomie [8]. Patienten präferieren aus psychologischen Gründen ganz eindeutig die medikamentöse Kastration, nachdem nachgewiesen werden konnte, dass diese ebenso wirksam ist wie die Orchiektomie [29]. In den beiden prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studien von Kaisary et al. [30] und Vogelzang et al. [31] wurde ein nahezu identisches tumorspezifisches und Gesamtüberleben unter Goserelin wie nach subkapsulärer Orchiektomie nachgewiesen (Abb. 1), so dass die medikamentöse Kastration mit der Option einer intermittierenden Therapie zu bevorzugen ist [9]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass die intermittierende Androgendeprivation ebenso wirksam ist wie die kontinuierliche medikamentöse Kastration, im Vergleich mit dieser aber zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt [10, 11, 13, 14].

GnRH-Analoga

GnRH-Agonisten

Die medikamentöse Kastration erfolgt am häufigsten durch die Applikation von GnRH(Gonadotropin-Releasinghormon)-Analoga. Durch eine Interaktion in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kommt es zu einer Stimulation der GnRH-Rezeptoren mit einer konsekutiven Ausschüttung von LH(luteinisierendem Hormon) und FSH(follikelstimulierendem Hormon) und einem initialen Anstieg des Testosteronspiegels, bekannt als Flare-up-Phänomen. Dieses Phänomen ist drei bis vier Tage nach Therapiebeginn nachweisbar und hält etwa eine Woche an [22]. Bei einer Dauertherapie kommt es jedoch innerhalb von zwei bis vier Wochen zu einer Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren mit nachfolgend verminderter LH- und FSH-Ausschüttung und auf Kastrationsniveau fallenden Testosteronwerten [23, 24]. Der initiale Anstieg des Testosteronspiegels macht bei Patienten mit ausgedehnter oder symptomatischer Metastasierung vor Applikation des GnRH-Agonisten die

Gabe von Antiandrogenen notwendig, um eine kurzfristige Progression der Filiae mit signifikanten Komplikationen wie Schmerzen, Harnverhaltung und Querschnitt zu vermeiden. Neben dem Testosteron-Flare-up können bei jeder Reinjektion sogenannte Minisurges, vorübergehende Anstiege des Testosteronspiegels, auftreten, wenn am Ende der Wirkzeit des Depots nicht besetzte GnRH-Rezeptoren an den Karzinomzellen vorhanden sind.

Zielsetzung der Therapie ist der Abfall der Testosteron-Serumkonzentration auf Kastrationsniveau. Die Definition des für eine wirksame Therapie notwendigen Kastrationswerts wird kontrovers beurteilt. Als anerkannter serologischer Schwellenwert gilt eine Testosteron-Serumkonzentration <50 ng/dl als Kastrationsniveau. Dieser Wert wurde auch als Vergleichgröße für die Zulassung neuer GnRH-Agonisten oder -Antagonisten herangezogen. Nach chirurgischer Kastration wird jedoch eine mit durchschnittlich 20 ng/dl deutlich niedrigere Serumkonzentration erreicht. In jüngster Zeit mehren sich die Publikationen darüber, dass die Höhe des unter Therapie erreichten Testosteronspiegels eng mit der Prognose des Krankheitsverlaufs verknüpft sein könnte. Morote et al. [25] zeigten, dass Testosteronspiegel ≥ 32 ng/dl mit einem signifikant kürzeren progressionsfreien Überleben von 86 Monaten gegenüber 137 Monaten bei geringeren Testosteronkonzentrationen assoziiert sind (p=0,0054). In einer weiteren Studie wiesen Perachino et al. [32] nach, dass das mittlere Überleben unter Androgendeprivation mit dem Testosteron-Nadir nach sechs Monaten

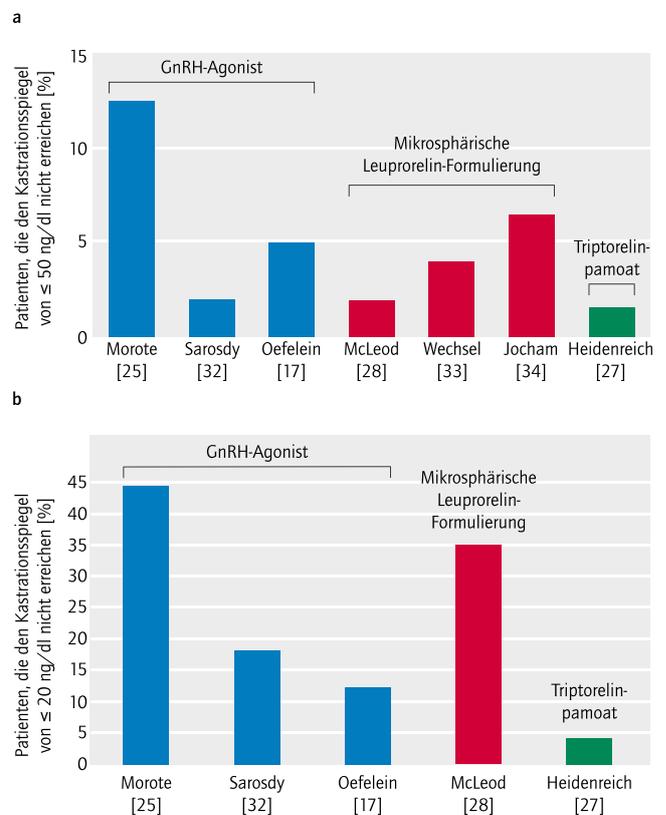


Abb. 2. Aktuellen Studienergebnissen zufolge fällt der Testosteronspiegel bei etwa 2–12,5% der mit GnRH-Analoga behandelten Patienten nicht auf das Kastrationsniveau von 50 ng/dl (a), bei 4–46% der Patienten sinkt der Testosteronspiegel nicht auf ≤20 ng/dl (b). Als GnRH-Analoga wurden im einzelnen eingesetzt: Leuprorelin [25, 33, 34], Goserelinacetat [32], Leuprorelin oder Goserelin [17], Leuprorelin-Depot [28]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

korreliert. Das Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben, war bei Nichterreichen des Schwellenwerts von 20 ng/dl deutlich erhöht (Hazard-Ratio [HR] 1,92; $p < 0,05$).

Nach aktuellen Studien erreichen ungefähr 2 bis 12,5% der Patienten unter GnRH-Agonisten nicht das Kastrationsniveau von ≤ 50 ng/dl (Abb. 2a), bei 4 bis 46% der Patienten fällt die Testosteron-Serumkonzentration nicht auf ≤ 20 ng/dl (Abb. 2b).

Mit neueren Formulierungen der GnRH-Agonisten erreichen 93% der Patienten den Kastrationswert von < 20 ng/dl [27]. Dies konnte in einer Studie mit knapp 1500 behandelten Patienten nachgewiesen werden, von denen etwa die Hälfte ein entdifferenziertes Prostatakarzinom im metastasierten Zustand aufwies. Der mittlere PSA-Wert lag initial bei 12 ng/ml und fiel nach dem 3. Zyklus Triptorelinpamoat (Pamorelin® LA; 3,75 mg einmal monatlich s.c. oder i.m.) auf 0,7 ng/ml ab. Parallel dazu kam es zu einem signifikanten Abfall des Testosteronspiegels von initial 350 ng/dl auf < 20 ng/dl, wobei das Kastrationsniveau von ≤ 50 ng/dl bereits nach dem 1. Zyklus erreicht war [27].

GnRH-Antagonisten

Die Entwicklung der GnRH-Antagonisten basierte auf der kritischen Analyse potenzieller Nachteile der GnRH-Agonisten:

- Ein Testosteron-Flare-up tritt unter GnRH-Antagonisten nicht auf; eine begleitende Therapie mit Antiandrogenen ist daher nicht notwendig, so dass potenzielle Kosten und Nebenwirkungen vermieden werden
- Unter Einnahme von GnRH-Antagonisten wird innerhalb von 24 Stunden ein der Orchiektomie vergleichbarer Ab-

fall des Testosteronspiegels durch Suppression der FSH- und LH-Freisetzung erreicht (Abb. 3)

- Die bei der Anwendung von GnRH-Agonisten auftretenden und in ihrer onkologischen Bedeutung unklaren Testosteron-Minisurges kommen unter GnRH-Antagonisten nicht vor

Ein signifikantes Problem der GnRH-Antagonisten stellten allergische Reaktionen und die fehlende Möglichkeit einer Depot-Applikation dar. Abarelix war der erste GnRH-Antagonist, der von der FDA (Food and Drug Administration) 2003 für die Therapie des fortgeschrittenen, symptomatischen Prostatakarzinoms zugelassen wurde. Einschränkung war, dass für die Patienten eine alternative Hormontherapie nicht infrage kam. Da bei 1% der Patienten allergische Reaktionen auftraten, stellte der Hersteller im Jahr 2005 in den USA den Verkauf von Abarelix an Patienten, die nicht bereits damit therapiert wurden, ein [18]. In Deutschland wurde Abarelix (Plenaxis®) 2005 zugelassen und steht seit Februar 2008 zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms zur Verfügung.

Mit Degarelix (Firmagon®) wurde in der europäischen Union im Februar 2009 ein weiterer GnRH-Antagonist zugelassen, mit dem sowohl in mehreren Phase-II- als auch in Phase-III-Studien vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden [19–22, 24].

Degarelix: Phase-II-Studienergebnisse

In einer Dosisfindungsstudie wurden 129 Patienten mit einem Prostatakarzinom, bei denen die Indikation für eine Hormontherapie bestand, in drei Arme randomisiert. Degarelix wurde an den Tagen 0, 3 und 28 und anschließend in 28-tägigen Intervallen appliziert, wobei die Dosis zwischen 20 und 80 mg betrug (Arm A: 80/80/40 mg; Arm B: 80/0/20 mg; Arm C: 40/40/40 mg). Am besten sprachen die Patienten in Arm A auf die Therapie an: Bei fast 90% der Patienten sank der Testosteronspiegel auf ein Kastrationsniveau von ≤ 50 ng/dl [19].

Tammela et al. präsentierten im Jahr 2005 die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Dosis-Eskalationsstudie, in die 172 Patienten eingeschlossen waren. Die mittlere Testosteronkonzentration lag bei Studienbeginn bei 416 ng/dl, die mittlere PSA-Konzentration bei 38 ng/ml. In 31% der Fälle handelte es sich um ein metastasiertes Prostatakarzinom (M1), in 36% um lokal fortgeschrittene Tumoren und in 26% um lokal begrenzte Tumoren. Degarelix wurde in einer Dosierung zwischen 120 und 320 mg und einer Konzentration zwischen 20 und 60 mg/ml subkutan appliziert. Die Ergebnisse von 169 Patienten konnten ausgewertet werden, wobei ein dosis- und konzentrationsabhängiger Effekt nachgewiesen werden konnte. Degarelix führte in einer Dosierung von 240 mg und einer Konzentration von 40 mg/ml bei 96% der Patienten zu einem Absinken des Testosteronspiegels auf ein Kastrationsniveau von ≤ 50 ng/dl [20].

In zwei weiteren Phase-II-Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Degarelix über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht [21, 22]:

In einer offenen, randomisierten Multicenter-Studie mit insgesamt sechs Behandlungsarmen mit unterschiedlichen

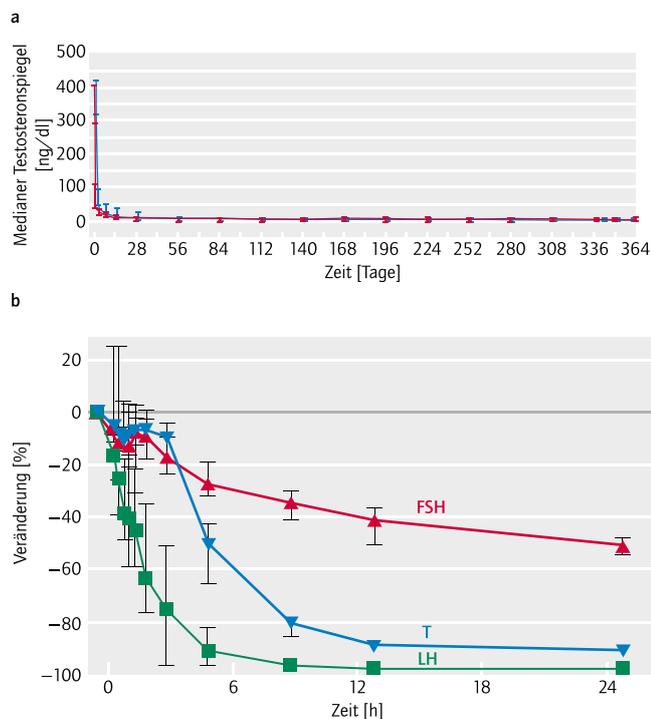


Abb. 3. a) Schneller Abfall des Testosteron-Serumspiegels ohne initiales Flare-up-Phänomen nach Applikation von Degarelix; b) Rascher Abfall der Serumspiegel von Testosteron (T), follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) innerhalb von 24 Stunden nach Applikation von Degarelix [nach 24]

initialen und Erhaltungsdosen wurde die Sicherheit und Effektivität der unterschiedlichen Regime untersucht [21]. Die Initialdosis lag bei 200 oder 240 mg Degarelix, die monatliche Erhaltungsdosis bei 80, 120 oder 160 mg. Die Konzentration betrug in allen Studienarmen 40 ng/ml, was sich in der Vorstudie als vorteilhaft erwiesen hatte. Primärer Studienendpunkt war der prozentuale Anteil an Patienten mit Testosteronwerten auf einem Kastrationsniveau von ≤ 50 ng/dl nach einem Monat und in den Folgemonaten. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit Testosteronwerten auf Kastrationsniveau nach einem Monat und nach einem Jahr, der Anteil der Patienten, bei denen der Testosteronspiegel bereits an Tag 3 ≤ 50 ng/dl war, das Zeitintervall bis zu einem PSA-Abfall um 50 und 90% sowie das Intervall bis zu einem PSA-Progress (definiert als PSA-Anstieg um mehr als 50% und mindestens 5 ng/ml in zwei aufeinanderfolgenden PSA-Bestimmungen im Abstand von zwei Wochen). Eingeschlossen wurden 216 Patienten, 183 Patienten erhielten eine Medikation. Die Daten von 147 Patienten konnten ausgewertet werden. Der mittlere Testosteronwert lag bei Studienbeginn bei 413 ng/dl (337–519 ng/dl), der mittlere PSA-Wert bei 27,6 ng/ml (11,9–55,0 ng/ml). Die Verteilung in den unterschiedlichen Therapiarmen war ohne signifikante Unterschiede.

Nach initialer Applikation kam es zu einem raschen Testosteronabfall. An Tag 3 hatten 88% der Patienten, die 200 mg Degarelix erhalten hatten, und 92% der Patienten, deren Dosierung 240 mg betrug, einen Testosteron-Serumspiegel von ≤ 50 ng/dl. Nach einem Monat hatten 86% bzw. 95% der Patienten das Kastrationsniveau erreicht ($p=0,048$). Die Testosteronkonzentration im Kastrationsbereich variierte in Abhängigkeit von der initialen Dosierung und der Erhaltungsdosis. In Abhängigkeit von der Erhaltungsdosis (80, 120 oder 160 mg) lag der Testosteronspiegel bei den Patienten, die nach einem Monat das Kastrationsniveau erreicht hatten, in 92%, 96% bzw. 100% der Fälle bis zum Studienende bei ≤ 50 ng/dl. Bezüglich der Senkung der Serumkonzentrationen von FSH und Dihydrotestosteron gab es zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. Ein PSA-Abfall um 50% wurde in allen Gruppen nach 14 Tagen erreicht. Die mittlere Zeit bis zu einer Absenkung um 90% lag bei 56 Tagen. In der Gruppe, deren initiale Degarelix-Dosierung 200 mg und deren Erhaltungsdosis 80 mg betrug, dauerte es mit 86 Tagen deutlich länger. Insgesamt kam es zu einem PSA-Abfall zwischen 97 und 98% im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn. In 7% der Fälle kam es zu einem PSA-Progress.

Die meisten Nebenwirkungen waren durch die Androgen-deprivation bedingt. Zudem wurden in 10% der Fälle Schmerzen im Bereich der Applikationsstelle beschrieben. Es trat keine systemische allergische Reaktion auf. Insgesamt gab es 27 schwerwiegende, in der Mehrzahl kardiovaskuläre Ereignisse, die nicht mit Degarelix in Verbindung gebracht werden konnten. Ein Fall einer Depression mit notwendiger Hospitalisierung geht möglicherweise auf Degarelix zurück [21].

In einer weiteren offenen Phase-II-Studie wurde in zwei Arme randomisiert [22]. Die Initialdosis von Degarelix lag bei 200 mg. Die Erhaltungsdosis lag in Arm A bei 80 mg, in Arm B bei 60 mg. Primäre und sekundäre Endpunkte der

Studie entsprachen denen der zuvor beschriebenen Studie von Van Poppel et al. 87 der initial 127 eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie. Es kam zu 27 Protokollverletzungen, wobei bei 16 Patienten (12%) eine unzureichende Testosteronsuppression vorlag. Zwischen den Studienarmen gab es keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristika. Der mittlere PSA-Wert lag bei 13,4 ng/ml (6,8–25,7 ng/ml), der mittlere Testosteronwert bei 413 ng/dl (306–511 ng/dl). In 43% der Fälle lag ein organbegrenztetes Tumorstadium, in 11% ein lokal fortgeschrittenes und in 19% ein metastasiertes Tumorstadium vor. Die übrigen Patienten konnten keinem Tumorstadium zugeteilt werden. Es trat kein Testosteron-Flare-up-Phänomen auf. An Tag 3 war der Testosteron-Serumspiegel bei fast 90% der Patienten auf das Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl) gefallen, wobei es zwischen den beiden Behandlungsregimen keinen signifikanten Unterschied gab. Nach einem Monat hatten 88% der Patienten das Kastrationsniveau erreicht. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (93% vs. 83%, $p=0,073$). Im Gegensatz zur Studie von Van Poppel et al. blieb der Testosteronwert nur bei 86% (Arm A) bzw. 77% (Arm B) aller Patienten über die gesamte Studiendauer im Kastrationsbereich. Bei den Studienteilnehmern, die nach 1 Monat einen Testosteronspiegel von ≤ 50 ng/dl erreicht hatten, blieb der Spiegel in 93% bzw. 98% der Fälle auch während der gesamten Studie in diesem Bereich. Ein PSA-Abfall um 50% und 90% wurde nach 14 und 56 Tagen in beiden Gruppen erreicht. Insgesamt wurde nach 12 Monaten ein mittlerer PSA-Abfall ≤ 50 ng/dl bei 96% der Patienten beobachtet [22].

Degarelix: Phase-III-Studienergebnisse

In einer Phase-III-Studie (CS21-Studie) wurde die Effektivität und Sicherheit von zwei Dosierungsschemata von Degarelix mit der Standardtherapie von 7,5 mg des GnRH-Analogons Leuprorelin (Lupron Depot[®]) verglichen [24]. Es sollte die Nichtunterlegenheit von Degarelix gegenüber Leuprorelin bei der Testosteronsuppression über einen Zeitraum von einem Jahr gezeigt werden. Der primäre Endpunkt der Studie war eine anhaltende Absenkung des Testosteronspiegels auf ≤ 50 ng/dl, monatlich gemessen von Tag 28 bis Tag 364. Sekundäre Endpunkte waren neben den bereits bei den Phase-II-Studien genannten die Degarelix-Konzentration während des ersten und des letzten Monats sowie die Lebensqualität. Nach einer initialen Gabe von 240 mg Degarelix in beiden Armen wurde eine Erhaltungsdosis von 80 mg oder 160 mg appliziert. Die Kontrollgruppe erhielt monatlich 7,5 mg Leuprorelin. Im Kontrollarm konnte zur Vermeidung des Flare-up-Phänomens initial Bicalutamid (z.B. Casodex[®]) gegeben werden. 610 von ursprünglich 620 randomisierten Studienteilnehmern erhielten die Studienmedikation, die Ergebnisse von 504 dieser Patienten konnten ausgewertet werden. 116 Patienten brachen die Studie ab, wobei die Verteilung Degarelix zu Leuprorelin nahezu gleich war (20% vs. 16%).

Bei den randomisierten Patienten lag die Testosteron-Serumkonzentration im Mittel bei 393 ng/dl (289–510 ng/dl), der PSA-Wert bei 19 ng/ml (8,7–57,0 ng/ml). In jeweils 30% der Fälle handelte es sich um ein lokal begrenztes oder fortgeschrittenes Karzinom. 20% der Patienten hatten bereits

ein metastasiertes Stadium, in den übrigen Fällen war die Zuordnung zu einem Tumorstadium nicht möglich. Es lagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen vor.

Der primäre Endpunkt (Testosteronspiegel ≤ 50 ng/dl von Tag 28 bis Tag 364) wurde in beiden Degarelix-Gruppen sowohl in der ITT (Intention to treat)- als auch in der Per-Protocol-Analyse erreicht. In der ITT-Population erreichten 97,2% der mit Degarelix 240/80 mg, 98,3% der mit Degarelix 240/160 mg und 96,4% der mit Leuprorelin behandelten Patienten den primären Endpunkt. Dieses Ergebnis konnte in der Per-Protocol-Analyse mit 97,2%, 99,4% und 96,3% bestätigt werden. Insgesamt gab es 15 Patienten, die während der Therapie einen Testosteronwert > 50 ng/dl hatten. Davon wurden 5 Patienten (2,4%) mit Degarelix 240/80 mg, 3 Patienten (1,5%) mit Degarelix 240/160 mg und 7 Patienten (3,5%) mit Leuprorelin behandelt. Als Therapieversager wurden Patienten mit einer Testosteronkonzentration von > 100 ng/dl oder mit zwei konsekutiven Werten > 50 ng/dl definiert. Diese Kriterien wurden von insgesamt 12 Patienten erfüllt. In den Degarelix-Armen lag die Zahl der Therapieversager zwischen 1,0% und 1,9%, im Leuprorelin-Arm bei 3,0%.

Während es in den beiden Degarelix-Armen zu einem raschen Testosteron-Abfall kam – insgesamt war bei mehr als 95% der Patienten an Tag 3 der Testosteronspiegel in den Kastrationsbereich von ≤ 50 ng/dl gefallen –, stieg die Testosteronkonzentration im Leuprorelin-Arm am dritten Tag um 65% (die mittlere Testosteronkonzentration lag bei 630 ng/dl). In der Kontrollgruppe kam es erst nach 28 Tagen zu einem Abfall des Testosteronspiegels auf ≤ 50 ng/dl (Abb. 4). Insgesamt konnte bei 81% der mit Leuprorelin behandelten Patienten ohne zusätzliche Bicalutamid-Gabe ein Anstieg der Testosteron-Serumkonzentration um $\geq 15\%$ innerhalb der ersten beiden Therapiewochen beobachtet werden. Auch bei den Patienten, die Bicalutamid erhielten, hatten 74% einen initialen Testosteron-Anstieg. Zudem konnte gezeigt werden, dass nach 36-wöchiger Studiendauer in der Kontrollgruppe durch eine erneute Leuprorelin-Applikation ein Anstieg der Testosteronkonzentration induziert wurde. Ausgehend von einer mittleren Konzentration von 7,8 ng/dl an Tag 252 stieg nach Gabe von Leuprorelin in 4% der Fälle die Testosteron-Serumkonzentration auf > 25 ng/dl, in 2% der Fälle wurde sogar die Kastrationsgrenze von 50 ng/dl überschritten. In beiden Degarelix-Armen kam es weder in-

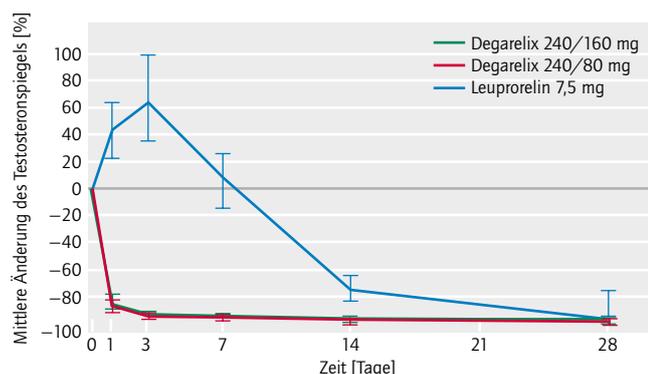


Abb. 4. Änderung des Testosteronspiegels über 28 Tage bei Einnahme von Degarelix oder Leuprorelin [nach 24]

ital noch nach erneuter Applikation gegen Ende der Studie zu einem Anstieg der Testosteronkonzentration.

Beim PSA-Verlauf ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Leuprorelin und Degarelix: Während der PSA-Wert unter Degarelix im Vergleich zum Ausgangswert nach 2 Wochen um 64% (Degarelix 240/80 mg) bzw. 65% (Degarelix 240/160 mg) und nach 4 Wochen um 85 bzw. 83% abgenommen hatte, sank der PSA-Wert unter Leuprorelin lediglich um 18 bzw. 68% ($p < 0,001$ für den Vergleich Degarelix vs. Leuprorelin). Ein fehlendes PSA-Ansprechen war in allen Gruppen vergleichbar häufig (1,9% unter Degarelix 240/80 mg, 1% unter Degarelix 240/160 mg, 3% in der Leuprorelin-Gruppe). In einer weitergehenden Auswertung der CS21-Studie wurde zudem nachgewiesen, dass Patienten mit einem zu Therapiebeginn hohen PSA-Wert > 20 ng/ml unter Degarelix ein gegenüber Leuprorelin signifikant längeres progressionsfreies Überleben aufwiesen ($p < 0,05$) [26].

Nebenwirkungen traten in 78 (Leuprorelin) bis 83% (Degarelix 240/160 mg) der Fälle auf. Wie in den Phase-II-Studien waren häufige Nebenwirkungen allgemeine Reaktionen auf einen Androgenentzug wie Flush, Gewichtszunahme, und Bluthochdruck. In den Degarelix-Gruppen kam es signifikant häufiger zu Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle ($p < 0,001$). Diese reichten von einer Schwellung über Schmerzen und Rötung bis zur Induration und wurden zumeist nach der ersten Injektion beobachtet. Weitere signifikante Unterschiede zugunsten von Degarelix fanden sich für Arthralgien ($p < 0,05$) und Harnwegsinfekte ($p < 0,01$). Während in den Degarelix-Armen bei 4% der Patienten Schüttelfrost beobachtet wurde, wurde dies bei keinem der mit Leuprorelin behandelten Patienten beschrieben ($p < 0,01$). Keiner der in den genannten Studien aufgetretenen Todesfälle konnte auf eine Interaktion mit Degarelix zurückgeführt werden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

GnRH-Antagonisten stellen den vorläufigen Endpunkt der 25-jährigen Entwicklung der medikamentösen Hormontherapie dar, die 1984 mit dem ersten verfügbaren GnRH-Analogen begann. Abarelix war der erste GnRH-Antagonist, der 2003 von der FDA für die Behandlung des symptomatischen Prostatakarzinoms bei Patienten, für die keine andere Hormontherapie infrage kam, zugelassen wurde [18]. Nachdem sich bei etwa 1% der Patienten schwere allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie entwickelt hatten [28], wurde Abarelix in den USA vom Markt genommen. In Deutschland steht es jedoch seit 2008 zur Verfügung.

Als signifikante, aber letztendlich nur subjektiv störende Nebenwirkung von Degarelix ist die bei 40% der Patienten zu beobachtende lokale Injektionsreaktion unterschiedlichen Ausmaßes zu nennen, die in der Phase-III-Studie bei 1% der Patienten zu einem Abbruch der Therapie führte [24]. Nachdem vornehmlich die erste Injektion mit dieser Begleitreaktion vergesellschaftet ist, sollte durch eine adäquate Patientenaufklärung ein vorzeitiger Therapieabbruch vermeidbar sein. Der wesentliche Vorteil von Degarelix gegenüber den bisherigen medikamentösen Therapieoptionen des Androgenentzugs liegt

- in der gegenüber Leuprorelin gleichwertigen Wirksamkeit,
- in der bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Leuprorelin,
- im fehlenden Testosteron-Flare-up-Phänomen und den fehlenden Minisurges bei Reinjektion sowie
- in seinem sehr guten Sicherheitsprofil.

Durch Degarelix kam es zu einer dauerhaften Suppression der Testosteronkonzentration über die komplette Studiedauer. Während der Testosteronwert unter Degarelix nach 48 Stunden bereits auf Kastrationsniveau lag, kam es unter Einnahme von GnRH-Agonisten zunächst zu einem Flare-up-Phänomen (Abb. 4), welches sich auch in der PSA-Dynamik widerspiegelte.

Flare-up-Phänomen und potenzielle Nebenwirkungen durch Stimulation der Krebszellen durch den erhöhten Testosteronspiegel können durch die zusätzliche Medikation eines Androgenrezeptorblockers vermieden werden. Klotz et al. konnten in ihrer Phase-III-Studie zeigen, dass es nicht nur zu Beginn einer Therapie mit einem GnRH-Agonisten zu einem Testosteron-Anstieg kommt. Auch wenn der Testosteron-Serumspiegel bereits ≤ 50 ng/dl ist, kann eine erneute Applikation von Leuprorelin nach einem Monat zu einem Anstieg des Testosteronwerts führen. Solche Microsurges konnten unter Degarelix nicht beobachtet werden [24]. Inwieweit ein Anstieg des Testosteronspiegels unter einer Hormontherapie sich auf den klinischen Verlauf der Erkrankung auswirken kann, ist derzeit noch unklar.

Im Dezember letzten Jahres wurde Degarelix für die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit einer Initialdosis von 240 mg und einer Erhaltungsdosis von 80 mg von der FDA zugelassen [23]. Seit Februar 2009 ist es auch in der EU zugelassen. Der Einsatzbereich von Degarelix ist derzeit beim symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast zu sehen. Mögliche Symptome sind Knochenschmerzen mit einer Instabilität oder Querschnittsymptomatik, Miktionstörungen und kardiovaskuläre Beschwerden. Bei diesen Patienten entfallen Nebenwirkungen und weitere Kosten durch eine zusätzliche Gabe eines Antiandrogens, die bei Einnahme eines GnRH-Agonisten erforderlich wäre.

Ein wesentlicher Nachteil von Degarelix ist das Fehlen eines Drei-Monats-Depots, was auf der anderen Seite zu einer engeren Anbindung an den behandelnden Arzt führt. Die Auswirkung von Degarelix auf das tumorspezifische und Gesamtüberleben sowie die entstehenden Kosten und Nebenwirkungen sind derzeit noch nicht geklärt und bedürfen weiterer Langzeitanalysen. Vielversprechend sind die Ergebnisse der Aufarbeitung der CS21-Studie, die dieses Jahr auf dem Jahreskongress der European Association of Urology (EAU) präsentiert wurden: Beim PSA-Ansprechen war die Zahl der Therapieversager (PSA Anstieg $> 50\%$ über den Nadir) in der Degarelix-Gruppe mit der Erhaltungsdosis von 80 mg mit 9% geringer als unter einer Erhaltungsdosis von 160 mg oder Leuprorelin (je 14%). Dies führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Statistisch war dies allerdings nicht signifikant ($p=0,1559$) [26].

Degarelix in the therapy of prostate cancer

Medical or surgical androgen deprivation represents the treatment of choice for metastatic prostate cancer and for the management of systemic relapse following local treatment. Therapeutic response rates are about 90% and median survival is approximately 3 to 4 years in the clinical scenario of metastatic disease. Dependent on the PSA response, median survival can be as long as 8 to 10 years in case of good responders. Both treatment options, orchiectomy and medical castration, result in the same oncological outcome although decrease of serum testosterone to a castration level < 50 ng/dl will be reached within one day after orchiectomy and within 1 week following medical castration. The application of LHRH analogues, however, as intermittent androgen deprivation has become the guideline recommended treatment of choice. First injection of LHRH analogues is accompanied by a testosterone flare up due to hypophysean LH release followed by a significant testicular synthesis and release of testosterone. Due to this phenomenon, the majority of patients with metastatic disease have to undergo maximum androgen blockade during the first week of therapy to avoid significant local and systemic complications. Each injection of LHRH analogues is further associated with so called mini surges of testosterone whose oncological impact is still unknown. The potential disadvantages of LHRH analogues (flare-up, slow testosterone decrease, mini surges) have led to the development of the LHRH antagonists degarelix and abarelix which exhibit orchiectomy similar testosterone kinetics. Due to the high frequency of anaphylactoid reactions associated with abarelix, degarelix should be preferred. The application of degarelix is associated with the same type and frequency of side effects as experienced with LHRH analogues; the frequency of local complications at the site of injection, however, is significantly higher with degarelix. First results of clinical phase II and phase III trials demonstrate oncologically equivalent results when compared to LHRH analogues and orchiectomy. First data indicate an improved progression-free survival for degarelix when compared with leuproreline. Long-term follow-up has to demonstrate that this finding will result in a prolonged survival.

Keywords: Prostate cancer, androgen deprivation, LHRH analogues, LHRH antagonists, degarelix, abarelix

Literatur

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
2. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791–4.
3. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561–6.
4. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, et al.; Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167:112–6.
5. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68–80.
6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167:948–51, discussion 952.
7. Huggins C, Stevens RE Jr., Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209–23.
8. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2008.
9. Melton LJ 3rd, Althman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, et al. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956–2000. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:1199–203.
10. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269–77. Epub 2009 Feb 21.
11. Sato N, Akakura K, Isaka S, Nakatsu H, et al.; Chiba Prostate Study Group. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004;64:341–5.
12. Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, Hayden L, et al. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:1083–92.
13. Calais da Silva FE, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, et al. Evaluation of quality-of-life side effects and duration of therapy in a phase III study of intermittent monotherapy versus continuous combined

- androgen deprivation. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):abstract 5064.
14. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, et al. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. BJU Int 2000;85:690–5.
 15. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. Peptides 1999;20:1247–62.
 16. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:709–20.
 17. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol 2000;164:726–9.
 18. US FOOD and Drug Administration. Plenaxis (abarelix for injectable suspension) Nov 25, 2003. Accessed on Feb 14, 2009, Available from <http://www.fda.gov/cder/infopage/plenaxis/default/htm>
 19. Weston PMT, Hammonds J, Vaughton Oleson TK, Jensen JK, et al. Degarelix; novel GnRH antagonist tested in a multicenter, randomized dose finding study in prostate cancer patients. BJU Int 2004;94(Suppl 2):57.
 20. Tammela T, Iversen P, Johansson J, Persson B, et al.; Degarelix Study Group. Degarelix; a phase II multicenter, randomized dose-escalating study testing a novel GnRH receptor blocker in prostate cancer patients. Eur Urol Suppl 2005;4:228.
 21. Poppel van H, Tombal B, Rosette J, Persson B, et al. Degarelix: A novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – Results from a 1-year, multicentre, randomized, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. Eur Urol 2008;54:805–15.
 22. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, Jensen J, et al.; Degarelix Study Group. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. J Urol 2008;180:1986–92.
 23. US Food and Drug Administration. Degarelix. Dec 29, 2008. Available from: <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/Degarelix.htm>. Accessed on Feb. 14, 2009.
 24. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102:1531–8.
 25. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. J Urol 2007;178:1290–5. Epub 2007 Aug 14.
 26. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, et al. Degarelix vs. leuprolide treatment in patients with advanced prostate cancer: PSA failures during a randomised, phase III trial (CS21) EAU 2009 Postersession.
 27. Heidenreich A. Klinische Effektivität und Sicherheit von Triptorelin-Pamoat (Pamorelin®) in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms bei 1 432 Patienten. DGU 2008 Postersession.
 28. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, et al.; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. Urology 2001;58:756–61.
 29. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Urology 1991;37:46–51.
 30. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol 1991;67:502–8.
 31. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, et al.; Zoladex Prostate Study Group. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology 1995;46:220–6.
 32. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. BJU Int 1999;83:801–6.
 33. Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, Coptcoat MJ. Randomized open labeled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. Eur Urol 1996;30(Suppl 1):7–14.
 34. Jochem D. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. Urol Int 1998;60(Suppl 2):18–24.

Moderne Therapie der Refluxerkrankung

Elisabeth Lippert und Esther Endlicher, Regensburg

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (gastroesophageal reflux disease, GERD) ist eine häufige und weltweit verbreitete Erkrankung mit einer Prävalenz von 10 bis 20% in den westlichen Ländern. Bei etwa 20 bis 40% der Erwachsenen treten wiederkehrende Refluxsymptome auf, wobei die Definition der Refluxerkrankung das Vorliegen einer signifikanten Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens infolge von Refluxbeschwerden und/oder eines Risikos für organische Komplikationen durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux beinhaltet. Unter dem Begriff GERD werden verschiedene Manifestationen zusammengefasst: nichterosive Refluxkrankheit, bei endoskopisch fehlendem Nachweis von entzündlichen Schleimhautveränderungen (NERD), erosive Ösophagitis mit Nachweis entzündlicher Schleimhautläsionen verschiedener Schweregrade (ERD), Barrett-Ösophagus und extraösophageale Manifestationen. Um eine einheitliche Terminologie und Klassifikation mit Verbesserung des therapeutischen Managements zu erreichen, wurde von einer internationalen Konsensusgruppe 2006 die Montreal-Definition und -Klassifikation entwickelt. Nach Ausschluss von Komplikationen einer GERD (Ösophagusstriktur, Ulzerationen, Barrett-Ösophagus, Adenokarzinom) besteht die langfristige Therapie in einer Kontrolle des Reflux. Dies ist in einem sehr hohen Prozentsatz entweder medikamentös mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder chirurgisch (laparoskopische Fundoplicatio) möglich. Beide Therapieverfahren sind im Langzeitverlauf als nahezu gleich effektiv anzusehen und müssen hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile individuell mit dem Patienten diskutiert werden. Endoskopische Therapieverfahren haben sich nicht bewährt.

Arzneimitteltherapie 2009;27:348-52.

Definition

Nach der Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) wird die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) durch das Vorliegen einer signifikanten Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens und/oder eines Risikos für organische Komplikationen durch gesteigerten Reflux definiert und wird damit von sporadisch wiederkehrenden Reflux-

symptomen abgegrenzt [11]. Unter dem Begriff GERD werden dabei verschiedene Manifestationen zusammengefasst: nichterosive Refluxkrankheit bei endoskopisch fehlendem Nachweis von entzündlichen Schleimhautveränderungen (NERD), erosive Ösophagitis mit Nachweis entzündlicher Schleimhautläsionen verschiedener Schweregrade (ERD), Barrett-Ösophagus und extraösophageale Manifestationen. Um eine einheitliche Terminologie und Klassifikation mit Verbesserung des therapeutischen Managements zu erreichen, wurde von einer internationalen Konsensusgruppe 2006 die Montreal-Definition und -Klassifikation entwickelt (Tab. 1) [20]. Hier werden primär ösophageale von extraösophagealen Syndromen unterschieden.

Tab. 1. Montreal-Definition und Klassifikation der gastroösophagealen Refluxerkrankung

GERD: Reflux von Mageninhalt in Speiseröhre, verbunden mit belästigenden Symptomen und/oder Komplikationen	
Ösophageale Syndrome	Extraösophageale Syndrome
Symptomatische Syndrome	Gesicherter Zusammenhang
Typisches Refluxsyndrom	Refluxhusten
Nichtkardialer Brustschmerz	Refluxlaryngitis
	Refluxasthma
	Refluxbedingte Zahnerosionen
Syndrome mit ösophagealer Schädigung	Vermuteter Zusammenhang
Refluxösophagitis	Pharyngitis
Refluxstriktur	Sinusitis
Barrett-Ösophagus	Idiopathische Lungenfibrose
Ösophageales Adenokarzinom	Rezidivierende Otitis media

Epidemiologie

Bei in den letzten Jahren steigender Inzidenz und Prävalenz der GERD zeigt sich in den westlichen Ländern derzeit eine Prävalenz von etwa 10 bis 20% [17, 20]. Unter sporadisch wiederkehrenden Refluxsymptomen leiden allerdings wesentlich mehr Menschen, hier finden sich Angaben zur Prävalenz zwischen 30 und 40% [1, 23].

Dr. Elisabeth Lippert, Priv.-Doz. Dr. Esther Endlicher, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg, 93042 Regensburg, E-Mail: esther.endlicher@klinik.uni-regensburg.de

Ätiologie

Die GERD ist eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Anatomische und funktionelle Störungen tragen zur Entstehung einer GERD bei. Pathologische Sphinkterrelaxationen (transient lower oesophageal sphincter relaxation, TLESR) scheinen eine führende Rolle zu spielen. Physiologisch ermöglichen TLESR das Entweichen der im Magen angesammelten Luft, treten aber bei Patienten mit GERD häufiger und länger auf. Begünstigend wirken darüber hinaus anatomische Veränderungen, wie beispielsweise das Vorliegen einer Hiatushernie. Bei peristaltischer Dysfunktion des Ösophagus treten längere Kontaktzeiten zwischen dem Refluat und der Ösophagusschleimhaut auf, was die schädigende Wirkung des Refluats erhöht.

In neueren Studien konnte als möglicher Zusammenhang für die Entstehung einer GERD ein verändertes Bakterien-spektrum im Bereich des Ösophagus bei Patienten mit Entzündung im Vergleich zu einer gesunden Kohorte nachgewiesen werden [22].

Umweltfaktoren tragen ebenfalls zur Entstehung einer GERD bei. Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten (Adipositas), aber auch geschlechtsspezifische Unterschiede scheinen hier von Bedeutung zu sein. Labenz und Mitarbeiter konnten im Rahmen der ProGERD-Studie zeigen, dass eine ERD häufiger bei Männern auftrat (58,8%), während die Diagnose NERD häufiger bei Frauen (55,4%) zu verzeichnen war [12]. Vermutlich haben Geschlechtshormone Einfluss auf die Entwicklung und Funktion der gastralen Parietalzellen. GERD ist auch in der Schwangerschaft ein nicht zu vernachlässigendes Problem. Eine aktuelle Untersuchung ergab eine Prävalenz von 56% mit signifikantem Einfluss auf die Lebensqualität der schwangeren Frauen [6]. Ursächlich sind hier eine intraabdominelle Druckerhöhung sowie eine Erniedrigung des Drucks im Bereich des unteren Ösophagus-sphinkters durch gestationale Hormone.

Symptome

Zu den typischen Refluxsymptomen gehören Sodbrennen (brennendes Gefühl hinter dem Brustbein), saures Aufstoßen und Regurgitation. Darüber hinaus werden auch atypische Symptome wie beispielsweise retrosternale Schmerzen, Dysphagie, Räuspern, Reizhusten, Heiserkeit und Asthmaanfälle beschrieben.

Die gastroösophageale Refluxerkrankung ist eine wichtige Differenzialdiagnose des nichtkardialen Thoraxschmerzes. Weitere Erkrankungen, die nach Ausschluss kardialer Ursachen erwogen werden sollten, sind unter anderem Motilitätsstörungen des Ösophagus, Ösophagus-/Magenkarzinom, Ulkuskrankheit, muskuloskelettale Ursachen, viszerale Hypersensitivität und infektiöse Ösophagitiden.

Diagnostik

Anamnese

Wichtig ist eine genaue Erhebung der Symptome und insbesondere die Erfassung von Alarmsymptomen (z. B. Dysphagie, Anämie, Gewichtsverlust). Bei typischer Symptomatik (Sodbrennen ist das sensitivste Symptom der gastroöso-

Abkürzungsverzeichnis

GERD: Gastroösophageale Refluxerkrankung (gastrooesophageal reflux disease)

ERD: Erosive Refluxerkrankung

NERD: Nichterosive Refluxerkrankung

PPI: Protonenpumpeninhibitor

TLESR: Transient lower oesophageal sphincter relaxation

phagealen Refluxerkrankung) und Fehlen von Alarmsymptomen kann ein (diagnostischer) Therapieversuch mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in Standarddosis für 7 bis 14 Tage unternommen werden.

Endoskopie

Die Endoskopie ermöglicht die primäre Diagnose der Refluxösophagitis und die Festlegung des Schweregrads. Weiterhin können ein Barrett-Ösophagus und mögliche Komplikationen (Ulkus, Striktur) sowie Erkrankungen, die von einer Frühtherapie profitieren, in erster Linie Malignome, ausgeschlossen werden.

Indikationen zur Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sind in jedem Fall das Auftreten von Alarmsymptomen, das Nichtansprechen von Symptomen auf eine probatorische PPI-Therapie und auch der Ausschluss eines Barrett-Ösophagus bei Risikopersonen (Männer kaukasischer Herkunft, > 50 Jahre, chronischer gastroösophagealer Reflux).

pH-Metrie

Die pH-Metrie der Speiseröhre gilt als der Goldstandard für die quantitative Erfassung der Säurebelastung des unteren Ösophagus. Ihr Einsatz setzt die vorherige Endoskopie voraus. Zur Diagnosesicherung der gastroösophagealen Refluxerkrankung sollte eine pH-Metrie bei denjenigen Patienten durchgeführt werden, deren Refluxbeschwerden gegenüber einer Therapie mit PPI in üblicher Dosis refraktär sind. Darüber hinaus erfolgt eine pH-Metrie in der Regel präoperativ zur Diagnosesicherung. Zudem kann die Messung bei Vorliegen einer NERD, nichtkardialen Thoraxschmerz, Laryngitis, chronischem Husten, Asthma bronchiale und Dyspepsie hilfreich sein.

Seit einiger Zeit steht das erste sondenlose pH-Metrie-Messgerät, das Bravo-System zur Verfügung. Die Messkapsel wird dabei im Ösophagus fixiert und geht spontan nach einigen Tagen ab, die Datenübertragung erfolgt per Funk. Messungen sind bis zu 48 Stunden möglich. Vorteile im Vergleich zur konventionellen pH-Metrie liegen darin, dass die sondenlose Untersuchung für den Patienten angenehmer ist und damit Untersuchungen unter physiologischeren Bedingungen möglich sind. Weiterhin besteht nach vorliegenden Daten eine Steigerung der Sensitivität aufgrund der längeren Untersuchungszeit. Nachteilig sind die bisher noch hohen Kosten.

Eine weitere Neuentwicklung ist die kombinierte pH-Impedanz-Messung. Mit der elektrischen Impedanzmessung können Bolusbewegungen unabhängig von der chemischen Zusammensetzung oder auch entsprechende Gemische differenziert werden.

Therapie

Bei der Therapie der GERD wird zwischen einer Akuttherapie und einem langfristigen Regime unterschieden. Neben Allgemeinmaßnahmen und medikamentöser Refluxhemmung kommen als langfristiges Regime auch chirurgische Maßnahmen in Betracht.

Allgemeinmaßnahmen

Bei adipösen Patienten sollte unbedingt eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. In einer aktuellen Studie aus Taiwan konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) signifikant niedrigere Heilungsraten aufwiesen [18]. In der multivariaten Analyse waren ein BMI > 25 kg/m² sowie eine Hiatushernie und Kaffeekonsum unabhängige Risikofaktoren für niedrige Heilungsraten einer Refluxösophagitis.

Diätetische Empfehlungen sollten sich an individuellen Nahrungsunverträglichkeiten orientieren. Eine Vermeidung von Nicotin- und Alkoholkonsum sowie eine Reduktion der Fettzufuhr sollte mit dem Patienten ebenso besprochen werden wie das Meiden von späten und voluminösen Mahlzeiten. Bei nächtlicher Beschwerdesymptomatik kann eine erhöhte Lagerung des Kopfes zur Beschwerdelinderung beitragen.

Alle diese Modifikationen des Lebensstils sind dennoch zu meist nicht ausreichend, um eine dauerhafte und nachhaltige Beschwerdereduktion zu erreichen.

Antazida, H₂-Rezeptorantagonisten und Prokinetika

In der modernen Therapie der Refluxerkrankung spielen Antazida, H₂-Blocker und Prokinetika nur noch eine untergeordnete Rolle. Viele Patienten haben diese Medikamente bereits selbst angewendet, bevor sie ärztliche Hilfe suchen. Antazida können bei sporadischen Symptomen zum Einsatz kommen, eine längerfristige Beschwerdefreiheit lässt sich jedoch nicht erzielen. Antazida können die Bioverfügbarkeit von Substanzen (z. B. Tetracycline) herabsetzen, so dass Medikamente 2 bis 3 Stunden zeitversetzt zu Antazida eingenommen werden sollten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten Antazida nicht angewendet werden. In einer aktuellen amerikanischen bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Ösophaguskarzinome bei langjähriger Selbstmedikation nicht verschreibungspflichtiger säurehemmender Medikamente [4]. Ob dies die „Selbstmedikation“ von Präkanzerosen/ Frühkarzinomen widerspiegelt oder ob ein Zusammenhang mit den eingenommenen Medikamenten vorliegt, ist nicht geklärt. Es bestätigt jedoch, dass eine derartige Selbstmedikation nur bei sporadischen Symptomen und auch nur kurzfristig zum Einsatz kommen sollte.

H₂-Rezeptorantagonisten sind zwar in der Regel wirksamer als Placebo, aber dennoch weniger effektiv als PPI [3]. In dieser Substanzgruppe kommt es durch regelmäßige Einnahme rasch zu einer Abschwächung der antisekretorischen Wirkung (Tachyphylaxie) [5]. Zur dauerhaften Therapie einer Refluxerkrankung sind beide Medikamentengruppen daher nicht geeignet.

Prokinetika (wie beispielsweise Metoclopramid, Domperidon, Cisaprid) wirken positiv auf die Motilität im Bereich

des oberen Gastrointestinaltrakts und wurden früher bei der Refluxerkrankung angewendet. Die Wirksamkeit ist jedoch marginal; aufgrund erheblicher kardialer Nebenwirkungen mit Auslösung von Herzrhythmusstörungen wurde Cisaprid darüber hinaus inzwischen vom Markt genommen.

Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind seit einigen Jahren die Mittel der Wahl zur Therapie sowohl der erosiven als auch der nichterosiven GERD. Der Wirkungsmechanismus von Protonenpumpeninhibitoren beruht auf einer irreversiblen Hemmung der luminal in den Belegzellen gelegenen H⁺/K⁺-ATPase mit konsekutiver Herabsetzung der Salzsäureproduktion. Dieses Enzym ist für den Transport der Protonen in den Magensaft verantwortlich. Es erfolgt eine Anhebung des pH-Werts (> 4) im Refluat, so dass eine schnellere Abheilung von erosiven Ösophagitiden erreicht wird [10].

Protonenpumpeninhibitoren sind sogenannte Prodrugs; sie werden erst in saurer Umgebung in die eigentliche Wirkform umgewandelt. Die Einnahme sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen. **Tabelle 2** fasst die wichtigsten Substanzen und die empfohlenen Tagesdosen in Abhängigkeit von der Therapiesituation zusammen.

Ziel ist es, in der akuten Situation mit einer hohen PPI-Dosis zu starten (**Tab. 2**). Im Verlauf kann dann bei gutem Ansprechen eine Step-down-Therapie erfolgen. Eine Dauertherapie kann mit niedrigen Dosen des PPI erfolgen.

PPI zeigen ein relativ kleines Spektrum an Nebenwirkungen. Beschrieben sind ein Vitamin-B₁₂-Mangel bei Langzeittherapie, eine Erhöhung des Gastrinspiegels, möglicherweise Fortschreiten einer Korpusgastritis sowie intestinale bakterielle Fehlbesiedelung (Blähungen, Durchfälle). Für Patienten, die dauerhaft mit PPI behandelt werden müssen, ist bei Vorliegen einer Helicobacter-pylori-Infektion aufgrund des möglichen Risikos für die Entstehung eines Magenkarzinoms eine Eradikation insbesondere bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) zu erwägen [11].

Wichtig ist, Interaktionen mit anderen Medikamenten wie beispielsweise Vitamin-K-Antagonisten, Phenytoin und Benzodiazepinen zu beachten. In einer aktuellen kanadischen Beobachtungsstudie wurde gezeigt, dass die kombinierte Gabe von Clopidogrel und PPI (Ausnahme Pantoprazol, das nicht das Cytochrom P450-2C19 inhibiert) nach einem Myokardinfarkt mit einem erhöhten Risiko eines Reinfarkts assoziiert ist [9]. Basierend auf diesen Daten sollte daher für Patienten nach Myokardinfarkt und bei Clopidogrel-

Tab. 2. Empfohlene Tagesdosen von Protonenpumpeninhibitoren in der Therapie der GERD

Arzneistoff	Orale Dosis bei GERD [mg]	
	Akute Therapie	Dauertherapie
Omeprazol	40	20
Esomeprazol	40	20
Lansoprazol	30	15
Pantoprazol	40	20
Rabeprazol	20	10

Einnahme bei gesicherter Indikation für eine PPI-Therapie Pantoprazol gewählt werden.

Therapie der NERD/ERD

Bei einer NERD wird mit einer einmal täglichen Gabe eines PPI in halber bis voller Standarddosis für 2 bis 4 Wochen begonnen. Etwa 60 % der Patienten werden so beschwerdefrei [16]. Im Falle eines Therapieansprechens sollte die Therapie zunächst beendet werden und bei Auftreten eines Rezidivs bedarfsorientiert fortgeführt werden [19]. Besteht kein Therapieerfolg, so empfiehlt sich eine Erhöhung der PPI-Dosis (doppelte Standarddosis).

Bei der ERD kann insbesondere bei schwerer Ösophagitis von Beginn an eine höhere PPI-Dosis (2-mal eine Standarddosis, gegebenenfalls auch Erhöhung im Verlauf auf 3-mal eine Standarddosis) für 4 bis 8 Wochen erforderlich sein. Die therapeutischen Ziele sind in erster Linie die Beschwerdefreiheit des Patienten und in zweiter Linie die Abheilung der Läsionen. Behandlungsstrategie der Wahl ist die Step-down-Therapie. Langfristig kommen eine Bedarfstherapie, eine Intervalltherapie, aber auch Dauertherapie (bei schwerer Ösophagitis) mit Versuch der Dosisreduktion symptomorientiert in Betracht.

Bleibt unter den genannten Regimen der Erfolg der Akuttherapie aus, ist der nächste Schritt die Überprüfung der Compliance sowie die Objektivierung des Reflux durch pH-Metrie. Hierbei sollte bedacht werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen pH-Metrie unter zweimal täglicher PPI-Einnahme gering ist. In einer retrospektiven Analyse von über 2000 ambulanten pH-Metrien fand sich unter einmal täglicher PPI-Einnahme in 31 % der Fälle eine pathologische pH-Metrie, unter der doppelten Tagesdosis nur in 3,8 % [2]. Bei Vorliegen von typischen Refluxsymptomen ergab die pH-Metrie unter zweimal täglicher PPI-Einnahme in 7 % der Fälle pathologische Werte, bei extraösophagealen Symptomen nur in 1%! Für Patienten mit Beschwerdepersistenz unter hochdosierter PPI-Therapie kann hier die Durchführung einer kombinierten pH-Impedanz-Messung zum Ausschluss eines nichtsauren Reflux hilfreich sein [15]

Bestätigt sich eine GERD als Ursache der Beschwerden, können individualisiert die zusätzliche Gabe eines H₂-Blockers zur Nacht sowie die Gabe von Antazida und Prokinetika erwogen werden. Eine Reduktion der transienten Sphinkterrelaxationen (TLERS) ist mit Baclofen, einem selektiven GABA_B-Rezeptorantagonisten möglich [21]. Dies ist sowohl für sauren als auch nichtsauren Reflux eine Therapieoption. Limitiert ist der Einsatz von Baclofen aufgrund seiner Nebenwirkungen mit Müdigkeit und zentralnervösen Interaktionen.

Bei fehlendem Säurereflux (funktionellem Sodbrennen) sind die therapeutischen Möglichkeiten beschränkt, es kann eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z.B. Citalopram) in Erwägung gezogen werden.

Ergänzend sei noch darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit Beschwerden einer Refluxerkrankung ohne Alarmsymptome und ohne Risikofaktoren (s. o.), bei denen initial keine Endoskopie durchgeführt wurde, auch eine empirische Therapie mit einem PPI in Standarddosis über vier Wochen

möglich ist. Eine aktuelle Studie aus Italien bestätigte, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Ansprechraten und der Lebensqualität zwischen einer empirischen und einer Endoskopie-gesteuerten Therapie gibt, wobei die empirische Therapie sich als kosteneffektiver erwies [7].

Bestehen nach der Akuttherapie weiterhin Beschwerden oder sind höhere PPI-Dosen erforderlich, sollte jedoch eine endoskopische Untersuchung angeschlossen werden.

Therapie bei extraösophagealer Manifestation

Die Sicherung der Diagnose einer extraösophagealen Manifestation einer gastroösophagealen Refluxerkrankung ist häufig schwierig. Dazu zählen Manifestationen wie Husten, Laryngitis, Asthma bronchiale, nichtkardialer Thoraxschmerz und nicht selten auch Schlafstörungen.

Nach Ausschluss anderer Ursachen sollte zunächst ebenfalls ein Therapieversuch mit PPI (in doppelter Standarddosis) für 4 bis 6 Wochen erfolgen. Beim Reflux-assoziierten Asthma wird eine längerfristige (3 Monate) Therapie empfohlen. Tritt darunter eine klinische Besserung bei den Patienten auf, so gelten die Diagnose und der kausale Zusammenhang als gesichert.

Chirurgische Therapie

Als chirurgische Therapieoption steht bevorzugt die laparoskopische Fundoplicatio zur Verfügung. Indikationen zur operativen Therapie sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tab. 3. Indikationen zur laparoskopischen Fundoplicatio

OP-Indikation
Volumenreflux/extraösophageale Symptome (insbesondere bei Hiatushernie)
Patientenwunsch/Nebenwirkungen einer PPI-Dauertherapie
Insuffizientes Therapieansprechen auf adäquate medikamentöse Therapie

In einer europäischen multizentrischen Studie wurden 554 Patienten mit GERD nach Abheilung einer Ösophagitis randomisiert einer medikamentösen Therapie mit Esomeprazol (20 mg) oder einer laparoskopischen Antirefluxchirurgie zugeführt [13]. Nach drei Jahren waren 93 % der medikamentös Behandelten und 90 % der Operierten anhaltend beschwerdefrei. In der medikamentösen Gruppe war bei 23 % der Patienten eine Dosissteigerung zur Symptomkontrolle notwendig. In der chirurgischen Gruppe traten postoperativ signifikant häufiger eine Dysphagie und Flatulenz auf.

Somit kann man schlussfolgern, dass die laparoskopische Antirefluxtherapie insbesondere in erfahrenen Zentren und bei sorgfältig ausgewählten Patienten (s. o.) eine Alternative zur medikamentösen Therapie darstellt. Allerdings sollte man bedenken, dass etwa 30 % der Patienten nach einer Operation erneut PPI einnehmen müssen [14].

Endoluminale Therapie

Die endoskopische Therapie der GERD (Nahtverfahren, Radiofrequenztherapie, Injektions- oder Implantationstechniken) hat sich bisher im Langzeitverlauf als wenig effektiv erwiesen und ist außerhalb von Studien nicht indiziert.

Ausblick

Die Prävalenz und Inzidenz der GERD hat in den westlichen Ländern in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Bei der Lebenserwartung zeigt sich kein Unterschied zwischen Patienten mit mäßiger Reflux-Symptomatik und der Normalbevölkerung. Das Krankheitsbild bleibt häufig über Jahre stabil. Blutungen oder Strikturen als Komplikation einer GERD sind in den letzten Jahren aufgrund eines frühen und effektiven Therapiebeginns sehr selten geworden. Mit dem Vorliegen eines Barrett-Ösophagus muss je nach Schweregrad der GERD bei 1 bis 10% der Patienten gerechnet werden. Standardtherapie ist und bleibt weiterhin die Gabe von PPI. Pharmakologische Weiterentwicklungen wurden beispielsweise mit AGN-201904-Z, einem neuen, langsam absorbierbaren, säurestabilen pro-PPI umgesetzt, der systemisch rasch zu Omeprazol umgewandelt wird. In einer randomisierten, Untersucher-geblindeten Studie an 24 gesunden, Helicobacter-pylori-negativen männlichen Probanden führte AGN-201904 in einer 5-tägigen Gabe von 600 mg pro Tag zu einer signifikant stärkeren und anhaltenderen Säuresuppression als 40 mg Esomeprazol. Diese Substanz könnte damit aufgrund der nur einmal täglich erforderlichen Einnahme und der besseren Säuresuppression den bisherigen PPI überlegen sein [8].

Endoskopische Therapieformen konnten sich bisher außerhalb von Studien nicht etablieren.

Aufgrund der hohen Prävalenz der GERD, die nach neuer Erkenntnislage eher noch höher liegt als bisher angenommen, und aufgrund des hohen klinischen Leidensdrucks bei den Patienten ist und bleibt die GERD weiterhin eine medizinische Herausforderung sowohl aus therapeutischer als auch aus ökonomischer Sicht.

Modern therapy of gastroesophageal reflux disease

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common diseases present worldwide. It is more common in western countries and affects 10 to 20% of the population. About 20 to 40% of patients have sporadic reflux symptoms. However, gastroesophageal reflux disease is defined by the presence of significant restrictions of quality of life due to reflux symptoms or/and the risk of organic complications by increased gastroesophageal reflux.

GERD summarises different manifestations such as non erosive reflux disease with the endoscopic lack of inflamed mucosa (NERD), erosive oesophagitis with inflamed mucosal lesions of different severity levels (ERD), Barrett oesophagus, and extraoesophageal manifestations. To define a uniform terminology and classification leading to an improvement of therapeutic approaches, an international consensus group developed the *Montreal definition and classification* in 2006.

Excluding complications of GERD such as oesophageal stricture formation, ulcerations, Barrett oesophagus, or adeno carcinoma, appropriate long term therapy controls reflux symptoms. In most cases, this can be achieved by either treatment with anti-acid medication such as proton pump inhibitors (PPI) or surgical anti-reflux procedures with laparoscopic fundoplication. Both procedures are equivalent in their long term outcome and must be discussed individually with each patient regarding their advantages and disadvantages. So far, alternative therapeutic options such as endoscopic treatment of GERD were clinically not successful.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitor, endoluminal therapy, Barrett oesophagus, fundoplication

Literatur

1. Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E, Holscher AH. [Prevalence of reflux symptoms in the general population of Cologne]. *Z Gastroenterol* 2007;45:177–81.

2. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:283–9.
3. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798–810.
4. Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Antacid drug use and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:526–33.
5. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625–32.
6. Fill MS, Malfertheiner MV, Monkemüller K, et al. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey. *Digestion* 2009;79:115–20.
7. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, et al. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:267–75.
8. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:187–99.
9. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713–8.
10. Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, et al. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:617–28.
11. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. [Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux]. *Z Gastroenterol* 2005;43:163–4.
12. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652–6.
13. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207–13.
14. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 May 31. [Epub ahead of print]; doi:10.1016/j.cgh.2009.05.021; (Letzter Zugriff am 28.09.09).
15. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398–402.
16. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut* 2005;54:746–51.
17. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275–85.
18. Sheu BS, Chang WL, Cheng HC, Kao AW, et al. Body mass index can determine the healing of reflux esophagitis with Los Angeles grades C and D by esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2209–14.
19. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:657–65.
20. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
21. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243–51.
22. Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009;137:588–97.
23. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354–9.

Moderne Therapie der Refluxerkrankung

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) ist falsch?

- A Sporadisch wiederkehrende Refluxsymptome fallen nicht unter die Diagnose GERD
- B Die Prävalenz der GERD liegt hierzulande bei 10 bis 20 %
- C Die Diagnose setzt das Vorliegen einer Ösophagitis voraus
- D Eine GERD kann sich als Asthma bronchiale äußern

2. Was ist kein ätiologischer Faktor für eine GERD?

- A Pathologische Relaxationen des unteren Ösophagus-sphinkters
- B Hiatushernie
- C Schwangerschaft
- D Ballaststoffreiche Ernährung

3. Welche Aussage zur Diagnostik der GERD ist falsch?

- A Eine endoskopische Abklärung ist obligatorisch
- B Sodbrennen ist das sensitivste Symptom der GERD
- C Differenzialdiagnosen sind u. a. Ösophagus-/Magenkarzinom und Ulkuskrankheit
- D Eine pH-Metrie kann z. B. bei chronischem Husten zur Sicherung einer GERD-Diagnose hilfreich sein

4. Welche Aussage zur GERD-Therapie ist richtig?

- A Übergewicht verschlechtert die Heilungschancen
- B In vielen Fällen lässt sich durch Lebensstiländerung eine nachhaltige Linderung der Beschwerden erreichen
- C Antazida werden als Basistherapie eingesetzt
- D Metoclopramid unterliegt einer raschen Wirkungsschwächung

5. Welche Aussage zu Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist richtig?

- A Die Wirkform von PPI ist das unveränderte Molekül
- B PPI haben einen irreversiblen Wirkungsmechanismus
- C PPI heben den pH-Wert des Refluats auf > pH 6, also fast in den Neutralbereich
- D PPI sollen abends eingenommen werden

6. Welches Standard-Dosierungsschema wird für Lansoprazol bei GERD empfohlen?

- A 15 mg/Tag in der Akutphase, 30 mg/Tag in der Langzeittherapie
- B 30 mg/Tag in der Akutphase, 30 mg/Tag in der Langzeittherapie
- C 40 mg/Tag in der Akutphase, 20 mg/Tag in der Langzeittherapie
- D 30 mg/Tag in der Akutphase, 15 mg/Tag in der Langzeittherapie

7. Welche Aussage zu Neben- und Wechselwirkungen von PPI ist richtig?

- A Bei PPI-Langzeittherapie kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel auftreten
- B Bei Patienten > 70 Jahre sollte bei PPI-Dauertherapie eine Helicobacter-pylori-Eradikation durchgeführt werden
- C Patienten unter Clopidogrel-Therapie sollten bevorzugt Esomeprazol erhalten
- D Bei Gabe von Omeprazol sind keine Interaktionen mit Phenprocoumon bzw. Warfarin zu erwarten

8. Therapie der nichterosiven (NERD) oder erosiven (ERD) Form der GERD: welche Aussage ist falsch?

- A Mit 2- bis 4-wöchiger PPI-Therapie werden etwa 60% der NERD-Patienten beschwerdefrei
- B NERD-Patienten, die unter Akuttherapie beschwerdefrei werden, benötigen zunächst keine weitere Therapie
- C Wichtigstes Therapieziel bei ERD ist die Abheilung der Schleimhautläsionen
- D Bei schweren ERD-Erkrankungen kommt eine Dauertherapie in Betracht

9. Was ist keine Therapieoption bei GERD?

- A Die probatorische Gabe eines PPI über 4 Wochen bei Patienten ohne Alarmsymptome oder Risikofaktoren
- B Die Gabe von Ranitidin zur Nacht zusätzlich zu einer PPI-Therapie
- C Die Gabe von Baclofen zur Reduktion der transienten Sphinkterrelaxationen
- D Die Gabe von PPI in halber Standarddosis bei GERD-assoziiertem Husten

10. Welche Aussage zur nichtpharmakologischen Therapie der GERD ist falsch?

- A Chirurgische Therapie der Wahl ist die laparoskopische Fundoplicatio
- B Nach chirurgischer Therapie sind Rezidive von Reflux-assoziierten Beschwerden selten
- C Eine mögliche Nebenwirkung der chirurgischen GERD-Therapie sind Schluckstörungen
- D Endoskopische Therapieverfahren sind bislang nur im Rahmen von Studien indiziert

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

Lösungen aus Heft 9/2009:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Moderne Therapie der Refluxerkrankung

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 Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) 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 sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten 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. 11 2009 bis
15. 12 2009)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Dezember 2009 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Stellenwert der Glucocorticoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis

Sylvia Meske und Hans-Jürgen Hesselschwerdt, Bad Krozingen

Seit 1948 ist die Gabe von Glucocorticoiden Standardtherapie zur Beherrschung der rheumatoiden Arthritis im Schub, der komplizierten rheumatoiden Arthritis und der milde verlaufenden Form im Senium. Die aktuellen Leitlinien empfehlen zur Minimierung von Krankheitsschüben, zum Erhalt der biosozialen Fähigkeiten der Betroffenen und zur sicheren Vermeidung von organischen Spätschäden die Kombination einer DMARD-Therapie mit einer Low-Dose-Glucocorticoid-Therapie. Ein rationaler Glucocorticoid-Einsatz ist nur möglich, wenn die Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegen mögliche gravierende Gesundheitsschäden durch den Spontanverlauf der rheumatoiden Arthritis individuell und krankheitsadaptiert abgewogen wird. Die Dosierung sollte nach dem Grundsatz „so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“ gewählt werden.

Arzneimitteltherapie 2009;27:355–60.

Die systematische Glucocorticoid-Therapie bei rheumatischen Erkrankungen wurde 1948 von Philip Hench an der Mayo-Klinik in Rochester, USA, eingeführt. Die erste Patientin, eine 29-jährige, seit 4½ Jahren an rheumatoider Arthritis erkrankte Frau, die aufgrund von multiplem Gelenkbefall bettlägerig war, erhielt eine Injektion von 100 mg Cortison. Die Wirkung setzte nach 48 Stunden mit deutlicher Schmerzreduktion ein, nach einer Woche bestand Beschwerdefreiheit. 16 weitere Patienten reagierten ebenfalls mit glänzenden Remissionen; allerdings zeigte sich, dass die Wirkung rasch nachließ, wenn keine dauerhafte Therapie eingeleitet wurde. Der wohl berühmteste Patient von Hench war der Maler Raoul Dufy, der „La Cortisone“ sogar im Bild verewigte. Dufy war möglicherweise auch ein prominentes Opfer der Glucocorticoid-Therapie, denn nachdem er durch Cortison noch eine Zeit großer Schaffenskraft erleben durfte, starb Dufy innerhalb weniger Stunden an einer unstillbaren Darmblutung. Ein Zusammenhang wurde damals allerdings nicht gesehen.

Die Therapie mit Glucocorticoiden wird seit Anbeginn wegen des möglichen Auftretens gravierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen kontrovers diskutiert, wobei die nicht selten emotional belastete Diskussion die Relation zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen mitunter verzerrt. Dieser Artikel möchte einen Beitrag zur rationalen Glucocorticoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis leisten.

Anwendung von Glucocorticoiden bei rheumatoider Arthritis

Der Einsatz von Glucocorticoiden wird inzwischen als Basistherapie der rheumatoiden Arthritis angesehen. Entzündungshemmung, Schmerzlinderung, Verminderung der

Gelenkerstörung und Verbesserung der Langzeitprognose sind durch Studienergebnisse gesichert [8, 21, 25, 37, 39, 42]. Der entzündungshemmende Effekt der Glucocorticoide ist dem der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) überlegen, lässt allerdings mit der Zeit nach. Nach Absetzen droht ein Rebound-Effekt [2].

Eine Kombination mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) in der Alltagsroutine ist sinnvoll und entspricht der Anwendungsrealität. Je nach Beobachtungskollektiv erhalten 30 bis 60 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis in wechselnder Höhe entsprechend des Krankheitsverlaufs Glucocorticoide als Dauertherapie [12, 32, 35, 40].

Indikationen

Zu den Indikationen einer Glucocorticoid-Therapie gehören rheumatoide Arthritis im frühen Stadium zur Überbrückung der Symptome, bis die Wirkung der DMARDs einsetzt (Evidenzgrad I) [2], rheumatoide Arthritis mit Organbeteiligung und Vaskulitis, rheumatoide Arthritis im Schub, rheumatoide Arthritis im Alter ohne hohe Aktivität sowie Kontraindikationen für NSAR und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer, „Coxibe“). Die intraartikuläre Anwendung von Depot-Glucocorticoiden wurde aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und der geringen Komplikationsrate mit einem Evidenzgrad II in die Therapieleitlinien der juvenilen idiopathischen Arthritis aufgenommen [1, 2].

Dr. med. Sylvia Meske, Dr. med. Hans-Jürgen Hesselschwerdt, Theresienklinik, Herbert-Hellmann-Allee 11, 79189 Bad Krozingen, E-Mail: meske@theresienklinik.de

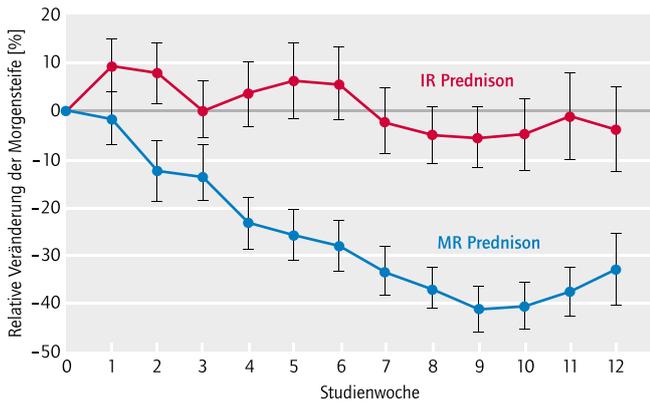


Abb. 1. Veränderung der Morgensteife unter herkömmlichem Prednisone im Vergleich zur Tempus-Variante [nach 10]

IR=sofortige Wirkstofffreisetzung; MR=modifizierte Wirkstofffreisetzung

Eingesetzte Glucocorticoide und ihre Dosierung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte die Dosierung einer Langzeitbehandlung 0,2 mg/kg KG Prednisoneäquivalent pro Tag nicht überschreiten (Evidenzgrad IIIa) [1, 32]. In der oralen Langzeittherapie haben sich Prednisone (z. B. Decortin®) und Prednisolon (z. B. Decortin H®) als Mittel der Wahl in einer Dosierung von 1 bis 12 mg pro Tag, meist jedoch unter 7,5 mg als „Low-Dose-Therapie“, durchgesetzt. Eine Übersicht über die verschiedenen Dosisbereiche der oral applizierten Glucocorticoide gibt **Tabelle 1**.

Für die intravenöse Gabe bei hoher Krankheitsaktivität oder Organmitbeteiligung steht unter anderem Hydrocortison zur Verfügung, welches als Bolustherapie bis zu 2 mg/kg Körpergewicht täglich über 3 Tage oder als Infusion bis zu 1 g über 1 Stunde appliziert wird. Krankheitsadaptiert erfolgt die Reduktion möglichst innerhalb eines Monats bis zur niedrigsten möglichen Erhaltungsdosis.

Seit April 2009 steht eine Prednisone-Variante als Tempus-tablette (Lodotra®) mit veränderter Freisetzung zur Verfügung, die um 22 Uhr eingenommen ihren Wirkstoff erst zwischen 1 und 2 Uhr morgens vor Anstieg des Interleukin(IL)-6-Serumspiegels abgibt [7, 10, 11, 16]. Dadurch wird die Morgensteife und somit der HAQ(Health assessment questionnaire)-Wert signifikant gegenüber der herkömmlichen Darreichungsform gebessert (**Abb. 1**). Zudem kommen kristalline Depot-Formen (z. B. Triamcinolonhexacetonid [z. B. Lederlon®], Dosierung siehe **Tab. 2**)

Tab. 1. Orale systemische Applikation von Glucocorticoiden

Dosisbereich	Dosierung (Prednisoneäquivalent)
Pulstherapie	2–10 mg/kg KG/Tag
Hochdosistherapie	1–2 mg/kg KG/Tag
Mittlere Dosis	0,2–1 mg/kg KG/Tag
Niedrige Dosis	<0,2 mg/kg KG/Tag

Tab. 2. Dosierung von Triamcinolonhexacetonid bei intraartikulärer Applikation

Lokalisation	Dosierung
Große Gelenke	0,5–1,0 mg/kg KG
Mittlere Gelenke	0,2–0,5 mg/kg KG
Kleine Gelenke	0,1–0,2 mg/kg KG

und lipidgebundene Glucocorticoide (z. B. Dexamethason-21-palmitat [z. B. Lipotalon®]) als intraartikuläre Darreichungsform zum Einsatz, vor allem bei oligoartikulären Formen oder nicht beherrschbarer Aktivität in Einzelgelenken trotz prinzipiell guten Ansprechens auf DMARDs und/oder Biologicals [2, 32].

Bei bestehenden Kontraindikationen gegen Glucocorticoide ist möglicherweise das neue Biological Tocilizumab (RoACTEMRA®) interessant, das wie die Glucocorticoide primär die IL-6-Wirkung beeinflusst. Bei primär erhöhtem IL-6-Serumspiegel konnte in einer Studie von Tsuru et al. bei Ansprechen auf eine 4-wöchentliche Therapie mit 8 mg/kg Körpergewicht Tocilizumab die Einnahme von Glucocorticoiden weiter reduziert werden [41]. Anlässlich dieses Ergebnisses darf diskutiert werden, ob Tocilizumab in Kombination mit Glucocorticoiden das Therapieergebnis bei hochflorider destruierender rheumatoider Arthritis gegenüber anderen Therapiekombinationen signifikant verbessern kann oder ob durch zusätzliche Gabe von Tocilizumab eine High-Dose-Glucocorticoid-Therapie in eine weniger riskante Low-Dose-Glucocorticoid-Therapie überführt werden kann.

Low-Dose-Langzeittherapie

Studienergebnisse zur Wirksamkeit

Gegenüber einer alleinigen Therapie mit DMARD und Placebo über zwei Jahre führt der zusätzliche Einsatz von 5 bis 7,5 mg Prednisolon zu einer signifikanten Verlangsamung der radiologischen Progression (**Abb. 2**) [2, 20, 23, 28, 29, 31, 34, 42, 45]. Kirwan et al. haben hierzu für das Cochrane Institut eine bemerkenswerte Sammlung wissenschaftlicher Publikationen gesichtet und bewertet. Daraus ging hervor, dass – unabhängig vom Einsatz von DMARDs – nach einem Jahr Glucocorticoid-Therapie 67,2% und nach zwei Jahren 61,3% der behandelten Patienten signifikant weniger Erosionen zeigten [27]. Nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) verdoppelte sich die Remissionsrate der rheumatoiden Arthritis durch die Glucocorticoid-Therapie [2, 34].

Auf dem EULAR(European league against rheumatism)-Kongress 2009 wurde von Hetland eine interessante Arbeit zur Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden vorgestellt. Die Ergebnisse belegen, dass ein früher Einsatz von DMARDs bei beginnender rheumatoider Arthritis in Kombination mit einer intraartikulären Gabe von Betamethason nach fünf Jahren zu einer DAS(Disease activity score)-Remission von 79% führen kann [24].

Das Cochrane-Institut stellte anhand zweier Studienreviews fest, dass eine Low-Dose-Glucocorticoid-Therapie der Placebo-Gabe auf dem 95%-Konfidenzintervall bezüglich der Kriterien schmerzhaft geschwollene Gelenke, Schmerzempfindung und Funktionsstatus überlegen ist, nicht jedoch bezüglich Verbesserung von Griffstärke oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Gemessen am Therapieerfolg mit einer Basistherapie mit Chloroquin sind Glucocorticoide nicht unterlegen [9, 13, 22].

Die Auswertung von 10068 ambulant behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in der Datensammlung der Deutschen Rheumatologischen Kooperationszentren

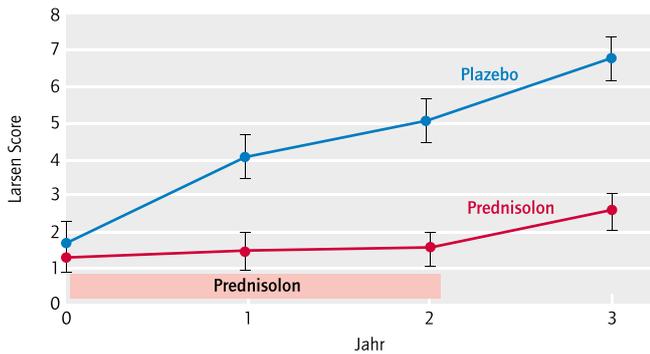


Abb. 2. Überlegenheit von Glucocorticoiden gegenüber Placebo in der Langzeitbeobachtung [nach 28]

aus dem Jahr 2001 registriert sind, ergab einen regelhaften Gebrauch konsequent niedrig dosierter Glucocorticoide in Kombination mit DMARDs und Biologicals. Allerdings gibt es hier erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen [30, 40]. So werden TNF-(Tumornekrosefaktor-)Antikörper zu 81 %, Ciclosporin zu 80 %, Leflunomid zu 70 %, Methotrexat (MTX) zu 63 % und Sulfasalazin (SAS) zu 55 % mit Glucocorticoiden kombiniert. Bedenkt man, dass milde Formen eher mit Sulfasalazin und Fälle, in denen eine Therapie mit MTX erfolglos war, eher mit Ciclosporin oder Biologicals behandelt werden, so ergibt sich bei der Betrachtung der Daten zur Therapie bei rheumatoider Arthritis die Notwendigkeit des Glucocorticoid-Einsatzes bei schwereren Verlaufsformen.

Die BeST-Studie, an der 508 Patienten mit rheumatoider Arthritis teilnahmen, ergab für eine Subgruppe, die zunächst eine Prednison-Stoßtherapie in absteigender Dosierung von 60 mg auf 7,5 mg in Kombination mit MTX und SAS und später 7,5 mg Prednison in Kombination mit MTX und Ciclosporin erhalten hatte, eine signifikant schnellere Besserung von Schmerzen, Alltagsaktivität, Entzündungsparametern im Blut und mentalen Kriterien im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich mit DMARDs behandelt wurden. Allerdings war dieser Effekt nach einem Jahr nur noch gering ausgeprägt [43]. Diese methodisch einwandfreie und sehr aufwendige Studie zeigt für die Alltagspraxis vor allem, dass es zu Beginn der Therapieplanung bei rheumatoider Arthritis darauf ankommt, den Patienten exakt in seiner klinischen und sozialen „Betroffenheit“ zu erfassen, um eine individuell optimale möglichst nebenwirkungsfreie und wirksame Langzeittherapie zu initiieren.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Nebeneffekte unter der Therapie mit Glucocorticoiden treten zwar deutlich häufiger unter hohen Dosen auf, werden jedoch auch bei Langzeittherapie mit $\leq 7,5$ mg Prednisonäquivalent pro Tag beobachtet. In der Alltagspraxis relevant sind unter anderem Osteoporose, endokrine und metabolische Effekte, Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Haut und Sehkraft sowie gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektionen und psychische Alterationen.

Nüsslein warnte beim Rheuma-Update 2007 anlässlich der Studienlage vor Gewichtszunahme, Bluthochdruck, Glaukom, Cushing-Syndrom sowie gastrointestinales Be-

schwerden unter Glucocorticoid-Therapie gegenüber alleiniger DMARD-Anwendung [12, 34]. Diese potenziellen Gefahren sowie ein verdoppeltes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln, und die Möglichkeit der Entwicklung avaskulärer Nekrosen werden auch in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) als therapiebegrenzend benannt [2].

Bewegungsapparat

Die Entwicklung einer Osteoporose unter Glucocorticosteroiden ist multifaktoriell: Osteoblasten- und Osteoklastenvorläuferzellen entstehen verzögert, die Osteoblastenaktivität ist vermindert, die Apoptose der Osteoblasten und Osteozyten ist beschleunigt, das Knochenremodelling ist verlangsamt und die Dicke der neu geformten Knochen trabekel ist erniedrigt.

Bereits unter einer Dosierung von $< 7,5$ mg Prednisonäquivalent besteht eine Verdoppelung des Osteoporose-Risikos, das exponentiell mit der Dosis steigt. Die Frakturrate ist britischen Daten aus der Allgemeinpraxis zufolge bei Langzeiteinnahme von 2,5 mg Prednison pro Tag um 55 %, bei 7,5 mg bereits um 400 % höher als in einem Vergleichskollektiv ohne Glucocorticoid-Therapie. Die Ergebnisse sind schwierig zu interpretieren, da auch eine hohe Rheumaaktivität und die Bewegungseinschränkung der Betroffenen zu einer erhöhten Freisetzung von RANK-Ligand (Osteoklasten-Differenzierungsfaktor) und einem nachfolgend vermehrten Knochenabbau führen. Zur Osteoporoseentwicklung tragen Krankheitsaktivität, Medikation und eine eventuell vorbestehende verminderte Knochendichte stets gemeinsam bei [17].

Van Staa et al. haben 66 Arbeiten über Glucocorticoid-induzierte Knochendichteveränderung und 23 Arbeiten über die Entwicklung von Knochenbrüchen unter Glucocorticoiden ausgewertet und die Ergebnisse in einem Review zusammengefasst. Danach führt eine Einnahme von mehr als 5 mg Prednisonäquivalent pro Tag innerhalb von 3 bis 6 Monaten zu einer Abnahme der Knochendichte und zur

Glossar

Biologicals: Biotechnisch hergestellte Therapeutika, die in der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, beispielsweise TNF- α -Antikörper, TNF-Rezeptor-Fusionsproteine, CD20-Antikörper, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, Interleukin-6-Rezeptorantikörper

DAS: Disease Activity Score; ein Punktesystem zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, in das die Anzahl der geschwollenen und der druckschmerzhaften Gelenke, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das Patientenurteil zur Krankheitsaktivität eingehen

DMARDs: Disease modifying antirheumatic drugs (auch „Basistherapeutika“), z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, D-Penicillamin, Sulfasalazin (= Salazosulfapyridin, SAS), Leflunomid

HAQ: Health Assessment Questionnaire, ein validiertes Fragebogeninstrument zur Erfassung der Alltagsbeeinträchtigung bei rheumatoider Arthritis

RANK-Ligand: Receptor activator of nuclear factor κ B-Ligand (RANKL; die Bindung von RANKL an den Rezeptor RANK leitet die Knochenresorption ein)

Entwicklung einer Frakturgefährdung. Das Risiko sinkt nach Absetzen der Glucocorticoide erfreulicherweise wieder ab und ist eng mit der kumulativen Dosis korreliert. Van Staa et al. folgern daraus, dass zusammen mit einer Glucocorticoid-Dauertherapie eine Osteoporoseprophylaxe betrieben werden sollte [44].

Die Osteonekrose hingegen ist bei niedriger Glucocorticoid-Therapie keine relevante Problematik und auch das Auftreten einer Steroidmyopathie wird bei einer Tagesdosis <7,5 mg Prednisonäquivalent nicht beschrieben [17].

Hormonhaushalt

Glucocorticoide steigern die Gluconeogenese in der Leber und den Blutzuckerspiegel über Insulinproduktion und Insulinresistenz. Das Auftreten von Hyperglykämien wird bereits unter Gabe von 2,5 mg Prednisonäquivalent pro Tag sowie bei intraartikulärer Glucocorticoid-Applikation berichtet. Der Blutglucosespiegel steigt in Abhängigkeit von der Glucocorticoid-Dosis, allerdings zeigt keine Studie ein Neuaufreten eines Diabetes mellitus unter Low-Dose-Therapie [17]. Durch Veränderung des Insulinstoffwechsels, Muskelatrophie, aber auch durch Veränderung der Leptin- und der TNF-Konzentration im Blut kann es zu verstärkter Nahrungsaufnahme und vermehrtem Fettabbau kommen. Unter Low-Dose-Glucocorticoid-Therapie wird eine Zunahme des Körpergewichts um 4 bis 8% innerhalb von zwei Jahren beschrieben [17]. Glucocorticoide vermögen außerdem die Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) zu blockieren, wodurch Estrogen- und Androgenspiegel sinken. Ein Effekt auf die Fertilität wird dadurch nicht beschrieben, wohl aber auf die Entwicklung einer Osteoporose, vor allem beim Mann [17].

Obwohl eine Gabe von 7,5 mg Prednisolon bereits nach 12 Wochen den basalen und ACTH-stimulierten Cortisolspiegel senkt, bleibt die Regulationsfähigkeit der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse generell im Normbereich [34]. Diese Regulationsfähigkeit ist unter anderem eine unabdingbare Voraussetzung dafür, dass unter Glucocorticoid-Therapie potenziell stressinduzierende krankheitsbedingte Aspekte wie notwendige operative Eingriffe weiterhin durch eine Steigerung der Cortisol-Freisetzung beantwortet werden können.

Kardiovaskuläres System

Bezüglich der Diskussion um ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) bei rheumatoider Arthritis sind zwei neuere auf dem EULAR-Kongress 2009 vorgestellte Arbeiten von Den Uyl et al. relevant. Bei 21 bzw. 18 Patienten in einem Frühstadium der rheumatoiden Arthritis konnte unter einer Glucocorticoid-Stoßtherapie mit abnehmender Dosierung von 30 bzw. 60 auf 7,5 mg gezeigt werden, dass trotz ansteigendem Gesamtcholesterol der atherogene Index (Quotient aus Gesamtcholesterol [TC] und HDL-Cholesterol [HDL]) infolge eines Anstiegs des HDL-Cholesterols sinkt und es zu keiner signifikanten Änderung von Blutdruck, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) kommt [18, 19].

Auch die endotheliale Funktion leidet nicht unter einer Dauertherapie mit 7,5 mg Prednison, die Atherogenese ist hierunter nicht erhöht [35]. Bedeutsam für die Alltags-

situation ist allerdings, dass Patienten, bei denen Rheumafaktoren im Serum nachgewiesen werden können (seropositive rheumatoide Arthritis), unter einer Therapie mit hohen Glucocorticoid-Dosen zwischen 20 und 50 mg/Tag gegenüber Patienten mit seronegativer rheumatoider Arthritis und dem unbehandelten Altersnormalkollektiv ein 3-fach größeres KHK-Risiko zeigen [35]. Eine anhaltend hohe Entzündungsaktivität erhöht das KHK-Risiko eher als eine Prednison-Therapie mit weniger als 10 mg pro Tag [17]. Eine therapiebedürftige Hypertonie wird bei etwa 20% der Patienten unter Glucocorticoiden gesehen, allerdings vor allem bei Dosierungen über 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag [17].

Haut und Endokrinium

Glucocorticoide wirken auf Keratinozyten und Fibroblasten mit katabolem Effekt auf die Haut, was sich als Atrophie, Purpura, Striae, Verletzlichkeit, Infektanfälligkeit, Steroidakne und Haarausfall zeigen kann.

Ein Cushing-Syndrom tritt bei etwa 5% der Patienten auf, die mehr als 5 mg Prednisonäquivalent pro Tag erhalten. Erstaunlicherweise ist die Datenlage zu diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dürftig, was darin begründet sein kann, dass sie von ärztlicher Seite nicht als so gravierend beurteilt werden und selten Konsequenzen für die Behandlung haben [17].

Immunsystem

Sianes et al. fanden in einer retrospektiven Studie bei 223 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die aufgrund gravierender Infekte stationär eingewiesen wurden und infolge der Infektionen verstarben, kein signifikant erhöhtes Risiko unter Glucocorticoid-Einnahme. Bei Multimorbidität und schweren Verläufen hingegen bestand ein signifikant erhöhtes Risiko, allerdings werden Glucocorticoide bei gravierenden Verlaufsformen auch höher dosiert [38]. Kohortenstudien aus den Jahren 1992 bis 2007 belegen, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die älter als 65 Jahre sind, unter laufender Glucocorticoid-Therapie das Risiko einer Hospitalisation aufgrund von Infekten erhöht ist [6]. Nimmt man die Ergebnisse von Alcalá et al. hinzu, die in einer Studie mit insgesamt 92 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis Basistherapie plus Glucocorticoide und alleinige Basistherapie verglichen hatten und nach einem Therapiejahr für die zusätzliche Glucocorticoid-Gabe keinen signifikanten Vorteil feststellen konnten [3], so darf und muss in der Tat der Einsatz von Glucocorticoiden in den Kontext von Alter, Multimorbidität, Krankheitsstadium und Alltagsbeeinträchtigung gestellt werden, wie es auch in den AWMF-Leitlinien diskutiert wird [2]. Auch die Höhe der Glucocorticoid-Dosis ist relevant: Das Risiko einer Pneumonie steigt mit zunehmender Prednisolon-Dosis (5 mg/Tag: Hazard-Ratio [HR] 1,4; 5–10 mg/Tag: HR 2,1; > 10 mg/Tag: HR 2,3) [34].

Denkwürdig sind auch Hinweise von Caplan und Nüsslein, wonach die Anwendung von Glucocorticoiden in den gängigen therapielevanten, der Krankheitsaktivität angepassten Dosen über 1 Jahr oder 10 Jahre das Mortalitätsrisiko um 14% bzw. 69% erhöhte, wobei Infektionen und Amyloidosen in der Glucocorticoid-Gruppe häufiger

auftraten [12, 34]. Dies wiederum ist jedoch meist Folge schwererer Verlaufsformen, so dass diskutiert werden muss, ob die erhöhte Sterberate eher Folge der Erkrankung als der Glucocorticoid-Einnahme war. So belegen von Da Silva zitierte Studien keine signifikant erhöhte Infektionsrate unter Low-Dose-Glucocorticoid-Therapie [2, 17].

Augen

Unter Anwendung von bis zu 15 mg Prednison pro Tag über fünf Jahre entwickeln 15% der Patienten Katarakte, ohne Glucocorticoide sind es 4,5%.

Die Glaukom-Entwicklung variiert extrem unter den Patienten. Sie scheint vor allem familiär und nicht allein durch eine Glucocorticoid-Therapie bedingt zu sein [17].

Gastrointestinaltrakt

Nach Da Silva et al. steigt das Risiko, ein Magengeschwür zu entwickeln, unter Glucocorticoiden auf dem 95%-Konfidenzintervall gegenüber Personen, die keine Glucocorticoide einnehmen, auf 1,1 bis 2. Bei gleichzeitiger Nutzung von Glucocorticoiden und NSAR beträgt das relative Risiko 4,4 [17].

Zentrales Nervensystem

Unterhalb einer Tagesdosis von 20 mg Prednisolon werden keine psychischen Probleme beschrieben. Die sogenannte Steroidpsychose tritt erst bei höheren Dosierungen (über 40 mg) auf [17].

Interessanterweise berichten Patienten im Gegensatz zur Studienlage bereits ab Dosierungen von 5 bis 7,5 mg Prednisolon pro Tag über subjektiv unangenehme Effekte wie Schlaflosigkeit, Depressionen und Unruhe, aber auch über Hautprobleme, Kurzatmigkeit, Beinödeme sowie Verschlechterung eines vorbestehenden Bluthochdrucks oder eines Glaukoms [26].

Rolle der zirkadianen Rhythmik und Ausblick

Die rheumatoide Arthritis zeigt gegen 8 Uhr morgens ihre maximale Entzündungsaktivität, was sich in der Morgensteife, aber auch in zirkadian unterschiedlich ausgeprägter Gelenkschwellung widerspiegelt [14]. Die Krankheitsaktivität ist unter anderem vom zirkadianen Glucocorticoid-Level abhängig. Melatonin ist gegenläufig wirksam zu Glucocorticoiden und erhöht die zellvermittelte Entzündungsantwort. Interferon gamma und IL-10 erreichen vormittags ihre Serumspiegel. Die Serumspiegel der Interleukine 1, 2 und 6 sind zwischen 1 und 4 Uhr morgens am höchsten. Auch TNF- α zeigt seinen Serumspiegel morgens [4, 14–16]. Allerdings sind die Tagesschwankungen der IL-6- und Cortisolspiegel erheblich, während diejenigen von TNF- α und anderen Interleukinen nur dezent ausfallen [36].

Unter morgendlicher Prednisolon-Gabe sinkt der Serumspiegel der Entzündungsmediatoren signifikant ab [4]. Werden allerdings 5 bis 7,5 mg Prednisolon um 2 Uhr morgens verabreicht, so reduziert sich die Morgensteife signifikant gegenüber der propagierten und bislang in der Alltagspraxis durchgeführten Einnahme um 7.30 Uhr. Ursache hierfür dürfte unter anderem die Abflachung des morgendlichen

IL-6-Gipfels durch verminderte Freisetzung sein [5, 10, 33]. Die Blockierung der Morgensteife hat zudem sozialmedizinisch relevante Aspekte, denn Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen abhängig vom Grad der Morgensteife eine erhebliche nachmittägliche Fatigue, was zu Arbeitsunfähigkeit und Ausscheiden aus dem Arbeitsprozess führen kann [46].

In der Praxis führte diese Tagesrhythmik immer wieder zu Off-Label-Use von Glucocorticoiden abends oder über Nacht. Die Einführung der neuen Prednison-Tempusgalenik ist insofern interessant, als sie – subjektiv angenehm gegen 22 Uhr eingenommen – morgens um 2 Uhr vor Anstieg des IL-6-Serumspiegels den Wirkstoff freisetzt. Dadurch werden die physiologischen Tageshormonschwankungen nicht negativ beeinflusst, die klinischen Erscheinungen der rheumatoiden Arthritis jedoch signifikant abgemildert [10, 11]. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob dadurch auch die Glucocorticoid-Dosis weiter gesenkt werden kann, um das Nutzen-Risiko-Profil weiter zu optimieren.

Resümee

Glucocorticoide sind ein wichtiger Therapiepfeiler in der modernen Rheumatherapie. Sie unterstützen die Langzeittherapie mit DMARDs und Biologicals, helfen NSAR und selektive COX-2-Hemmer einzusparen, wirken nachweislich krankheitsmodifizierend und verbessern signifikant die Lebensqualität der Betroffenen. Die positive Seite der Glucocorticoide darf jedoch nicht über gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen hinwegtäuschen. Für den optimalen Einsatz in der Alltagspraxis muss genau geprüft werden, ob durch den Einsatz eines Glucocorticoids die Krankheit im Einzelfall so wesentlich gebessert werden kann, dass eventuelle Nebenwirkungen nicht ins Gewicht fallen, beziehungsweise ob Nebenwirkungen im Gesamtkontext zum Wohl des Patienten in Kauf genommen werden sollten. In engem Arzt-Patienten-Kontakt ist engmaschig die Dosierung zu überprüfen und so niedrig wie möglich zu halten. Hochdosistherapien müssen streng anhand vitaler Komplikationen limitiert werden. Häufige Stoßtherapien sind eher ungünstig. Im Falle wiederholter Schübe unter Glucocorticoid-Therapie ist ein Wechsel der DMARD- oder Biological-Therapie früh zu diskutieren. Unter Glucocorticoid-Behandlung ist zudem engmaschig eine allgemeinärztliche Überwachung mit Prüfung von Herz-Kreislauf-Situation, Hormon- und Stoffwechsellage, einer möglichen Osteoporoseentwicklung, von dermalen und okulären Nebeneffekten sowie psychischen Alterationen zu gewährleisten. Entsprechende prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen dürfen nicht fehlen.

Danksagung

Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung von Herrn Dr. Kraus, Medical Manager bei Merck Serono, bezüglich der Nutzung des Merck Serono Archivs.

The importance of glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatoid arthritis

Since 1948 glucocorticoid therapy is well established in treating rheumatoid arthritis flare, complicated rheumatoid arthritis and mild rheumatoid arthritis in aged patients. Current guidelines recommend the combination

of DMARDs with low-dose-corticosteroids to minimize intermittent disease flares and to stabilize the patient's biosocial ability as well as to avoid late organic damage. Rational corticoid therapy combines individual and disease adapted use in doses as high as necessary and as low as possible, weighing the possible development of undesirable pharmacologic effects against disease related health defects.

Keywords: Glucocorticoid therapy, rheumatoid arthritis, DMARDs, low-dose-therapy

Literatur

1. AWMF Leitlinie Juvenile Arthritis (027/020).
2. AWMF Leitlinie Management der frühen Rheumatoiden Arthritis (060/002).
3. Alcalá M, Bte R, Saavedra M, Hernandez C, et al. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):Abstract No. 389.
4. Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Elfman L, Ryden AC, et al. Circadian rhythms of interleukine-6 in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:521-4.
5. Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Larsson A, Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997;56:27-31.
6. Bernatzky S, Bombardier C, Cividion A, Hux JE, et al. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):Abstract No. 132.
7. Bijlesma J, Jacobs J. Glucocorticoid chronotherapy in rheumatoid arthritis. Lancet 2008;371:183-4.
8. Bijlsma J, Hoes JN, van Everdingen A, Verstappen S, et al. Are glucocorticoids DMARDs? Ann N Y Acad Sci 2006;1069:268-74.
9. Boers M. Editorial: Studying the benefit/risk ratio of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007;34:661-3.
10. Buttgerit F, Doering G, Schaeffer A, Wite SL, et al. Efficacy of modified release versus standard prednisolone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:205-14.
11. Buttgerit F, Burmester G, Bijlesma J. Krankheitsmodifizierende Effekte bei der rheumatoiden Arthritis durch Glucocorticoide. Z Rheumatol 2007;6:522-4.
12. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates and outcome. J Rheumatol 2007;34:696-705.
13. Criswell L. The effectiveness of low-dose corticosteroids in the treatment of rheumatoid arthritis disease activity over the moderate term. Cochrane Database of Systemic Reviews 2009:Issue 3.
14. Cutolo M, Masi A. Circadian rhythms and arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2005;31:115-29.
15. Cutolo M, Straub RH, Buttgerit F. Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: Translation from bench to bedside. Ann Rheum Dis 2008;67:905-8.
16. Cutolo M, Straub RH. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects of the immune/inflammatory reaction. Science direct autoimmunity Reviews 2008;7:223-8.
17. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006;65:285-93.
18. Den Uyl D, Raterman HG, Lems WF, Dijkmans BAC, et al. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3): Abstract No 173.
19. Den Uyl D, Raterman HG, Nurmohamed MN, Dijkman BAC, et al. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):Abstract No 174.
20. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Alaart CF, van Zeben D, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study). Arthritis Rheum 2005;52:3381-90.
21. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Alaart CF, van Zeben D, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:406-16.
22. Gotzche PC, Johansen HK. Corticosteroids versus placebo and NSAIDs for rheumatoid arthritis. Review; PubMed, the Cochrane Database of Systemic Reviews 2009: Issue 1.
23. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2005;165:1293-7.

24. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Andersen LS, et al. EULAR 2009 Kongress. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):Abstract No 542.
25. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumjas D, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2007;66:1560-7.
26. Huscher G, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009;68:1119-24.
27. Kirwan JR, Bijlesma JWG, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticosteroids on radiological progression in rheumatoid arthritis (review). The Cochrane Collaboration. New York: John Wiley & Sons, 2007.
28. Kirwan JR. Effects of long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 2000;59(Suppl 2):1185-9.
29. Kirwan JR. Adverse effects of low-dose glucocorticoids and DMARD therapy in patients with RA – a complex relationship? Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4:568-9.
30. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995;33:142-6.
31. Malysheva O, Wahle M, Wagner U, Pierer M, et al. Low-dose prednisolone in rheumatoid arthritis: adverse effects of various disease modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2008;35:979-85.
32. Märker-Hermann E, Poralla T. Rheumatologischer Formenkreis. In: Wolff H-P, Weihs TR. Internistische Therapie 2008/2009. 17. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 2008:835-69.
33. Masy AT, Chrousos GP. Dilemmas of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: considerations of timing. Ann Rheum Dis 1997;56:1-4.
34. Nüsslein H. Rheumaupdate. 2. Rheumatologie-Seminar. RA: Therapie Glucocorticoide 4.2.1-4.3. Wiesbaden, 2.-3. März 2007.
35. Nüsslein H. Rheumaupdate. 3. Rheumatologie-Seminar. RA: Therapie Glucocorticoide 4.2. Wiesbaden, 29. Februar bis 1. März 2008.
36. Perry MG, Kirwan JR, Jessop DS, Hunt LP. Overnight variation in cortisol, interleukin-6, TNF factor alpha, and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:63-8.
37. Pincus Th, Luta G, Swearingen ChJ. Efficacy of 1-4 mg prednisone per day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal clinical trial. Ann Rheum Dis published online 12/2008; doi:10.1136/ard2008.095539.
38. Sianes M, Belmonte R, Judez E. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3): Abstract No 566.
39. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease – modifying anti rheumatic drug in patients with active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. A two year randomized trial. Arthritis Rheum 2005;52:3360-70.
40. Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. Arthritis Rheum 2005;53:740-7.
41. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, Nakashima H, et al. EULAR 2009. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3): Abstract No 586.
42. Van Everdingen AA, Jsiwertz VAN, Reesema DR, Bijlesma JWJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease modifying properties and side effects. Ann Intern Med 2002;236:1-12.
43. Van der Kooij, de Vries-Bouwstra JK, Goekort-Riesterman YPM, Ewald JAPM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;61:4-12.
44. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13:777-87.
45. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. Arthritis Rheum 2005;11:3371-80.
46. Westhoff G, Buttgerit F, Gromnica-Ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47:980-4.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Antidepressiva in der Schwangerschaft

Wie hoch ist das teratogene Risiko?

Kinder, deren Mütter in der frühen Schwangerschaft mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt worden waren, zeigten in einer großen dänischen Kohortenstudie ein leicht erhöhtes Risiko für Septumdefekte im Herzen. Dies galt insbesondere für die Einnahme von Sertralin und Citalopram. Das höchste Risiko wurde bei Verschreibungen von mehr als einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beobachtet.

Bis zu einem Fünftel der schwangeren Frauen sind von Depressionen während der Schwangerschaft betroffen. Eine medikamentöse Therapie muss deshalb die Gesundheit der Mutter gegen mögliche Risiken für den Fetus abwägen. Bis 2005 wurde in den meisten Studien, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) durchgeführt wurden, keine Verbindung mit größeren angeborenen Missbildungen beobachtet. Neuere Untersuchungen sprechen allerdings für ein erhöhtes Risiko für einen Nabelschnurbruch (Omphalocele), eine verfrühte Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte (Kraniosynostosis) und insbesondere für *kardiovaskuläre Nebenwirkungen*. Die Ergebnisse zu den verschiedenen auf dem Markt befindlichen SSRI sind widersprüchlich. Es gibt jedoch Hinweise, dass vor allem die Einnahme von Paroxetin (z. B. Ser-

oxat[®]) mit einem erhöhten Risiko für Missbildungen am Herzen einhergeht, aber auch Sertralin (z. B. Zoloft[®]), Fluoxetin (z. B. Fluxet[®]) und Citalopram (z. B. Cipramil[®]) sind in der Diskussion. Mögliche kardiovaskuläre Fehlbildungen waren der Anlass für die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), im Dezember 2005 eine Warnung bezüglich der Verschreibung von Paroxetin in der Schwangerschaft herauszugeben, eine generelle Kontraindikation wurde jedoch nicht ausgesprochen.

Studienziel und -design

Ziel einer groß angelegten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, durchgeführt in Dänemark, war es, Zusammenhänge zwischen der Einnahme von bestimmten SSRI in der Schwangerschaft und angeborenen Missbildungen zu untersuchen. Dafür

wurden unter anderem Daten aus dem Geburtenregister, landesweite Arzneiverordnungsdaten und Krankenhausregister mit Diagnosen von Müttern und deren Neugeborenen ausgewertet. Das Einnahmefenster von SSRI wurde als Zeitraum von 28 Tagen vor bis zu 112 Tagen nach Beginn der Schwangerschaft definiert. Missbildungen wurden anhand der Eurocat (European surveillance of congenital anomalies)-Klassifizierung vorgenommen, Fehlbildungen am Herzen wurden zusätzlich in diagnostische Untergruppen kategorisiert. Die Studienpopulation setzte sich zusammen aus 493 113 Kindern, die zwischen Januar 1996 und Dezember 2003 geboren wurden. Daten zur Nachbeobachtung standen bis Dezember 2005 zur Verfügung.

Studienergebnis

Im Studienzeitraum hatten 3010 schwangere Frauen Rezepte mit einem oder mehreren SSRI eingelöst, 1370 Mütter taten dies zwei- oder mehrmals. Frauen, die ein SSRI einnahmen, waren im Durchschnitt älter, lebten allein, waren unverheiratet und rauchten.

Die SSRI-Einnahme in der *Frühschwangerschaft* war nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Missbildungen verbunden (Odds-Ratio 1,21; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,62). Auch

Tab. 1. Odds-Ratios (adjustiert an Alter, Jahr der Registrierung, Einkünfte, Familienstand, Rauchen) für Missbildungen nach dem Einlösen von zwei oder mehr Verschreibungen für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) [Pedersen et al.]

Missbildungen bei der Geburt	Zahl der exponierten Kinder (n=493 113)	Fluoxetin (n=348)		Citalopram (n=460)		Paroxetin (n=299)		Sertralin (n=259)		Mehr als ein SSRI (n=193)	
		Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)	Kinder [n]	OR (95%-KI)
Kleine Missbildungen	7 373	4	0,62 (0,20–1,93)	7	0,79 (0,33–1,91)	6	1,43 (0,64–3,22)	3	0,76 (0,24–2,37)	4	1,08 (0,34–3,38)
Größere Missbildungen	15 518	11	1,00 (0,53–1,88)	17	1,07 (0,63–1,83)	15	1,41 (0,79–2,51)	12	1,51 (0,84–2,69)	10	1,62 (0,83–3,16)
Missbildungen am Herzen	3 988	2	0,77 (0,19–3,11)	6	1,75 (0,78–3,93)	3	0,88 (0,22–3,55)	5	2,36 (0,97–5,72)	5	3,42 (1,40–8,34)
Septumdefekte im Herzen	2 315	2	1,34 (0,33–5,41)	5	2,52 (1,04–6,10)	1	0,76 (0,11–5,34)	4	3,25 (1,21–8,75)	4	4,70 (1,74–12,7)
Nichtkardiale Missbildungen	11 530	9	1,08 (0,54–2,19)	11	0,83 (0,41–1,67)	12	1,59 (0,85–2,99)	7	1,18 (0,56–2,50)	5	0,95 (0,35–2,57)

schwere Herzfehler wurden nicht häufiger beobachtet. Signifikant häufiger traten dagegen *Septumdefekte im Herzen* auf (Odds-Ratio 1,99; KI 1,13–3,53).

Das höchste Risiko für Septumdefekte beim Neugeborenen wurden mit *Sertralin* (Odds-Ratio 3,25; KI 1,21–8,75) und für *Citalopram* (Odds-Ratio 2,52; KI 1,04–6,10) gefunden (Tab. 1).

Für Paroxetin dagegen wurde ein Odds-Ratio unter 1 ermittelt, was gegen ein erhöhtes Risiko spricht.

Insgesamt gesehen war die Anzahl von Missbildungen infolge der Verschreibung von SSRI in der Frühschwangerschaft nur gering. Bei Verordnung eines einzelnen SSRI entwickelten 0,9% der exponierten Kinder (12 von 1370) einen Septumdefekt, im Vergleich zu 0,5% (2315 von 493113) bei den nicht exponierten Neugeborenen. Somit ergibt sich eine Number needed to harm von 246 Kindern, das ist die Zahl der

exponierten Kinder, auf die ein zusätzlicher Septumdefekt kommt.

Anders sah es aus, wenn die Frauen mehrere SSRI gleichzeitig eingenommen hatten. Für diese Gruppe ergab sich ein Odds-Ratio für Septumdefekte von 4,70 (KI 1,74–12,7). 2,1% der so exponierten Kinder (4 von 193) kamen mit einem Septumdefekt auf die Welt. Hier liegt die Number needed to harm bei 62.

Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse belegen ein höheres Risiko für Septumdefekte im Herzen bei Neugeborenen, deren Mütter in der frühen Schwangerschaft ein SSRI eingenommen hatten. Besonders ausgeprägt war diese Nebenwirkung nach einer Behandlung mit mehr als einem SSRI. Andere schwere Missbildungen wurden nicht beob-

achtet. Auch Septumdefekte sind bei Neugeborenen keine lebensgefährlichen Herzfehler, einige können sogar von selbst ausheilen.

Wie die vorangegangenen retrospektiven Studien zu Paroxetin konnte also auch die in Dänemark durchgeführte Kohortenstudie keine strenge Kausalität nachweisen, die für eine generelle Kontraindikation von SSRI in der Schwangerschaft spricht. Vielmehr wird wie bisher empfohlen, Nutzen und Risiken einer Therapie mit SSRI in der Schwangerschaft sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Quelle

Pedersen LH, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf, Holzgerlingen

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapie relevanten Arzneimittelwechselwirkungen

Mögliche Interaktion zwischen Tamoxifen und SSRI

Zur Standardtherapie bei der Behandlung von Estrogenrezeptor-positiven Brustkrebserkrankungen gehört nach wie vor Tamoxifen. Der Wirkstoff ist ein klassisches Prodrug, das durch metabolische Aktivierung in den wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Die Prodrug-Aktivierung wird vorwiegend durch das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 2D6 vermittelt, daher ist die entstehende Menge von Endoxifen abhängig von der CYP2D6-Enzymaktivität. Eine verminderte Funktion von CYP2D6, die sowohl durch genetische Variation als auch durch gleichzeitige pharmakologische Inhibition des Enzyms zustande kommen kann, vermag die Endoxifen-Plasmakonzentration signifikant zu reduzieren und so zu einer verminderten Effektivität von Tamoxifen zu führen.

Frauen, die aufgrund eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms mit Tamoxifen behandelt werden,

erhalten häufig auch ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Dies dient zum einen der Therapie einer begleitenden depressiven Erkrankung, zum anderen der Linderung von Hitzewallungen. Bestimmte SSRI – insbesondere Fluoxetin und Paroxetin – sind jedoch starke Inhibitoren von CYP2D6; Sertralin ist ein moderater Inhibitor. Citalopram und Escitalopram inhibieren das Enzym nur schwach.

In einer Studie aus den USA, die als Abstract auf dem diesjährigen ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Kongress präsentiert wurde, wurde untersucht, welchen Effekt CYP2D6-Inhibitoren auf den Therapieerfolg von Tamoxifen bei der Rezidivprophylaxe des Mammakarzinoms haben.

Ergebnisse

Patientinnen, die einen potenten oder moderaten CYP2D6-Inhibitor wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin oder an-

dere Inhibitoren wie Bupropion oder Duloxetin parallel zu Tamoxifen einnahmen (n=353), wiesen nach zwei Jahren mit 13,9% eine signifikant höhere Brustkrebsrezidivrate auf als Patientinnen, die nur mit Tamoxifen therapiert wurden (n=945) (7,5%; Hazard-Ratio [HR] 1,92; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,33–2,76; p < 0,001).

Bei 60% der Studienteilnehmerinnen, die neben Tamoxifen einen CYP2D6-Inhibitor einnahmen, war dies ein SSRI, und zwar bei 213 Frauen ein potenter oder moderater CYP2D6-Inhibitor wie Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin, bei 137 Frauen ein schwacher CYP2D6-Inhibitor wie Citalopram oder Escitalopram. Die Daten dieser Patientinnen gingen in eine Subgruppenanalyse ein. Diejenigen Frauen, die mit moderaten oder potenten CYP2D6-Inhibitoren therapiert wurden, wiesen eine Brustkrebsrezidivrate von 16% auf, während die Rezidivrate von Patientinnen, die schwache CYP2D6-Inhibitoren erhalten hatten, nicht gegenüber alleiniger Tamoxifen-Therapie erhöht war.

Kommentar

Auch wenn diese Resultate noch bestätigt werden müssen, sollte die Verwendung von SSRI zur Behandlung von Hitzewallungen bei Frauen, die Tamoxifen einnehmen, überdacht werden. Ist eine

antidepressive Therapie notwendig, sollte auf Antidepressiva wie Citalopram oder Escitalopram zurückgegriffen werden.

Quelle

Aubert R, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitor. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 18): Abstract CRA508.

Interaktionen zwischen Grapefruitsaft und Budesonid

Grapefruit inhibitiert die CYP3A4-Aktivität in der Darmwand, wodurch der First-Pass-Metabolismus von CYP3A4-Substraten vermindert werden kann. In einer offenen Cross-over-Studie konnte gezeigt werden, dass Grapefruitsaft die systemische Bioverfügbarkeit von Budesonid, einem durch CYP3A4 metabolisierten Arzneistoff, erhöhen kann. Dies gilt sowohl für die

retardierte Form des Arzneistoffs als auch für die nicht retardierte Form.

An der Studie nahmen acht gesunde Probanden teil. Getestet wurde mit Budesonid in retardierter und nicht retardierter Form in einer Dosierung von 3 mg mit oder ohne vorangehende Einnahme von Grapefruitsaft. Von dem Saft mussten 4 Tage lang dreimal täglich 200 ml getrunken werden, die Einnahme von Budesonid erfolgte unmittelbar nach der ersten Saftportion an Tag 4. Eine simultane intravenöse Gabe einer niedrigen, mit Deuterium markierten Dosis von Budesonid erlaubte die Berechnung der Bioverfügbarkeit und gab Aufschluss über eine mögliche Inhibierung hepatischer Enzyme.

Ergebnisse

Grapefruitsaft beeinflusste die systemische, hepatische Clearance von Bu-

desonid nicht. Die Bioverfügbarkeit beider oraler Formen wurde durch die vorherige Gabe von Grapefruitsaft verdoppelt, obwohl die Resorption des Wirkstoffs in der retardierten Form mehrheitlich in Ileum und proximalem Kolon stattfindet, wo die CYP3A4-Aktivität geringer ist als im oberen Dünndarmbereich.

Ursache der erheblichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Budesonid bei regelmäßiger Einnahme von Grapefruitsaft ist wahrscheinlich die Hemmung der gesamten CYP3A4-Aktivität der Darmmukosa.

Quelle

Seidegård J, et al. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. *Pharmazie* 2009;64:461-5.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Interaktion auf dem Prüfstand

Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer vertragen sich doch

Die Ergebnisse einer großen prospektiven Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigen, dass die Interaktion zwischen Protonenpumpenhemmer und Clopidogrel oder Prasugrel die Wirksamkeit der beiden Thrombozytenfunktionshemmer nicht beeinflusst.

Clopidogrel (z. B. Plavix®) ist in Deutschland zur Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse beim akuten Koronarsyndrom sowie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zugelassen. Bei Patienten nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Schlaganfall kann Clopidogrel verordnet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure besteht oder wenn gleichzeitig eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegt. Prasugrel (Eflent®) wurde bisher nur beim akuten Koronarsyndrom untersucht und ist zurzeit auch nur dort zugelassen [1]. Beide Thrombozytenfunktionshemmer sind Prodrugs, die über Cytochrom-P450-Enzymssysteme metabolisiert werden. Bei vielen Patienten, die eine Sekundärprävention mit einem Thrombozytenfunktionshemmer erhalten, werden zusätzlich Protonenpumpenhemmer

zur Prophylaxe von Magen- und Duodenalschleimhautentzündungen und Ulzera gegeben. Es gibt eine Reihe von indirekten Hinweisen, dass möglicherweise Protonenpumpenhemmer die Wirksamkeit von Clopidogrel reduzieren [2].

Die Interaktion zwischen Protonenpumpenhemmern und Clopidogrel oder Prasugrel wurde in zwei Studien untersucht. In der *PRINCIPLE-TIMI-44-Studie* nahmen 201 Patienten, die eine Koronarangiographie mit perkutaner Intervention erhielten, in einem doppelblinden Cross-over-Design entweder Prasugrel mit einer Initialdosis von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 10 mg oder Clopidogrel in einer Initialdosis von 600 mg und 150 mg Erhaltungsdosis. Bei allen Patienten wurde nach 30 Minuten, 2 Stunden und 6 Stunden die *Plättchenaggregation* untersucht. Nach 14 Tagen wurden

die Patienten auf die Behandlung mit dem jeweils anderen Thrombozytenfunktionshemmer umgestellt. Erneute Messungen der Plättchenaggregation erfolgten am Tag 15 und Tag 30.

Die *TRITON-TIMI-38-Studie* war eine doppelblinde Phase-III-Studie an Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter perkutaner Koronarintervention, die entweder Prasugrel oder Clopidogrel erhielten. In die Studie wurden 13608 Patienten aufgenommen. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus *kardiovaskulärem Tod, nichttödlichen Myokardinfarkten und nichttödlichem Schlaganfall*.

In der *TIMI-44-Studie* erhielten 102 Patienten Prasugrel und 99 hochdosiertes Clopidogrel. Für *Clopidogrel* ergab sich eine signifikant *schwächere Plättchenaggregation* unter Einnahme von Protonenpumpenhemmer verglichen mit den Patienten, die keine Protonenpumpenhemmer einnahmen. Für Prasugrel zeigte sich kein Unterschied. In der *TIMI-38-Studie* ergab sich *keinerlei Zusammenhang* zwischen der Einnahme von Protonenpumpenhemmer und dem Risiko für *vaskuläre Ereignisse*. Dies galt sowohl für Clopidogrel wie für Prasugrel.

Kommentar

Diese Publikation zeigt, dass es außerordentlich gefährlich ist, von

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Messungen der Plättchenaggregation auf die klinische Wirksamkeit von Thrombozytenfunktionshemmern zu schließen. Während die pharmakodynamische Studie einen eindeutigen Effekt der Einnahme eines Protonenpumpenhemmers auf die Thrombozytenaggregation bei Clopidogrel fand, zeigte die große klinische Studie, dass die Einnahme eines Protonenpumpenhemmers weder die Wirksamkeit von Clopidogrel

noch Prasugrel beeinflusst. Das Ergebnis ist von großer Wichtigkeit, da vor kurzem ein Rote-Hand-Brief verschickt wurde, der ausdrücklich darauf aufmerksam machte, dass bei der Einnahme von Clopidogrel womöglich die Einnahme von Protonenpumpenhemmern vermieden werden sollte. Diese Empfehlung muss nach den Ergebnissen der TIMI-38-Studie revidiert werden.

Quellen

1. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
2. Ho PM, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937–44.
3. O'Donoghue ML, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Dabigatran ist effektiver und sicherer als Warfarin

Patienten mit Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für eine Hirnembolie benötigen eine orale Antikoagulation. Bisher stehen dafür nur Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Nach den Ergebnissen der RE-LY®-Studie, die im August 2009 auf einer Pressekonferenz der Firma Boehringer Ingelheim im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongresses in Barcelona vorgestellt wurden, können mit dem oralen direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatranetexilat im Vergleich zu Warfarin mehr embolische Ereignisse verhindert und Blutungskomplikationen reduziert werden.

Vorhofflimmern ist die häufigste tachykarde Rhythmusstörung. Die gefürchtetsten Komplikationen sind embolische Ereignisse, insbesondere der ischämische Schlaganfall. Insgesamt ist jeder sechste ischämische Hirninfarkt durch ein embolisches Ereignis bei Vorhofflimmern verursacht. Durch eine effektive Antikoagulation können etwa zwei Drittel dieser Ereignisse verhindert werden. Bisher stehen für eine langfristige orale Antikoagulation nur Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin (Coumadin®) und das in Deutschland überwiegend eingesetzte Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) zur Verfügung. Die gefürchtetste Komplikation dieser Therapie sind Blutungen. Die Nutzen-Risiko-Abwägung ergab für die Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern eine Einstellung des Patienten in einen INR-Bereich von 2,0 bis 3,0, was eine regelmäßige Überwachung der Gerinnung erfordert. Die Gabe von

Vitamin-K-Antagonisten geht mit einer Reihe von Einschränkungen einher, so dass insgesamt nur 50% der Patienten, die von einer solchen Antikoagulation profitieren könnten, auf Warfarin oder Phenprocoumon eingestellt sind. Daher besteht ein Bedarf an neuen Substanzen, die einen noch effektiveren Schutz vor Hirnembolien bieten und das Blutungsrisiko minimieren.

Oraler direkter Thrombin-Inhibitor

Der erste orale direkte Thrombin-Inhibitor ist Dabigatranetexilat (Pradaxa®), das bislang zur Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation zugelassen ist. Dabigatranetexilat ist ein Prodrug, das im Organismus schnell in das eigentlich wirksame Dabigatran umgewandelt wird. Es bindet spezifisch und selektiv den zentralen Blutgerinnungsfaktor Thrombin im freien

und im Fibrin-gebundenen Zustand. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 6,5%, die Halbwertszeit bei 12 bis 17 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, das heißt, etwa 80% der Substanz werden über die Niere ausgeschieden. Dabigatran interagiert nicht mit Cytochrom-P450-Enzymen und es sind bislang auch keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln bekannt. In Phase-II-Studien zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern wurden 110 mg oder 150 mg Dabigatranetexilat, jeweils zweimal täglich, als zu empfehlende Dosierungen ermittelt. In beiden Dosierungen führte der Arzneistoff zu einer vorhersagbaren und reproduzierbaren Gerinnungshemmung. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnung war nicht erforderlich.

Studiendesign der RE-LY®-Studie

Die RE-LY®-Studie (Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy) ist die bislang größte klinische Studie zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern. In der multizentrischen, globalen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei verschiedenen Dabigatranetexilat-Dosierungen (150 mg bzw. 110 mg, jeweils zweimal täglich) gegenüber Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 untersucht. Welchen Wirkstoff sie einnahmen, war den Patienten bekannt, nicht jedoch die Dabigatranetexilat-Dosierung. Die Ergebnisauswertung erfolgte verblindet. Ein solches Open-Label-Design mit ver-

blindeter Ergebnisauswertung vereint einen starken Praxisbezug mit einer hohen Evidenz in der Ergebnisauswertung, was auch die Sicherheit der Studie erhöht.

An der Studie nahmen 18 113 Patienten aus 44 Ländern mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren wichtigen Risikofaktor für einen Schlaganfall (vorausgegangener ischämischer Schlaganfall, vorausgegangene transitorisch-ischämische Attacke [TIA], linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%, Herzinsuffizienz \geq NYHA II seit mindestens 6 Monaten, Alter \geq 75 Jahre oder Alter \geq 65 Jahre in Kombination mit Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit [KHK] oder arterieller Hypertonie) teil. Die Patienten wurden im Durchschnitt zwei Jahre lang, mindestens jedoch ein Jahr lang behandelt.

Als primärer kombinierter Endpunkt der Studie wurde die Inzidenz von Schlaganfällen (ischämische und hämorrhagische) und systemischen Embolien definiert. Weitere Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie die Inzidenz von Schlaganfällen, systemischen Embolien, Myokardinfarkten, Lungenembolien und TIA sowie Krankenhausentlassungen.

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer schweren Blutung. Zusätzliche Sicherheitsendpunkte waren leichte, (nicht) lebensbedrohliche,

intra-/extrakranielle und tödliche gastrointestinale Blutungen sowie Erhöhungen der Lebertransaminasen- und Bilirubin-Werte.

Ergebnisse

Die Auswertung der Studie ergab bei den Patienten, die Dabigatranetexilat in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich erhielten, eine relative Risikoreduktion für Schlaganfälle und systemische Embolien um 34% im Vergleich zu den mit Warfarin behandelten Patienten ($p < 0,001$). Unter der niedrigeren Dosierung mit zweimal täglich 110 mg Dabigatranetexilat zeigte sich eine mit Warfarin vergleichbare Reduktion des Schlaganfall- und Embolie-Risikos (Tab. 1).

Während sich das relative Risiko für schwere Blutungen unter zweimal täglich 150 mg Dabigatranetexilat nicht signifikant von dem unter Warfarin unterschied ($p = 0,31$), betrug das relative Risiko schwerer Blutungen unter zweimal täglich 110 mg Dabigatranetexilat 0,8, war also um 20% niedriger als unter Warfarin ($p = 0,003$) (Tab. 1). Zwischen den beiden Dabigatranetexilat-Dosierungen konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz schwerer Blutungen festgestellt werden ($p = 0,052$).

Für den Schlaganfall allein konnte unter der höheren Dabigatranetexilat-Dosierung ebenfalls eine signifikante

Senkung des relativen Risikos im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen werden ($p < 0,001$, Tab. 1). Das relative Risiko für den hämorrhagischen Schlaganfall war unter beiden Dabigatranetexilat-Dosierungen niedriger als unter Warfarin ($p < 0,001$; Tab. 1).

Leichte, schwere und leichte, lebensbedrohliche sowie intrakranielle Blutungen traten unter Dabigatranetexilat in beiden Dosierungen ebenfalls seltener auf als in der Warfarin-Gruppe (Tab. 1).

Die Myokardinfarkt-Inzidenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen und Dosierungen. Ebenso verhielt es sich mit der Gesamtsterblichkeit: Sie betrug in der Warfarin-Gruppe 4,13%/Jahr gegenüber 3,75%/Jahr in der niedrig dosierten Dabigatranetexilat-Gruppe ($p = 0,13$) und 3,64%/Jahr in der höher dosierten Dabigatranetexilat-Gruppe ($p = 0,051$). Unter der höheren Dosierung kam es zu einer Reduktion der vaskulären Mortalität um relativ 15% ($p = 0,04$).

Die einzige unter Dabigatranetexilat häufiger als unter Warfarin aufgetretene Nebenwirkung war Dyspepsie (11,8% [110 mg] bzw. 11,3% [150 mg] vs. 5,8%; $p < 0,001$). Erhöhungen der Lebertransaminasen auf mehr als das Dreifache der Norm kamen unter Dabigatranetexilat nicht häufiger vor als unter Warfarin.

Tab. 1. Ergebnisse der RE-LY®-Studie (Auswahl) [nach 2]

Ereignis	Dabigatran, 110 mg (n=6015)		Dabigatran, 150 mg (n=6076)		Warfarin (n=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin	
	Patienten [n]	Ereignisse [%/Jahr]	Patienten [n]	Ereignisse [%/Jahr]	Patienten [n]	Ereignisse [%/Jahr]	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Schlaganfall oder systemische Embolie	182	1,53	134	1,11	199	1,69	0,91 (0,74–1,11)	<0,001 [†] 0,34	0,66 (0,53–0,82)	<0,001 [†] <0,001
Schlaganfall	171	1,44	122	1,01	185	1,57	0,92 (0,74–1,13)	0,41	0,64 (0,51–0,81)	<0,001
Hämorrhagischer Schlaganfall	14	0,12	12	0,10	45	0,38	0,31 (0,17–0,56)	<0,001	0,26 (0,14–0,49)	<0,001
Schwere Blutung	322	2,71	375	3,11	397	3,36	0,80 (0,69–0,93)	0,003	0,93 (0,81–1,07)	0,31
Leichte und schwere Blutungen	1740	14,62	1 977	16,42	2142	18,15	0,78 (0,74–0,83)	<0,001	0,91 (0,86–0,97)	0,002
Lebensbedrohliche Blutung	145	1,22	175	1,45	212	1,80	0,68 (0,55–0,83)	<0,001	0,81 (0,66–0,99)	0,04
Intrakranielle Blutung	27	0,23	36	0,30	87	0,74	0,31 (0,20–0,47)	<0,001	0,40 (0,27–0,60)	<0,001

[†]Test auf Nichtunterlegenheit

Fazit

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor wird nach den Ergebnissen der RE-LY®-Studie durch die Gabe des oralen direkten Thrombin-Inhibitors Dabigatranetexilat in einer Dosierung von zweimal 110 mg täglich im Vergleich zu Warfarin eine vergleichbare Senkung des Schlaganfallrisikos erreicht, jedoch mit signifikant geringerem Blutungsrisiko. Bei der höheren

Dosierung von zweimal täglich 150 mg Dabigatranetexilat wird das Schlaganfallrisiko signifikant gesenkt, wobei die Rate an schweren Blutungen mit der bei einer Therapie mit Warfarin vergleichbar ist. Unter beiden Dosierungen ist das relative Risiko für intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen niedriger als unter Warfarin.

Quellen

1. Pressekonferenz „TRIAL RESULTS: Study of stroke prevention in atrial fibrillation“ veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen der Hot Line Session anlässlich des Europäischen Kardiologen-Kongresses ESC, Barcelona, 30. August 2009.
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361: Published online Aug 30, 2009.
3. Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

IMAGE-Studie**Rituximab verlangsamt Progression bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis**

Bei Patienten mit früher, nicht mit Methotrexat behandelter rheumatoider Arthritis (RA) kann ein Behandlungszyklus aus zwei Rituximab-Infusionen (MabThera®) zu 1 000 mg im Abstand von 24 Wochen die Gelenkdestruktion nach einem Jahr signifikant verlangsamen. Dies ergab die von Professor Peter Paul Tak, Amsterdam, beim EULAR 2009 vorgestellte IMAGE-Studie.

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit Methotrexat im Vergleich zu Methotrexat allein bei Patienten mit früher RA untersucht. Die RA musste seit mindestens acht Wochen diagnostiziert sein, durfte aber nicht länger als vier Jahre bestehen. Die Patienten waren noch nicht mit Methotrexat behandelt worden.

Primärer Endpunkt war das radiologische Ansprechen in Woche 52, gemessen anhand der Änderung des Gesamt-modifizierten Total Sharp Scores (mTSS). Sekundäre Endpunkte umfassten klinische Parameter wie ACR (American College of Rheumatology)- und EULAR-Ansprechraten sowie Änderungen im DAS28 (Disease activity score).

Rund 80% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 48 Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei 0,95 Jahren.

Die Ergebnisse zeigten bei den mit 2 x 1 000 mg Rituximab plus Methotrexat behandelten Patienten (n=244) nach einem Jahr eine signifikant geringere Änderung (0,36) des mTSS als bei den nur mit Methotrexat behandel-

ten Patienten (n=232) (Änderung mTSS=1,08; $p<0,001$) (Abb. 1). Die radiologisch nachweisbare Progression wurde überwiegend in den ersten sechs Behandlungsmonaten gehemmt. Bei einem signifikant höheren Anteil der Kombinationsgruppe war über ein Jahr kein Fortschreiten der Gelenkschädigung zu beobachten (64% vs. 5%; $p<0,05$).

Nach 52 Wochen hatten 65% der Rituximab-Patienten ein ACR50- und 47% ein ACR70-Ansprechen erreicht, im

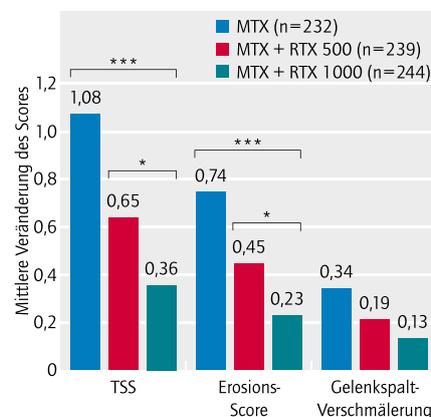


Abb. 1. IMAGE-Studie: Hemmung der radiologischen Progression nach 52 Wochen Therapie mit Methotrexat (MTX) oder Methotrexat plus Rituximab (RTX) bei Patienten mit früher RA.

TSS: Total Sharp Score; *** $p\leq 0,001$; * $p<0,05$

Vergleich zu 42% bzw. 25% der nur mit Methotrexat behandelten Patienten (jeweils $p<0,0001$). Ein ACR70-Ansprechen über 6 Monate wurde von 18% der Patienten in der höher dosierten Rituximab-Gruppe erreicht, in der Methotrexat-Gruppe von 8% ($p<0,001$).

In Woche 52 waren 31% der Rituximab- und 20% der Methotrexat-Patienten in DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) ($p<0,0001$).

Reaktionen an der Infusionsstelle waren bei den Rituximab-Patienten häufiger als bei den Methotrexat-Patienten. Die Infektionsrate war in den Rituximab-Gruppen nicht erhöht, schwere Infektionen waren sogar eher seltener als in der Methotrexat-Gruppe.

Fazit

Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die noch nicht mit Methotrexat oder TNF α -Inhibitoren behandelt worden waren, Rituximab in Kombination mit Methotrexat die Gelenkdestruktion besser verhindern kann als eine alleinige Methotrexat-Therapie. Dies legt nahe, Rituximab früher als bislang üblich im Therapiealgorithmus bei Patienten mit RA einzusetzen.

Quelle

Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab and methotrexate in patients with early active rheumatoid arthritis who are naive to MTX: a randomised active comparator placebo-controlled trial. Kongress der European League against Rheumatism (EULAR) 2009, Kopenhagen, 10. bis 13. Juni 2009, OP-0022.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Rheumatologie

Zulassung des neuen TNF- α -Inhibitors Golimumab

Am 6. Oktober 2009 erhielt der neue rekombinante humane TNF- α -Inhibitor Golimumab (Simponi®) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis. Auf der Launch-Presskonferenz, veranstaltet von Essex Pharma, München, wurden die Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms vorgestellt.

TNF- α -Inhibitoren werden seit rund zehn Jahren zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt. Neben Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®) und Adalimumab (Humira) erhielt am 6. Oktober 2009 der neue rekombinante humane TNF- α -Inhibitor Golimumab (Simponi®) die Zulassung von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Golimumab wird eingesetzt bei Erwachsenen zur Behandlung

- der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat, wenn das Ansprechen auf eine antirheumatische Basistherapie, einschließlich Methotrexat, unzureichend gewesen ist
- der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende antirheumatische Basistherapie unzureichend gewesen ist
- der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis, wenn das Ansprechen auf eine konventionelle Therapie unzureichend war.

Die Dosierung von Golimumab beträgt 50 mg einmal monatlich. Der IgG₁-Antikörper ist als Einweg-Fertigspritze oder in Form eines vorgefüllten Autoinjektors (Smartject) erhältlich.

Phase-III-Studienprogramm

Rheumatoide Arthritis

Wirksamkeit und Sicherheit von Golimumab bei rheumatoider Arthritis wurden untersucht bei Patienten ohne bzw. mit Vorbehandlung mit Methotrexat (GO-BEFORE-Studie, Golimumab before employing methotrexate as the first-line option in the treatment of rheumatoid arthritis of early onset bzw. GO-FORWARD-Studie, Golimumab for subjects with active RA despite MTX) und nach vorausgegangener Anti-TNF- α -Therapie (GO-AFTER-Studie, Golimumab after former anti-TNF therapy evaluated in RA). Primäre Studienendpunkte waren ACR-20-Ansprechen und Verbesserung der körperlichen Funktion, erfasst mittels HAQ, beziehungsweise ACR-50-Ansprechen (siehe **Kasten**).

Die Ergebnisse sind den **Tabellen 1 bis 3** zu entnehmen.

Tab. 1. Ergebnisse (Auswahl) der GO-BEFORE-Studie[#]

	MTX* + Plazebo (n=160)	Golimumab 100 mg [†] + Plazebo (n=159)	Golimumab 50 mg [‡] + MTX*(n=159)	Golimumab 100 mg [‡] + MTX*(n=159)
ACR 50, Woche 24 [%]	29,4	32,7	40,3	36,5
p-Wert [†]		0,521	0,042	0,177
Schwere unerwünschte Ereignisse [%]	7	3	6	6
Schwere Infektionen [%]	2	1	1	4

MTX: Methotrexat; [#]randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Multicenterstudie; eingeschlossen wurden MTX-naive Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die ≥ 4 druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke aufwiesen; * 20 mg einmal wöchentlich; [‡] alle 4 Wochen; [†] vs. MTX + Plazebo

ACR-Kriterien

Die ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus widerspiegeln.

Die ACR 20/50/70 bedeutet eine Besserung um 20%, 50% und 70% in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenksbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionsbeeinträchtigung nach dem HAQ-Fragebogen.

ASAS

Assessments-in-ankylosing-Spondylitis-Kriterien; beschreiben eine Kombination einer relativen und einer absoluten Verbesserung in drei von vier Domänen sowie keine Verschlechterung der vierten Domäne. Die vier Domänen sind: BASFI (zur Erfassung der Funktionseinschränkungen; Behinderung bei Alltagsverrichtungen), VAS (Visual analog scale) des Patienten, Morgensteifigkeit der Wirbelsäule und allgemeine Krankheitsaktivität beurteilt durch den Patienten

HAQ-DI

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): Index für die körperliche Funktionseinschränkung; mit einem Fragebogen wird auf 8 Subskalen die Beurteilung durch den Patienten abgefragt: Es werden jeweils Werte zwischen 0 = keine und 3 = umfassende Funktionseinschränkung erreicht. Als klinisch bedeutsame Besserung gilt eine Besserung um mindestens 0,22 Einheiten.

Ankylosierende Spondylitis

In der GO-RAISE-Studie (Golimumab – a randomized study in ankylosing spondylitis) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Golimumab bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis untersucht. 356 Patienten wurden auf drei Gruppen randomisiert. 78 Patienten erhielten Plazebo, 138 Patienten 50 mg und 140 Patienten 100 mg Golimumab alle 4 Wochen. Primärer Endpunkt war ein ASAS20-Ansprechen (siehe **Kasten**) in Woche 14. Der primäre Endpunkt wurde von 59,4% der Patienten unter 50 mg Golimumab und von 60,0% unter 100 mg Golimumab versus 21,8% in der Plazebo-Gruppe erreicht ($p < 0,001$).

In Woche 24 trat mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Ergebnisse (Auswahl) der GO-FORWARD-Studie[#]

	MTX + Plazebo [†] (n=133)	Golimumab 100 mg + Plazebo [†] (n=133)	Golimumab 50 mg + MTX [†] (n=89)	Golimumab 100 mg + MTX [†] (n=89)
ACR20, Woche 14 [n] (%) [*]	44 (33,1)	59 (44,4)	49 (55,1)	50 (56,2)
p-Wert [†]		0,059	0,001	<0,001
HAQ, Woche 24 [n] (%) [*]	-0,13 (-0,38 bis 0,13)	-0,13 (-0,63 bis 0,25)	-0,38 (-0,75 bis -0,13)	-0,50 (-0,75 bis -0,13)
p-Wert		0,240	<0,001	<0,001
≥ 1 schwerwiegen- des unerwünschtes Ereignis [n] (%)	3 (2,3)	5 (3,8)	5 (5,6)	8 (9,0)
≥ 1 schwerwiegende Infektion [n] (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (2,2)	5 (5,6)

MTX: Methotrexat; [#]randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Multicenterstudie; es wurden erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die trotz Methotrexat-Therapie ≥ 4 druckschmerzempfindliche und geschwollene Gelenke aufwiesen [†]alle 4 Wochen; ^{*}primärer Endpunkt; [†]vs. MTX + Plazebo

Tab. 3. Ergebnisse (Auswahl) der GO-AFTER-Studie[#]

	Plazebo [*] (n=155)		50 mg Golimumab [*] (n=153)		100 mg Golimumab [*] (n=153)		
	Patienten [n] (%)	Patienten [n] (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert	Patienten [n] (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
ACR20, Woche 14	28 (18)	54 (35)	2,5 (1,5-4,2)	0,0006	58 (38)	2,8 (1,6-4,7)	0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [n] (%)	11 (7)	8 (5)			4 (3)		
Schwerwiegende Infektionen [n] (%)	3 (2)	3 (2)			1 (1)		

[#]randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase-III-Multizenterstudie; eingeschlossen wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer mittleren Krankheitsdauer von 8,65 bis 9,8 Jahren, die vorher mit ≥ 1 Anti-TNF- α -Inhibitor behandelt worden sind ^{*}alle 4 Wochen, zusätzlich zur Standardtherapie mit Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin (allein oder in Kombination), oralen Glucocorticoiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika

unter 50 mg Golimumab bei 3,6%, unter 100 mg bei 6,4% und unter Plazebo bei 6,5% der Patienten auf. Schwere Infektionen traten in der 50 mg-Golimumab-Gruppe nicht auf. In der 100 mg-Gruppe betrug die Rate 1,4%, in der Plazebo-Gruppe 1,3%.

Psoriasis-Arthritis

Wirksamkeit und Sicherheit von Golimumab bei Psoriasis-Arthritis wurden in der multizentrischen, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie GO-REVEAL untersucht (Golimumab – a randomized evaluation of safety and efficacy in subjects with psoriatic arthritis using a human anti-TNF monoclonal antibody). 405 Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert. 113 Patienten erhielten Plazebo, 146 Patienten erhielten 50 mg und 146 Patienten 100 mg Golimumab ein-

mal monatlich. Primärer Endpunkt war eine mindestens 20%ige Verbesserung im ACR20-Ansprechen in Woche 14.

51% der Patienten unter 50 mg Golimumab und 45% unter 100 mg Golimumab erreichten den primären Endpunkt gegenüber 9% unter Plazebo (p < 0,001 für alle Vergleiche).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Woche 24 bei 2% der Patienten in den beiden Golimumab-Gruppen versus 6% in der Plazebo-Gruppe auf. Schwerwiegende Infektionen traten in den Golimumab-Gruppen bei < 1%, in der Plazebo-Gruppe bei 4% der Patienten auf

Zusammenfassung

In den drei Phase-III-Studien GO-BEFORE, GO-AFTER und GO-FORWARD konnte unter Golimumab gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe eine si-

gnifikante Besserung der Beschwerden und Symptome bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gezeigt werden.

Die Ergebnisse der GO-RAISE-Studie belegen die Wirksamkeit von Golimumab bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, bei denen eine Therapie mit Methotrexat oder NSAR nicht ausreichend wirksam war.

In der GO-REVEAL-Studie zeigte sich unter Golimumab eine signifikante Besserung der Gelenksymptomatik.

Golimumab wurde allgemein gut vertragen.

Quellen

Dr. med. Uwe Ernst, Prof. Dr. med. Klaus Krüger, München, Prof. Dr. med. Jürgen Wollhaupt, Hamburg, Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin, Dr. med. Frank Behrens, Frankfurt. Launch-Presskonferenz Simponi[®] „Simponi[®] (Golimumab) – eine neue Dimension in der Anti-TNF- α -Therapie“, veranstaltet von Essex Pharma, München, 10. Juli 2009.

Emery P, et al. Golimumab (GLM), a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously (sc) every 4 weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis (RA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE-study. Ann Rheum Dis 2008;67 (Suppl II):179.

Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009;68:767-9.

Smolen JS, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009 Jun 26. [Epub ahead of print]

Inman RD, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12.

Dr. Tanja Liebing,
Stuttgart

<http://www.arznei-mitteltherapie.de>

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ jetzt
mit Volltextzugriff

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie**Eculizumab reduziert Hämolyse und Thromboembolien**

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene erworbene, genetisch determinierte Erkrankung. Klinisch wird das Krankheitsbild charakterisiert durch die Trias hämolytische Anämie, Thrombophilie und Zytopenie. Mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab (Soliris®) steht jetzt eine spezifische Therapie zur Verfügung, so das Fazit eines am 19. Juni 2009 von der Firma Alexion in Duisburg veranstalteten Symposiums.

Hintergrund

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene Blutkrankheit mit einer geschätzten Prävalenz von 8 bis 16 pro 1 Mio. Einwohner. Dabei handelt es sich um eine erworbene, das heißt genetisch determinierte, chronisch verlaufende und lebensbedrohliche Erkrankung. Ursache der Erkrankung ist die somatische Mutation des Phosphatidyl-Inositol-Glykan(PIG)-A-Gens auf dem X-Chromosom der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Dadurch wird die Ausbildung des Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol(GPI)-Ankers gestört, was wiederum zur Reduktion oder zum vollständigen Fehlen GPI-verankerter Oberflächenproteine führt. Diese schützen die Zellen vor dem aktivierten Komplementsystem.

Klinische Trias

Klinisch ist die Erkrankung charakterisiert durch die Trias hämolytische Anämie, thrombophile Diathese und hämatopoetische Insuffizienz mit Zytopenie.

Unbehandelt verläuft die Hämolyse in der Regel chronisch mit Episoden von hämolytischen Krisen oder Paroxysmen (anfallsartiges Auftreten) mit dem typischen „colafarbenen“ Morgenurin (Abb. 1). Diese Krise kann durch starke körperliche Belastungen, Infektionen, Operationen, aber auch durch die Gabe von Kontrastmitteln ausgelöst werden.

Ein weiteres Leitsymptom der Erkrankung sind venöse und arterielle Thromben. Diese manifestieren sich vor allem zerebral und intraabdominal (Milzvenen-, Pfortader-, Lebervenen-Thrombosen). Insgesamt entwickelt etwa die Hälfte aller betroffenen Pa-

tienten eine Thrombose, die zum Tod führen kann.

Die Zytopenie kann von einer isolierten subklinischen Verringerung einer Zelllinie bis hin zu einer schweren aplastischen Anämie reichen. Die Erkrankung bleibt oft lange unerkannt, so dass die richtige Diagnose erst nach vielen Jahren gestellt wird. Die meisten betroffenen Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits an einer Anämie, und in etwa 6% ist bereits eine thromboembolische Komplikation aufgetreten.

Therapie

Bislang stand für die PNH keine spezifische Therapie zur Verfügung. Die therapeutischen Möglichkeiten beschränkten sich auf eine rein symptomatische Behandlung. Dazu gehörten neben Bluttransfusionen Glucocorticoide, Immunsuppressiva und eine dauerhafte orale Antikoagulation. Als einzige potenziell kurative Therapie steht nur die allogene Knochenmarktransplantation oder die periphere Blutstammzelltransplantation zur Verfügung. Angesichts der langen mittleren Überlebenszeit von 10 bis 15 Jahren und der Möglichkeit einer spontanen Remission sollte eine solche Transplantation jedoch nur bei einem schweren aplastischen Verlauf, schweren hämolytischen Krisen oder ausgeprägter Thromboseneigung erwogen werden.

Eculizumab

Eine neue Therapiestrategie ist der monoklonale Antikörper Eculizumab, der gezielt das terminale Komplementsystem blockiert, indem er an den Komplementfaktor C5 bindet. In zwei Phase-III-Studien wurden bisher insgesamt 195 transfusionsbedürftige PNH-Patienten mit Eculizumab behandelt. Dadurch konnte eine signifikante, schnelle und anhaltende Reduktion der komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse um bis zu 87% erreicht werden. Die Hämoglobinwerte stabilisierten sich und auch der Transfusionsbedarf wurde signifikant gesenkt. Darüber hinaus konnte auch eine signifikante Besserung der Fatigue-Symptomatik nach 52 Wochen Behandlung, bestimmt mit dem FACIT-Fatigue-Score (Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale), um 12,2 Punkte ($p < 0,001$) erreicht werden. Die Rate thromboembolischer Ereignisse wurde ebenfalls signifikant von 7,37 auf 1,07 pro 100 Patientenjahre, das heißt um relativ 85% gesenkt ($p < 0,001$). Bei Patienten, die bereits unter einer Antikoagulation standen, wurde das thromboembolische Risiko sogar um relativ 94%, nämlich von 10,61 auf 0,62 pro 100 Patientenjahre reduziert ($p < 0,001$).

Die Eculizumab-Therapie wird zunächst mit 600 mg pro Woche für vier Wochen begonnen (Induktionstherapie). In der 5. Woche erfolgt eine Infusion mit 900 mg Eculizumab. In der Erhaltungsphase, die lebenslang andauert, werden alle 14 Tage 900 mg Eculizumab infundiert. Eventuell ist

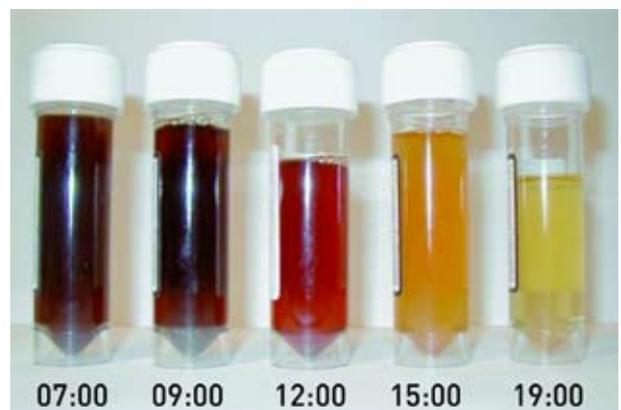


Abb. 1. Hämoglobinurie bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Der typische dunkle Morgenurin beruht auf der Konzentrierung von Hämoglobin über Nacht; Hämoglobin wird bei der Lyse der Erythrozyten freigesetzt. Im weiteren Tagesverlauf verschwindet die Dunkelfärbung des Urins wieder [nach Wörner et al. 2008].

eine Dosisanpassung bei einer Durchbruchhämolyse erforderlich.

In den durchgeführten Studien erwies sich Eculizumab als gut verträglich. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Pharyngitis, Übelkeit, Myalgie, Müdigkeit und Herpes-simplex-Infektionen. Bei drei Studienpatienten trat unter der Behandlung eine *Meningokokken-Infektion* auf. Deshalb muss man davon ausgehen, dass Eculizumab die Anfälligkeit für eine Meningokokken-Infektion erhöht. Um eine solche gefährliche Komplikation zu verhindern, müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor der Verabreichung von Eculizumab geimpft werden, und zwar mit einem tetravalenten Impfstoff. Anschließend sollten die Auffrischimpfungen entsprechend den geltenden medizinischen Impfrichtlinien erfolgen. Schon bei dem geringsten Verdacht sollte auf Frühzeichen einer Meningokokken-Infektion geachtet werden und, falls erforderlich, eine antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Lysosomale Speicherkrankheiten

Morbus Niemann-Pick Typ C: selten, aber behandelbar

Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) wird durch den gestörten intrazellulären Transport von Lipiden mit nachfolgender Akkumulation von Cholesterol und Sphingolipiden in den Lysosomen verursacht. Mit Miglustat (Zavesca®) steht seit Januar 2009 das einzige Arzneimittel zur Therapie progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen NPC-Patienten zur Verfügung. Daten zur Therapie des Morbus Niemann-Pick Typ C wurden auf einem von der Firma Actelion Pharmaceuticals anlässlich des 115. DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin)-Kongresses im April 2009 veranstalteten Satelliten-Symposium in Wiesbaden vorgestellt.

Der Morbus Niemann-Pick ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, bei der es zur Akkumulation von Lipiden in verschiedenen Organen (z. B. Milz, Leber, Gehirn) kommt. Anhand des klinischen Erscheinungsbilds werden verschiedene Typen unterschieden. Beim Typ C (geschätzte Prävalenz 1:100 000) liegen Mutationen im NPC1-Gen (ca. 95%) oder im NPC2-Gen (ca. 5%) vor, die einen gestörten intrazellulären Lipidtransport mit Akkumulation von Cholesterol und Sphingolipiden in den Lysosomen

Zusammenfassung

Die PNH ist eine sehr seltene erworbene genetisch determinierte Erkrankung, die sich klinisch mit intravasaler Hämolyse, thromboembolischen Komplikationen und hämatopoetischer Insuffizienz mit konsekutiver Zytopenie manifestiert und das Sterblichkeitsrisiko deutlich erhöht. Bisher beschränkte sich die Therapie auf symptomatische Maßnahmen (Bluttransfusionen, Glucocorticoide, Immunsuppressiva, Antikoagulation). Die einzige kurative Therapiemöglichkeit ist die Knochenmarkstransplantation, die jedoch nur in sehr schweren Fällen durchgeführt wird. Mit dem neuen monoklonalen Antikörper Eculizumab steht jetzt erstmals eine spezifische Therapie zur Verfügung, die sowohl die Hämolyse als auch die thromboembolischen Komplikationen günstig beeinflusst. Vor Beginn der Therapie ist eine Meningokokken-Impfung

zwingend erforderlich, da Eculizumab das Risiko für eine Meningokokken-Infektion erhöht.

Quellen

- Prof. J. Schubert, Homburg, Dr. A. Röth, Essen. Fachsymposium „Diagnostik und Therapie der hämatopoetischen Insuffizienz: Eculizumab (Soliris®) – erste zugelassene Behandlungsmöglichkeit der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)“, veranstaltet von Alexion Pharma im Rahmen des 10. Updates Hämatologie/Oncologie, Duisburg, 19. Juni 2009.
- Hillme P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233–43.
- Brodsky RA, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840–7.
- Schubert J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142:163–272.
- Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with PNH. *Blood* 2007;110:4123–8.
- Wörner W, et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Eculizumab als neue Therapieoption. *Krankenhauspharmazie* 2008;29:16–9.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

(Ikterus prolongatus) auftreten. Neurologische Auffälligkeiten können auch erst Jahre später manifest werden. Im Erwachsenenalter fallen oft die psychiatrischen Symptome als erstes auf. Die Erkrankung geht häufig mit einer Erhöhung der Plasmakonzentration der Chitotriosidase einher (100–

Tab. 1. Manifestationen des M. Niemann-Pick C

Neonatale Form
Neurologische Symptome: Entwicklungsverzögerung, Spastik, Krampfanfälle
Neonatale Lebererkrankung (Ikterus prolongatus; cholestatische Hepathopathie)
Splenomegalie
Tod bis zum 5. Lebensjahr
Spätinfantile/juvenile Form (neurologische Probleme beginnen im Schulalter)
Neurologische Symptome: vertikale Blickparese, Ataxie, Spastik, Krampfanfälle, Kataplexie, Dysarthrie, Dysphagie, Lernschwierigkeiten
Splenomegalie
Tod im Jugendalter
Adulte Form (langsame Neurodegeneration)
Neurologische Symptome: verwaschene Sprache, Störung der Grob- und Feinmotorik
Psychiatrische Symptome (z. B. Depressionen)
Lungenerkrankung (Lungeninfiltrate, Sauerstoff-Diffusionsstörung)

1500 µmol/l; normal <80 µmol/l). Die Messung dieser von aktivierten Makrophagen produzierten Chitinase kann zu diagnostischen Zwecken genutzt werden. Der biochemische Nachweis der Niemann-Pick-Krankheit Typ C erfolgt durch den sogenannten Filipin-Test. Nach Anfärbung mit Filipin zeigt sich ein charakteristisches punktförmiges Fluoreszenzmuster um den Zellkern kultivierter Fibroblasten, das dem intrazellulär angesammelten Cholesterol entspricht. Die weitere Diagnostik besteht in der genetischen Analyse von NPC1 und NPC2.

Mit der Zulassung des Glucosylceramid-Synthase-Inhibitors Miglustat (Zavesca®), einem Iminozucker, der bis dahin nur zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 eingesetzt wurde, steht seit Januar 2009 erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung progressiver neurologischer Symptome bei Erwachsenen und Kindern mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C zur Verfügung. Die Substratreduktionstherapie hat in einer prospektiven offenen klinischen Studie und zwei retrospektiven Kohortenstudien ihre Wirksamkeit belegt und das Fortschreiten der neurologischen Symptome gebremst.

Studiendesign

In die klinische Studie waren 29 mindestens 12 Jahre alte Patienten mit Morbus Niemann-Pick Typ C eingeschlossen. Sie erhielten 12 Monate lang randomisiert entweder Miglustat 200 mg p. o. dreimal täglich (n=20) oder eine symptomatische Standardtherapie (n=9). 12 Kinder zwischen 4 und 11 Jahren wurden in eine zusätz-

liche Gruppe aufgenommen und bekamen Miglustat in einer an ihre Körperoberfläche angepassten Dosierung. Primärer Endpunkt war die Geschwindigkeit der horizontalen sakkadischen Augenbewegungen (HSEM) als Marker für das Fortschreiten der Erkrankung. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Schlucken, Hörschärfe, Gehfähigkeit (gemessen mit dem „standard ambulation index“) und kognitive Fähigkeiten („mini-mental status examination“ [MMSE]).

Ergebnisse

In der Gruppe der mindestens 12 Jahre alten Studienteilnehmer, die Miglustat erhalten hatten, konnte nach Ausschluss der Patienten, die Benzodiazepine eingenommen hatten, eine signifikante Steigerung der Geschwindigkeit der sakkadischen horizontalen Augenbewegungen (HSEM) festgestellt werden (p=0,028). Auch in der Gruppe der unter 12-jährigen nahm die Geschwindigkeit der HSEM zu.

Bei den mindestens 12 Jahre alten Studienteilnehmern konnte unter Miglustat darüber hinaus eine Verbesserung des Schluckvermögens im Vergleich zu den mit Standardtherapie behandelten Patienten festgestellt werden. Am Ende der Studie waren beispielsweise mehr Patienten aus der Miglustat-Gruppe in der Lage, problemlos ein Drittel eines Kekses zu schlucken, als in der Vergleichsgruppe (p=0,044). Während in der Gruppe der mit Miglustat behandelten ≥12-jährigen die Hörschärfe bis zum Studienende konstant geblieben war (bzw. bei einem der Patienten sogar wieder Normalwerte erreicht hatte),

hatte sich bei 2 der 9 Studienteilnehmer der Standardtherapie-Gruppe das Hörvermögen verschlechtert. Weiterhin führte Miglustat bei den ≥12-jährigen im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe zu einer Verlangsamung der Verschlechterung des Mobilitätsindex (mittlere Behandlungsdifferenz -0,715; 95%-Konfidenzintervall -1,438 bis 0,007; p=0,052).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Miglustat bei den ≥12-jährigen waren Diarrhö (85%), Blähungen (70%), Gewichtsverlust (65%) und Bauchschmerzen (50%), wobei die Inzidenz mit der Zeit abnahm. In der Gruppe der <12-jährigen waren gastrointestinale Beschwerden weniger häufig. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei je 2 mit Miglustat behandelten Patienten beider Altersgruppen auf, wurden jedoch nicht auf die Studienmedikation zurückgeführt.

In einer nicht kontrollierten Verlängerungsphase führte die Therapie mit Miglustat bei wichtigen Markern für neurologische Fehlfunktionen zu einer Krankheitsstabilisierung bei jugendlichen, erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Quelle

Prof. Dr. Thorsten Marquardt, Münster, Dr. Marianne Rohrbach, Zürich, Prof. Dr. Arndt Rolfs, Rostock. Satelliten-Symposium „Lysosomale Speicherkrankheiten – der Patient im Focus“, veranstaltet von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Wiesbaden, 18. April 2009.

Patterson MC, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6:765–72.

Dagmar Jäger-Becker, Rodgau

Durchbruchschmerz bei Krebspatienten

Zulassung von Fentanyl-Nasenspray

Am 20. Juli erteilte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für Instanyl®, ein Fentanyl-Nasenspray zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Krebspatienten. Zulassungsrelevante Daten wurden bei der Einführungspresskonferenz am 9. September 2009 in Frankfurt vorgestellt.

Bis zu 80% aller Tumorpatienten leiden unter Durchbruchschmerzen. Beim Durchbruchschmerz handelt es sich um eine vorübergehende Verstärkung eines Dauerschmerzes unter

vorbestehender Opioid-Basistherapie. Der Durchbruchschmerz erreicht nach etwa 3 Minuten seine maximale Schmerzstärke, dauert im Mittel rund 30 Minuten an und tritt durchschnitt-

lich mit einer Frequenz von 4 Episoden pro Tag auf. Auslöser solcher Schmerzen können beispielsweise invasives Tumorwachstum, Tumortherapie oder Bewegung sein.

Zur Behandlung sind schnell wirksame Opioide mit kurzer Wirkungsdauer geeignet. Nicht retardiertes orales Morphium ist aufgrund seines Wirkungseintritts erst nach 30 bis 40 Minuten und der relativ langen Wirkungsdauer von bis zu 4 Stunden nur bedingt geeignet. Besser geeignet ist Fentanyl als Lutschtablette (Actiq®), Sublingualtablette (Abstral®) oder als Bukkaltablette (Effentora®). Der Wirkstoff

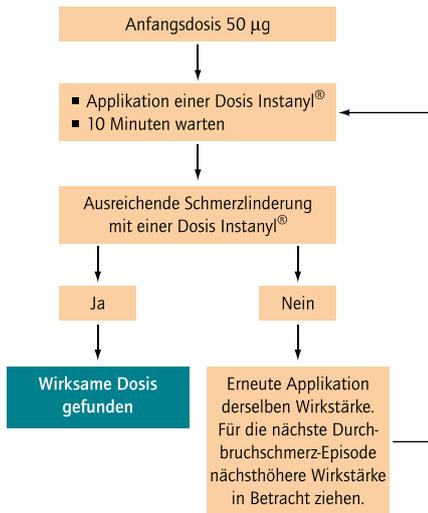


Abb. 1. Dosistitrationsschema von Instanyl®

wird teilweise über die Mundschleimhaut resorbiert und es kann ein schnellerer Wirkungseintritt erzielt werden. Onkologische Patienten leiden aber relativ häufig unter Mundtrockenheit oder einer Mukositis, so dass die zuletzt genannten Arzneiformen für die Therapie möglicherweise problematisch sein können.

Intranasales Fentanyl – eine neue Therapieoption

Eine neue Therapieoption zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorpatienten ist die Applikation von Fentanyl als Nasenspray. Am 20. Juli 2009 wurde das erste Fentanyl-Nasenspray Instanyl® von der EMEA zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten, zugelassen. Instanyl® ist in den Stärken 50 µg, 100 µg und 200 µg/Dosis erhältlich.

Nach Applikation von 50 bis 200 µg Fentanyl pro Dosis beträgt die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) bei opioidtoleranten Patienten 0,35 bis 1,2 ng/ml. Sie wird nach 12 bis 15 Minuten (t_{max}) erreicht.

Dosierung

Vor Doseinstellung sollte sicher gestellt werden, dass der Patient eine adäquate Opioid-Basistherapie erhält, das heißt, dass pro Tag nicht mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden auftreten sollten.

Die Initialdosis beträgt 50 µg, appliziert in eine Nasenöffnung. Nach Be-

darf erfolgt eine Auftitrierung gemäß **Abbildung 1**. Die maximale Tagesdosis umfasst die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden mit jeweils nicht mehr als 2 Dosen in einem Abstand von mindestens 10 Minuten.

Klinische Studien

In zwei Phase-III-Studien konnte eine gegenüber Placebo signifikant höhere Wirksamkeit des Nasensprays gezeigt werden [Nolte T et al. 2009 (Daten zur Publikation eingereicht) und Kress HG, et al. 2009].

In einer weiteren Phase-III-Studie (FT-019) wurde die Wirksamkeit von Instanyl® mit Actiq® bei Tumorpatienten mit Durchbruchschmerz unter einer Opioid-Basistherapie verglichen. Bei der Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte Vergleichsstudie im Cross-over-Design. 139 Patienten wurden eingeschlossen. Die Dosierungen betragen 50, 100 oder 200 µg Instanyl® beziehungsweise 200, 400, 600, 800, 1200 oder 1600 µg Actiq®. Nach Dosistitration bis zur wirksamen Dosis wurden jeweils 6 Durchbruchschmerz-Episoden pro Patient behandelt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Eintreten einer relevanten Schmerzreduktion. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die mittlere Schmerzintensitätsdifferenz (PID) nach 10 und 30 Minuten, erfasst mit einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala, und die Bewertung der Einfachheit der Anwendung und des bevorzugten Medikaments durch die Patienten.

Die Ergebnisse zeigten eine um durchschnittlich 5 Minuten kürzere Zeit

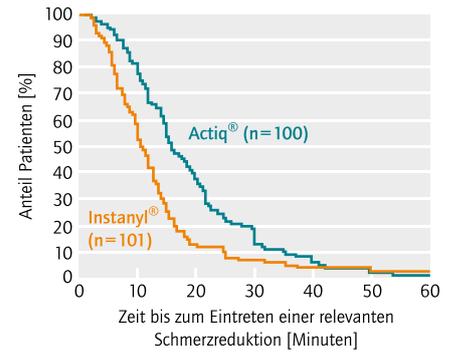


Abb. 2. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die mittlere Zeit bis zum Eintreten einer relevanten Schmerzreduktion unter Instanyl® bzw. Actiq®; dargestellt ist der Anteil der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt, bei dem noch keine relevante Schmerzreduktion eingetreten ist

bis zum Eintreten einer relevanten Schmerzreduktion unter der Therapie mit Instanyl® verglichen mit Actiq®. 65,7% der Patienten hatten unter Instanyl® eine schnellere relevante Schmerzreduktion als unter Actiq® ($p < 0,001$) (Abb. 2).

Die mittlere Schmerzintensitätsdifferenz war unter Instanyl® zu allen Messzeitpunkten signifikant größer als unter Actiq® (Abb. 3).

90,1% der Patienten bewerteten die Therapie mit dem Nasenspray als sehr einfach oder einfach verglichen mit 39,8% bei Therapie mit der Lutschtablette ($p < 0,001$). 77,4% der Patienten bevorzugten eine Behandlung mit Instanyl®, 22,6% bevorzugten eine Therapie mit Actiq® ($p < 0,001$).

Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil ist dem anderer Fentanyl-haltiger Arzneimittel vergleichbar. Zu den häufig vorkommenden Nebenwirkungen, für die ein

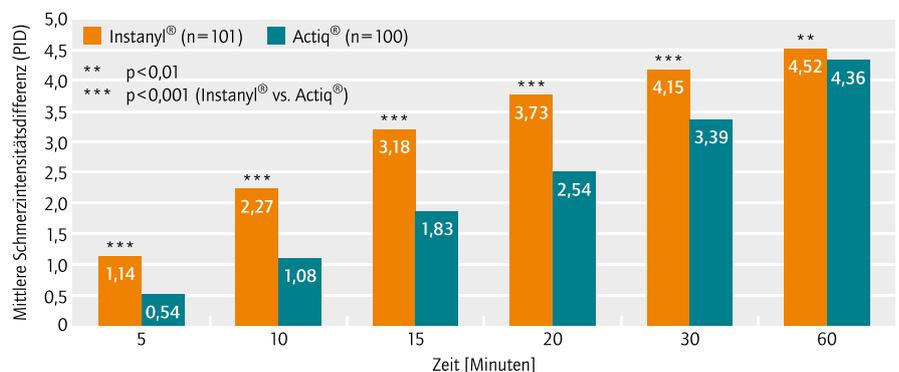


Abb. 3. Mittlere Schmerzintensitätsdifferenz (PID) nach 10 Minuten unter Instanyl® verglichen mit Actiq®, erfasst mit einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen; der Ausgangswert betrug 6,36 bzw. 6,37 für Instanyl® bzw. Actiq®) [Mercadante et al., 2009]

möglicher Zusammenhang zur Behandlung mit Instanyl® in klinischen Studien angenommen wird, gehören Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Flush und Hitzewallungen, Rachenreizung, Übelkeit und Erbrechen sowie Hyperhidrose.

Fazit

Mit Instanyl® steht nun eine neue Option für Tumorpatienten zur Behandlung von Durchbruchschmerzen zur Verfügung. Das Nasenspray ist einfach anzuwenden und schnell wirksam. Güns-

tig dürfte die nasale Applikation insbesondere auch für Patienten mit Schluckstörungen, Kopf-Hals-Tumoren oder gastrointestinalen Störungen sein.

Quellen

Prof. Dr. Norbert Frickhofen, Wiesbaden, Prof. Dr. Friedemann Nauck, Göttingen, Dr. Thomas Nolte, Wiesbaden. Einführungspresskonferenz Instanyl® „Fortschritt in der Schmerztherapie: Mit Fentanyl-Nasenspray schnell gegen den Durchbruchschmerz“, Frankfurt/M., 9. September 2009, veranstaltet von Nycomed.

Fachinformation Instanyl®, Stand Juli 2009.

Kress HG, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for

breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009;31:1177-91.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/H-959-en6.pdf> (Zugriff am 28.09.2009)

Mercadante S, et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray (INFS) versus oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for breakthrough cancer pain: an open-label crossover trial. Poster presented EFIC 2009.

Mercadante S, et al. Ease of use and preference for intranasal fentanyl spray (INFS) versus oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for breakthrough cancer pain. Poster presented at EFIC 2009.

Dr. Tanja Liebing, Stuttgart

Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL)

CD20-Antikörper verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben

Dem Ergebnis einer großen internationalen Studie zufolge bewirkt der CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) in Kombination mit dem herkömmlichen Zytostatika-Regime eine Steigerung der Rate kompletter Remissionen und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid. Diese Daten wurden auf einer von der Roche Pharma AG veranstalteten Post-ASH-Presskonferenz im Januar 2009 in Köln vorgestellt und waren Grundlage der Zulassung von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Anwendung bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL im Februar 2009.

Das Therapieziel bei CLL besteht darin, das progressionsfreie und auch das Gesamtüberleben zu verlängern. Dass dieses Ziel realistisch ist, belegen die Daten der internationalen CLL-8-Studie, die bei der ASH (American Society of Hematology)-Jahrestagung 2008 in San Francisco vorgestellt wurden.

Studiendesign

An der offenen, randomisierten (1:1) Phase-III-Zulassungsstudie nahmen 191 Studienzentren aus 11 Nationen teil. Eingeschlossen wurden 817 Patienten mit bis dahin unbehandelter CLL (Binet-Stadium C oder B mit Therapiebedürftigkeit), die sich in guter körperlicher Verfassung befanden. Die Studienteilnehmer des Chemotherapie-Arms erhielten 6 Zyklen Fludarabin (25 mg/m²/d, d 1–3) und Cyclophosphamid (250 mg/m²/d, d 1–3) (FC), die Patienten des Immunchemotherapie-Arms bekamen zusätzlich Rituximab (MabThera®) in einer Dosierung von 375 mg/m² im ersten Zyklus (d 0) und

500 mg/m² in den fünf folgenden Zyklen (d 1) (FCR).

Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten Häufigkeiten vollständiger und partieller Remission sowie behandlungsbedingter Nebenwirkungen, Gesamtüberleben und Lebensqualität.

Ergebnisse

Die zusätzliche Gabe von Rituximab führte zu einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen auf 44,5% gegenüber 22,9% unter FC allein. Demgegenüber war die Rate partieller Remissionen mit 50,4% in der Kontrollgruppe deutlich höher als unter Immunchemotherapie (39,6%). Die zusätzliche Gabe des Antikörpers bewirkte einen Shift von partieller zu kompletter Remission. Damit bestätigen die Daten der CLL-8-Studie die Ergebnisse früherer Phase-II-Studien. Darüber hinaus konnte eine signifikante Steigerung des progressions-

freien Überlebens festgestellt werden, das bei der Behandlung mit FC allein im Median bei 32,3 Monaten lag und durch Rituximab auf 42,8 Monate verlängert wurde (p=0,00007).

Zur abschließenden Beurteilung des Gesamtüberlebens war die Beobachtungszeit noch zu kurz: Das 2-Jahres-Überleben lag nach FCR bei 91% gegenüber 88% nach FC. Da die Qualität des Ansprechens offenbar für das Überleben entscheidend ist und Patienten mit frühem Progress im Mittel nur 18 Monate lebten, während Anfang 2009 noch mehr als 90% der Patienten mit kompletter Remission am Leben waren, kann jedoch durchaus auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Rituximab gehofft werden.

Hinsichtlich der Häufigkeit schwerer Infektionen und der Zahl infektionsbedingter Todesfälle unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich. Lediglich Neutropenien und Leukopenien vom Grad 3/4 waren im FCR-Arm signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (33,7% vs. 21% bzw. 24% vs. 12,1%; p<0,0001). Die Rate an Thrombozytopenien und Anämien vom Grad 3/4 war im FCR-Arm nicht signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (7,4% vs. 10,9%; p=0,09 bzw. 5,4% vs. 6,8%; p=0,42). Wirksamkeit und Verträglichkeit der Immunchemotherapie waren unabhängig vom Alter der Patienten.

Quelle

Professor Dr. Michael Hallek, Dr. Barbara Eichhorst, Köln, Post-ASH-Presskonferenz „Neues vom ASH: Paradigmenwechsel in der CLL“, veranstaltet von der Roche Pharma AG, Köln, 15. Januar 2009.

Christine Vetter, Köln

Heilmittelwerberecht

Kommentar zum deutschen und europäischen Recht

Begründet von Jochem Gröning und Claudia Weihe-Gröning. Herausgegeben und bearbeitet von Ina Gerstberger und Andreas Reinhard. Gesamtwerk mit 3. Aktualisierungslieferung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2009. 1 074 Seiten, Loseblatt, 2 Ringordner. Fortsetzungswerk. 198,- Euro.

Zehn Seiten Gesetzestext und zwei DIN-A5-Ringorder mit Kommentaren – das verdeutlicht die Komplexität des Rechtsgebiets Heilmittelwerberecht. Arzneimittel wie auch Nahrungsergänzungsmittel sind Waren besonderer Art. Werbung für diese Produkte muss daher besonders strengen Regelungen unterworfen sein, um die Verbraucher verständlich zu informieren ohne die Freiräume für die Werbung zu stark einzuengen. Beachtet werden müssen neben der deutschen Rechts-

sprechung auch die europäischen Rechtsvorschriften. Das Abwägen verschiedener Interessen hat insbesondere bis Ende der 90er Jahre zu Urteilen geführt, die unter Umständen einer kritischen Kommentierung bedürfen. Diese kritisch-konstruktive Kommentierung ist einer der Pluspunkte des „Gröning“: Entwicklungen und Tendenzen in der heilmittelwerberechtlichen Rechtsprechung werden nicht nur kenntnisreich kommentiert, sondern sachlich hinterfragt. Rund zehn Jahre nach der Erstveröffentlichung liegt nun die 3. Aktualisierung vor – herausgegeben und bearbeitet von Rechtsanwältin Ina Gerstberger und Rechtsanwalt Dr. Andreas Reinhard. Die neue Autorenschaft hat zu umfangreichen Überarbeitungen und Neuaufnahmen geführt – und eine Fülle weiterer Neuauflagen ist nicht zuletzt durch



die EU-Vollharmonisierung der HWG-Vorschriften zu erwarten. Die Autoren werden die Veränderungen zeitnah mit aktuellen Kommentaren begleiten. Geblieben ist auch unter den neuen Herausgebern die sorgfältige und zukunftsweisende Kommentierung. Nach wie vor ist der „Gröning“ damit ein wichtiger Ratgeber für alle, die sich mit der komplexen Materie Heilmittelwerberecht befassen müssen.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt Arzneimitteltherapie express Nr. 110 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich),
Dr. Tanja Liebing, Dr. Tanja Saußeule und
Dr. Mirjam Tessmer
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 mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der 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.



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart